

Sous la direction de :

Jean-François Morère,  
Françoise Mornex, Denis Soulières

# THÉRAPEUTIQUE DU CANCER

2<sup>e</sup> ÉDITION

 Springer

**Thérapeutique du cancer**

2<sup>e</sup> édition

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

Jean-François Morère

Françoise Mornex

Denis Soulières

# Thérapeutique du cancer

2<sup>e</sup> édition

**Morère J.-F.**

Service d'oncologie médicale,  
Centre Hospitalier Universitaire Paris-Seine-Saint-Denis,  
Université Paris XIII  
125, route de Stalingrad, 93009 Bobigny Cedex

**Mornex F.**

Département de radiothérapie-oncologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud,  
Hospices Civils de Lyon, Chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite

**Soulières D.**

CHUM Hôpital Notre-Dame, 1560 Sherbrooke East, Montréal,  
Québec H2L 4M1, Canada

ISBN : 978-2-8178-0020-2 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, 2011  
Imprimé en France

Springer est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emplois. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Nadia Ouddane

Illustration de couverture : Cellules cancéreuses d'une métastase de la plèvre provenant d'un cancer primaire de l'estomac. Microscopie optique. Grossissement inconnu © CNRI/SPL/PHANIE  
Mise en page : Graficoul'Eure



## Liste des auteurs

**Aapro M.S.**

Institut multidisciplinaire d'oncologie,  
Clinique de Genolier,  
3, route du Muids,  
CH-1272 Genolier, Suisse.

**Ades L.**

Service d'hématologie clinique,  
Hôpital Avicenne,  
125, route de Stalingrad,  
93009 Bobigny Cedex.

**Alcindor T.**

Service d'oncologie,  
Centre universitaire de santé McGill,  
1650 avenue Cedar, Montréal,  
Québec, Canada, H3G 1A4.

**Andrieu J.-M.**

Oncologie et virologie moléculaire,  
Centre biomédical des Saints-Pères,  
Université de Paris-Descartes,  
45, rue des Saints-Pères,  
75270 Paris Cedex 06.

**Aoun M.**

Service des maladies infectieuses,  
Institut Jules Bordet,  
1, rue Héger-Bordet,  
B-1000 Bruxelles, Belgique.

**Azria D.**

Service de radiothérapie,  
Centre Val d'Aurelle,  
34000 Montpellier.

**Bachelot T.**

Centre Léon Bérard, 28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Bachet J.-B.**

Fédération des spécialités digestives  
et oncologie digestive,  
Hôpital Ambroise Paré,  
9, avenue Charles-de-Gaulle,  
92100 Boulogne-Billancourt.

**Barillot I.**

CORAD, Centre régional universitaire  
de Cancérologie H.S. Kaplan,  
Hôpital Bretonneau, CHU de Tours,  
2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours.

**Bazan F.**

Service d'oncologie,  
Hôpital Jean Minjoz,  
3, boulevard Alexandre-Flemming,  
25030 Besançon Cedex.

**Bendrihen N.**

Unité de psycho-oncologie,  
Institut de cancérologie  
Gustave Roussy,  
114, rue Édouard Vaillant,  
94805 Villejuif.

**Berghmans T.**

Unité de soins intensifs médico-  
chirurgicaux, Institut Jules Bordet,  
Centre des tumeurs de l'Université  
Libre de Bruxelles,  
1 rue Héger-Bordet,  
B-1000 Bruxelles, Belgique.

**Beuzeboc P.**

Service d'oncologie médicale,  
Institut Curie,  
26 rue d'Ulm,  
Paris 75005.

**Blais N.**

Hôpital Notre-Dame,  
Pavillon Deschamps,  
1560, Sherbrooke Est,  
Montréal, H2L 4M1, Canada.

**Blay J.-Y.**

Service de médecine,  
Centre Léon Bérard,  
28, rue Laennec, 69008 Lyon.

**Bosset J.-F.**

Service d'oncologie  
et de radiothérapie,  
CHU Jean Minjot,  
2, boulevard Alexandre-Flemming,  
25030 Besançon Cedex.

**Bouattour M.**

Service interhospitalier  
de cancérologie Bichat-Beaujon,  
Hôpital Beaujon,  
100, boulevard du Général-Leclerc,  
92118 Clichy Cedex.

**Bouillet T.**

CHU Paris-Seine-Saint-Denis,  
125, boulevard de Stalingrad,  
93009 Bobigny.

**Boyle H.**

Département de cancérologie  
médicale, Centre Léon-Bérard,  
28 rue Laennec, 69008 Lyon.

**Bréchet J.-M.**

Institut National du Cancer,  
52, avenue André Morizet,  
92100 Boulogne-Billancourt.

**Bron D.**

Service d'hématologie,  
Institut Jules Bordet,  
121, boulevard de Waterloo,  
B-1000 Bruxelles, Belgique.

**Buyse M.**

International Institute  
for Drug Development (IDDI),  
30, avenue Provinciale,  
1340 Louvain-La-Neuve, Belgique.

**Cals L.**

Service d'oncologie,  
Hôpital Jean Minjot,  
3, boulevard Alexandre-Flemming,  
25030 Besançon Cedex.

**Carpentier A.**

Service de neurologie,  
Hôpital Avicenne,  
125, route de Stalingrad,  
93009 Bobigny Cedex.

**Cassier P.A.**

Service de médecine,  
Centre Léon Bérard,  
28, rue Laennec, 69008 Lyon.

**Castaigne S.**

Service d'hématologie clinique,  
Hôpital André Mignot,  
177, rue de Versailles,  
78157 Le Chesnay Cedex.

**Chaaba H.**

Médecin assistant,  
Institut Curie, 26, rue d'Ulm,  
75005 Paris.

**Chaigneau L.**

Service d'oncologie,  
Hôpital Jean Minjot,  
3, boulevard Alexandre-Flemming,  
25030 Besançon Cedex.

**Colonna P.**

Oncologie et virologie moléculaire,  
Centre biomédical des Saints-Pères,  
Université de Paris-Descartes,  
45, rue des Saints-Pères,  
75270 Paris Cedex 06.

**Corre E.**

Service d'hématologie,  
Hôpital Saint-Antoine,  
184, rue du Faubourg St Antoine,  
75012 Paris.

**Créhange G.**

Service de radiothérapie,  
Centre François-Georges Leclerc,  
1 rue Professeur-Marion,  
21079 Dijon Cedex.

**Culine S.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital Saint-Louis,  
1, avenue Claude Vellefaux,  
75010 Paris.

**Dauchy S.**

Unité de psycho-oncologie,  
Institut Gustave Roussy,  
114, rue Édouard Vaillant,  
94805 Villejuif.

**Delbaldo C.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital Louis Mourier,  
178, rue des Renouillers,  
92701 Colombes Cedex.

**Deraemaeker R.**

Service de chirurgie plastique,  
Université libre de Bruxelles,  
CHU St Pierre, 322, rue Haute,  
1000 Bruxelles, Belgique.

**Di Fiore F.**

Unité d'oncologie uro-digestive,  
Pôle Viscéral, CHU Charles Nicolle,  
1, rue Germont, 76000 Rouen.

**Dreyer C.**

Service interhospitalier  
de cancérologie Bichat-Beaujon,  
Hôpital Beaujon,  
100, boulevard du Général-Leclerc,  
92118 Clichy Cedex.

**Droz J.-P.**

Département de cancérologie  
médicale, Centre Léon-Bérard,  
28, rue Laënnec, 69008 Lyon.

**Faivre S.**

Service interhospitalier  
de cancérologie Bichat-Beaujon,  
Hôpital Beaujon,  
100, boulevard du Général-Leclerc,  
92110 Clichy Cedex.

**Fenaux P.**

Service d'hématologie clinique,  
Hôpital Avicenne,  
125, route de Stalingrad,  
93009 Bobigny Cedex.

**Fléchon A.**

Département de cancérologie  
médicale, Centre Léon-Bérard,  
28, rue Laënnec, 69008 Lyon.

**Gatt M.-T.**

Unité douleur,  
Service de neurochirurgie,  
Hôpital Sainte-Anne,  
1, rue Cabanis, 75014 Paris.

**Geffrelot J.**

Service de radiothérapie,  
Centre François Baclesse,  
3, avenue Général-Harris,  
14076 Caen Cedex 05.

**Ghiringhelli F.**

Service d'oncologie médicale,  
Centre Georges-François Leclerc,  
1, rue Professeur-Marion,  
21079 Dijon Cedex.

**Girard N.**

Service de pneumologie,  
Hôpital Louis Pradel,  
Hospices Civils de Lyon,  
28, avenue du Doyen-Lépine,  
69677 Lyon (Bron) Cedex.

**Gligorov J.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital Tenon,  
4, rue de la Chine, 75020 Paris.

**Gouy S.**

Service de chirurgie,  
comité de gynécologie,  
Institut Gustave Roussy,  
114, rue Édouard Vaillant,  
94805 Villejuif.

**Grunenwald D.**

Service de chirurgie thoracique  
et vasculaire, Hôpital Tenon,  
4, rue de la Chine, 75020 Paris.

**Guastalla J.-P.**

Centre Léon Bérard, 28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Guillamo J.-S.**

Service de neurologie,  
CHU Côte de Nacre,  
avenue de la Côte-de-Nacre,  
14033 Caen Cedex 9.

**Heudel P.**

Centre Léon Bérard,  
28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08

**Itzykson R.**

Service d'hématologie clinique,  
Hôpital Avicenne,  
125, route de Stalingrad  
93009 Bobigny Cedex.

**Iwanicki-Caron I.**

Unité d'oncologie uro-digestive,  
Pôle viscéral, CHU Charles Nicolle,  
1, rue Germont, 76000 Rouen.

**Khayat D.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
47-83, boulevard de l'Hôpital  
75013 Paris.

**Kiladjian J.-J.**

Hôpital Saint-Louis,  
Centre d'investigations cliniques,  
1, avenue Claude-Vellefaux,  
75010 Paris.

**Klastersky J.**

Service de médecine interne et  
Laboratoire d'investigation clinique et  
d'oncologie expérimentale,  
H.J. Tagnon, Institut Jules Bordet,  
1, rue Héger-Bordet,  
B-1000 Bruxelles, Belgique.

**Labidi I.**

Centre Léon Bérard, 28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Lartigau E.**

Service de radiothérapie, Centre Oscar  
Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale,  
59000 Lille.

**Le Pechoux C.**

Service de radiothérapie,  
Institut Gustave-Roussy,  
114, rue Édouard vaillant,  
94805 Villejuif.

**Legrand O.**

Service d'hématologie,  
Hôpital Saint-Antoine,  
184, rue du Faubourg St Antoine,  
75012 Paris.

**Lifante J.C.**

Service de chirurgie générale  
et endocrinienne, Centre hospitalier  
Lyon-Sud, Chemin du Grand Revoyet,  
69495 Pierre-Bénite.

**Lokiec F.**

Service de pharmacologie,  
Institut Curie -  
Hôpital René Huguenin,  
35, rue Dailly, 92210 Saint-Cloud.

**Luu M.**

Unité douleur - Soins palliatifs,  
Hôpital Avicenne,  
125, rue de Stalingrad,  
93009 Bobigny Cedex.

**Maingon P.**

Service de radiothérapie,  
Centre Georges-François Leclerc,  
1, rue Professeur-Marion,  
21079 Dijon Cedex.

**Marie J.-P.**

Service d'hématologie,  
Hôpital Saint-Antoine,  
184, rue du Faubourg St Antoine,  
75012 Paris.

**Martin J.**

Hôpital Notre-Dame, Pavillon  
Deschamps 1560, Sherbrooke Est,  
Montréal, H2L 4M1, Canada.

**Mazeron J.J.**

Service de radiothérapie oncologique,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
47-83, boulevard de l'Hôpital,  
75013 Paris.

**Mazeron R.**

Service de radiothérapie, Comité de  
gynécologie, Institut Gustave-Roussy,  
114, rue Édouard Vaillant,  
94805 Villejuif Cedex.

**Meert A.-P.**

Unité de soins intensifs médico-  
chirurgicaux, Institut Jules Bordet,  
Centre des tumeurs de l'Université  
Libre de Bruxelles,  
1, rue Héger-Bordet,  
B-1000 Bruxelles, Belgique.

**Méeus P.**

Service de chirurgie,  
Centre Léon Bérard, 28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Michel P.**

Service d'hépatogastro-entérologie,  
Pôle viscéral, CHU Charles Nicolle,  
1, rue Germont, 76000 Rouen.

**Mignotte H.**

Centre Léon Bérard,  
28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Mirimanoff R.-O.**

Service de radiothérapie-oncologie,  
CHUV, Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois,  
21, rue du Bugnon,  
CH-1011 Lausanne, Suisse.

**Mithieux F.**

Centre Léon Bérard, 28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Mitry E.**

Service d'oncologie médicale,  
Institut Curie-Hôpital René Huguenin,  
35, rue Dailly,  
92210 Saint-Cloud.

**Moreau M.V.**

Service de radiothérapie  
et curiethérapie, Centre Alexis  
Vautrin, avenue de Bourgogne,  
54 500 Vandœuvre-Lès-Nancy.

**Moreau P.**

Hématologie clinique,  
CHU de Nantes,  
1, place Alexis-Ricordeau,  
44093 Nantes Cedex 1.

**Morère J.-F.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital Avicenne,  
125, route de Stalingrad  
93009 Bobigny Cedex.

**Mornex F.**

Service de radiothérapie-oncologie,  
Centre Hospitalier Lyon-Sud,  
Hospices Civils de Lyon,  
165, Chemin du Grand Revoyet,  
69310 Pierre-Bénite.

**Mouawad R.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
47-83, boulevard de l'Hôpital,  
75013 Paris.

**Olney H.J.**

Département de médecine,  
Département d'hématologie-  
médecine transfusionnelle,  
Centre Hospitalier de l'Université  
de Montréal,  
1560 rue Sherbrooke est, Montréal,  
Québec, H2L 4M1, Canada.

**Pagès O.N.**

Service de chirurgie thoracique,  
Hôpital Hôtel-Dieu,  
1, place du Parvis Notre-Dame,  
75181 Paris Cedex 04.

**Pailler M.C.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital Avicenne,  
125, route de Stalingrad,  
93009 Bobigny Cedex.

**Patard J.J.**

Service d'urologie,  
Hôpital Bicêtre,  
78, rue du Général Leclerc,  
94275 Le Kremlin-Bicêtre.

**Pautier P.**

Service de gynécologie,  
Institut Gustave Roussy,  
114, rue Édouard Vaillant,  
94805 Villejuif.

**Peeters-Asdourian C.**

Arnold Pain Management Center,  
Beth Israël Deaconess Medical Center,  
Harvard Medical School, Boston,  
Massachusetts, États-Unis.

**Peiffert D.**

Service de radiothérapie  
et curiethérapie,  
Centre Alexis Vautrin,  
avenue de Bourgogne,  
54500 Vandœuvre-Lès-Nancy.

**Peix J.L.**

Service de chirurgie générale  
et endocrinienne,  
Hôpital Lyon-Sud,  
165 Chemin Grand-Revoyet,  
69495 Pierre-Bénite.

**Peix M.**

Centre Léon Bérard,  
28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Peters S.**

Centre pluridisciplinaire d'oncologie,  
CHUV, Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois,  
21, rue du Bugnon, CH-1011  
Lausanne, Suisse.

**Piperno-Neumann S.**

Service de médecine oncologique,  
Institut Curie, 26, rue d'Ulm,  
75005 Paris.

**Pivot X.**

Service d'oncologie,  
Hôpital Jean Minjot,  
3, boulevard Alexandre-Flemming,  
25030 Besançon Cedex.

**Planchard D.**

Service d'oncologie médicale  
(comité thoracique),  
Institut Gustave-Roussy,  
114, rue Édouard Vaillant,  
94805 Villejuif.

**Pouessel D.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital Saint-Louis,  
1, avenue Claude Vellefaux,  
75010 Paris.

**Pujade Lauraine E.**

Hôtel-Dieu de Paris,  
1, Place du Parvis Notre-Dame,  
75002 Paris.

**Racadot S.**

Centre Léon Bérard,  
28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Ray-Coquard I.,**

Centre Léon Bérard,  
28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Raymond E.**

Service interhospitalier  
de cancérologie Bichat-Beaujon,  
Hôpital Beaujon,  
100, boulevard du Général-Leclerc,  
92118 Clichy Cedex.

**Rio B.**

Service d'hématologie,  
Hôpital Saint-Antoine,  
184, rue du Faubourg St Antoine,  
75012 Paris.

**Roberge D.**

Service de radio-oncologie,  
Centre universitaire de santé McGill,  
1650, avenue Cedar, Montréal,  
Québec, Canada, H3G 1A4.

**Rougier P.**

Service d'oncologie digestive,  
Hôpital européen Georges Pompidou,  
20-40, rue du Dr Blanc,  
75015 Paris.

**Scoazec J.-Y.**

Service d'anatomopathologie,  
Hôpital Édouard Herriot,  
5, place d'Arsonval, 69003 Lyon.

**Scotté F.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital européen Georges Pompidou,  
20, rue Leblanc, 75015 Paris.

**Sculier J.-P.**

Unité de soins intensifs médico-  
chirurgicaux, Institut Jules Bordet,  
Centre des Tumeurs de l'Université  
Libre de Bruxelles,  
1 rue Héger-Bordet,  
B-1000 Bruxelles, Belgique.

**Simon J.-M.**

Service de radiothérapie oncologique,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
47-83, boulevard de l'Hôpital,  
75013 Paris.

**Soulières D.**

CHUM Hôpital Notre-Dame,  
1560 Sherbrooke East, Montréal,  
Québec H2L 4M1, Canada.

**Spano J.-P.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
47-83, boulevard de l'Hôpital  
75013 Paris.

**Sylvestre V.**

Service d'oncologie,  
Hôpital Jean Minjot,  
3, boulevard Alexandre-Flemming,  
25030 Besançon Cedex.

**Taïeb J.**

Service d'oncologie digestive,  
Hôpital européen Georges Pompidou,  
20, rue Leblanc, 75015 Paris.

**Tazi Y.**

Service de médecine, comité de gynécologie, Institut Gustave Roussy,  
114, rue Édouard Vaillant,  
94805 Villejuif.

**Trédan O.**

Centre Léon Bérard, 28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Treilleux I.**

Centre Léon Bérard, 28, rue Laënnec,  
69373 Lyon Cedex 08.

**Turcotte R.**

Service de chirurgie orthopédique,  
Centre universitaire de santé McGill,  
1650 avenue Cedar, Montréal,  
Québec, Canada, H3G 1A4.

**Van Cutsem E.**

Service d'oncologie digestive,  
University Hospital Gasthuisberg,  
Herestraat 49, B-3000 Louvain,  
Belgique.

**Vignot S.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,  
47-83, boulevard de l'Hôpital,  
75013 Paris.

**Villanueva C.**

Service d'oncologie,  
Hôpital Jean Minjot,  
3, boulevard Alexandre-Flemming,  
25030 Besançon.

**Zelek L.**

Service d'oncologie médicale,  
Hôpital Avicenne,  
125, route de Stalingrad  
93009 Bobigny Cedex.

# Table des matières

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| Avant-propos .....                             | XIX |
| <i>J.-F. Morère, F. Mornex et D. Soulières</i> |     |

## Partie I – Modalités thérapeutiques

|                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. Principes de la chirurgie oncologique .....                                  | 3   |
| <i>D. Grunenwald</i>                                                            |     |
| 2. Principes de la chimioradiothérapie concomitante .....                       | 17  |
| <i>N. Girard et F. Mornex</i>                                                   |     |
| 3. Pharmacologie des cytotoxiques antitumoraux .....                            | 23  |
| <i>F. Lokiec</i>                                                                |     |
| 4. Hormonothérapie des cancers du sein .....                                    | 47  |
| <i>L. Zelek</i>                                                                 |     |
| 5. Thérapeutiques ciblées dans le traitement<br>des tumeurs solides .....       | 55  |
| <i>P. Beuzeboc</i>                                                              |     |
| 6. Mécanismes biologiques des effets tardifs des radiations<br>ionisantes ..... | 91  |
| <i>N. Girard, E. Lartigau, D. Azria et F. Mornex</i>                            |     |
| 7. Contrôle local et à distance des cancers .....                               | 99  |
| <i>G. Créhange, F. Ghiringhelli, P. Maingon et J.-F. Bosset</i>                 |     |
| 8. Principes d'oncogériatrie .....                                              | 111 |
| <i>M. S. Aapro</i>                                                              |     |

## Partie II – Effets secondaires

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| 9. Urgences et complications iatrogènes chez le patient<br>cancéreux ..... | 131 |
| <i>J.-P. Sculier, A.-P. Meert et T. Berghmans</i>                          |     |
| 10. Prévention et traitement des infections .....                          | 151 |
| <i>J. Klastersky et M. Aoun</i>                                            |     |

11. Systèmes d'évaluation et de prédiction des effets tardifs  
des radiations ionisantes ..... 167  
*N. Girard, D. Azria et F. Mornex*

### Partie III – Tumeurs du sein

12. Le cancer du sein localisé ..... 175  
*L. Zelek et J. Gligorov*
13. Traitements systémiques des cancers  
du sein métastatiques ..... 185  
*C. Villanueva, F. Bazan, L. Chaigneau, L. Cals,  
V. Sylvestre et X. Pivot*

### Partie IV – Tumeurs ORL

14. Les cancers de la sphère ORL ..... 199  
*D. Soulières*

### Partie V – Tumeurs du thorax

15. Cancer bronchique non à petites cellules ..... 219  
*O.N. Pagès, T. Bouillet et J.-F. Morère*
16. Cancer bronchique à petites cellules : principes  
et traitements ..... 235  
*D. Planchard et C. Le Pechoux*
17. Mésothéliome pleural malin ..... 259  
*J.-M. Bréchet*
18. Tumeurs du médiastin ..... 277  
*N. Blais et J. Martin*
19. Tumeurs thymiques ..... 293  
*N. Girard et F. Mornex*

### Partie VI – Tumeurs digestives

20. Tumeurs stromales gastro-intestinales ..... 305  
*P.A. Cassier, P. Méeus, J.-Y. Scoazec et J.-Y. Blay*
21. Cancer de l'œsophage ..... 327  
*P. Michel, I. Iwanicki-Caron et F. Di Fiore*
22. Cancer de l'estomac ..... 341  
*E. Van Cutsem*

|                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 23. Tumeurs digestives : côlon – rectum . . . . .                                      | 359 |
| <i>J.-B. Bachet, J. Taïeb, E. Mitry et P. Rougier</i>                                  |     |
| 24. Cancer du canal anal . . . . .                                                     | 387 |
| <i>M.V. Moreau et D. Peiffert</i>                                                      |     |
| 25. Prise en charge des tumeurs primitives du foie<br>et des voies biliaires . . . . . | 401 |
| <i>C. Dreyer, M. Bouattour, E. Raymond et S. Faivre</i>                                |     |
| 26. Chimiothérapie et radiothérapie des cancers pancréatiques                          | 415 |
| <i>N. Girard et F. Mornex</i>                                                          |     |

### Partie VII – Tumeurs urogénitales

|                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 27. Prise en charge thérapeutique des cancers de prostate . .                                                | 427 |
| <i>P. Beuzebec et les membres du CCAFU (Comité<br/>cancérologique de l'Association française d'urologie)</i> |     |
| 28. Tumeurs germinales du testicule . . . . .                                                                | 457 |
| <i>S. Culine, D. Pouessel et C. Delbaldo</i>                                                                 |     |
| 29. Cancer du rein . . . . .                                                                                 | 469 |
| <i>D. Pouessel, JJ. Patard et S. Culine</i>                                                                  |     |
| 30. Cancer de la vessie/uretère . . . . .                                                                    | 485 |
| <i>H. Boyle, A. Fléchon et J.-P. Droz</i>                                                                    |     |
| 31. Tumeurs de la verge . . . . .                                                                            | 495 |
| <i>J.M. Simon et J.J. Mazon</i>                                                                              |     |

### Partie VIII – Tumeurs gynécologiques

|                                                                                                                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 32. Cancer de l'endomètre . . . . .                                                                                                                                                                   | 517 |
| <i>Y. Tazi, R. Mazon, S. Gouy et P. Pautier</i>                                                                                                                                                       |     |
| 33. Thérapeutiques du cancer de l'ovaire . . . . .                                                                                                                                                    | 531 |
| <i>P. Heudel, I. Ray-Coquard, P. Méeus, I. Treilleux, I. Labidi,<br/>O. Trédan, F. Mithieux, S. Racadot, M. Peix, H. Mignotte,<br/>T. Bachelot, E. Pujade Lauraine, P. Pautier et J.-P. Guastalla</i> |     |
| 34. Col / Vagin . . . . .                                                                                                                                                                             | 577 |
| <i>I. Barillot</i>                                                                                                                                                                                    |     |

### Partie IX – Tumeurs cérébrales

|                                                        |     |
|--------------------------------------------------------|-----|
| 35. Les tumeurs gliales malignes de l'adulte . . . . . | 591 |
| <i>J.-S. Guillamo, J. Geffrelet et A. Carpentier</i>   |     |

**Partie X – Sarcomes**

36. Les sarcomes des parties molles ..... 615  
*R. Turcotte, T. Alcindor et D. Roberge*
37. Les sarcomes de l'os ..... 635  
*R. Turcotte, T. Alcindor et D. Roberge*

**Partie XI – Tumeurs de la thyroïde**

38. Cancer thyroïdien ..... 655  
*J.-L. Peix et J.C. Lifante*

**Partie XII – Tumeurs cutanées**

39. Les mélanomes : facteurs pronostiques et traitements adjuvants. Traitement médical du mélanome malin métastatique ..... 673  
*R. Mouawad, D. Khayat et J.-P. Spano*
40. Les carcinomes cutanés ..... 685  
*R. Deraemaecker*
41. Pathologies malignes directement associées ou non à l'infection à VIH : interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les agents cytotoxiques ..... 709  
*J.-P. Spano, R. Mouawad et S. Vignot*

**Partie XIII – Hématologie**

42. Traitement des leucémies aiguës ..... 729  
*E. Corre, J. P. Marie, B. Rio et O. Legrand*
43. Leucémie myéloïde chronique ..... 745  
*H. J. Olney*
44. Traitement des syndromes myélodysplasiques ..... 757  
*P. Fenaux, L. Ades et R. Itzykson*
45. Traitement des syndromes myéloprolifératifs Philadelphie-négatifs ..... 769  
*J.-J. Kiladjan*
46. Myélome multiple ..... 779  
*P. Moreau*
47. Lymphome de Hodgkin ..... 793  
*P. Colonna et J.-M. Andrieu*

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| 48. Lymphomes non hodgkiniens . . . . .   | 817 |
| <i>D. Bron</i>                            |     |
| 49. Leucémie à tricholeucocytes . . . . . | 837 |
| <i>S. Castaigne</i>                       |     |

#### Partie XIV – Tumeurs rares

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| 50. Les tumeurs rares . . . . .    | 849 |
| <i>S. Peters, R.-O. Mirimanoff</i> |     |

#### Partie XV – Soins de support

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| 51. Abords veineux . . . . .                               | 873 |
| <i>M.C. Pailler, J.F. Morère</i>                           |     |
| 52. Soins oncologiques de support . . . . .                | 883 |
| <i>F. Scotté</i>                                           |     |
| 53. Facteurs de croissance hématopoïétiques . . . . .      | 893 |
| <i>H. Chaaba, S. Piperno-Neumann</i>                       |     |
| 54. La douleur . . . . .                                   | 909 |
| <i>C. Peeters-Asdourian</i>                                |     |
| 55. Prise en charge des symptômes dans les cancers avancés | 923 |
| <i>M. Luu, M.-T. Gatt</i>                                  |     |
| 56. Annonce et vécu psychologique . . . . .                | 945 |
| <i>S. Dauchy, N. Bendrihen</i>                             |     |
| 57. Biostatistique : plans expérimentaux . . . . .         | 957 |
| <i>M. Buyse</i>                                            |     |

#### Annexes

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| Annexe I. Tableau des cytostatiques . . . . .      | 975  |
| Annexe II. Échelle de toxicité OMS . . . . .       | 979  |
| Annexe III. Le système d'évaluation SOMA . . . . . | 981  |
| Annexe IV. Échelle de performance . . . . .        | 1021 |
| Annexe V. Abaque de surface corporelle . . . . .   | 1023 |
| Index . . . . .                                    | 1025 |



# Avant-propos

*J.-F. Morère, F. Mornex et D. Soulières*

« *Souvent trop d'abondance appauvrit la matière* »  
(Boileau, Art poétique, Chant III, vers 256)

Les avancées de la connaissance scientifique dans les mécanismes de la cancérisation et de l'histoire naturelle du cancer ont sur les dix dernières années bouleversé complètement la vision que nous avions de cette maladie.

Les nouveaux mécanismes mis à jour sont autant de cibles sur lesquelles les thérapeutes jouent déjà ou peuvent espérer jouer dans un avenir très proche. Les groupements thématiques anciens sont démembrés par les progrès du « *profiling* » biologique. Les standards thérapeutiques sont remis les uns après les autres en question.

Grâce à ces progrès, la médecine oncologique devient une médecine de plus en plus personnalisée. Il était donc légitime et urgent de proposer une nouvelle édition de *Thérapeutique du cancer*.

Cet ouvrage est le fruit d'un travail collégial de différentes équipes franco-phones réparties tout autour du Globe, toutes expertes dans leur domaine.

Nous tenons à remercier les différents auteurs, pour la haute qualité de leur contribution. Nous adressons aussi nos vifs remerciements à Mesdames Nathalie Lhorset-Poulain de Springer Verlag France et Nathalie Marais pour leur aide précieuse à la réalisation de ce livre.

Dans cet ouvrage, tous ceux qui sont impliqués dans la prise en charge quotidienne du cancer pourront trouver les éléments essentiels des nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur des critères prédictifs et pronostiques tumeur par tumeur.

Nous espérons que cet ouvrage favorisera le dialogue et la multidisciplinarité à l'intérieur des équipes. Ils restent les meilleures sources de la qualité des soins que nous prodiguons à nos patients.

Malgré les soins apportés à la réalisation de ce livre, quelques imperfections peuvent cependant persister. Nous recommandons donc une vérification vigilante des protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie dans les publications originales référencées avant la mise en œuvre de tout traitement.

Nous sommes bien entendu attentifs à toute suggestion de votre part permettant d'améliorer cet ouvrage dans le futur.



# **Partie I**

-

## **Modalités thérapeutiques**



D. Grunenwald

La chirurgie reste au centre de la thérapeutique de la plupart des cancers. Un cancer localisé en résection complète est susceptible de guérir. Mais le chirurgien ne sera plus jamais le seul spécialiste concerné, comme il a pu l'être dans le passé. Les développements de l'oncologie moléculaire, qui approchent désormais les tumeurs, y compris solides, sous l'angle d'attaque de l'expression de biomarqueurs, ou de mutations génomiques, ont ajouté aux missions du chirurgien un rôle essentiel dans l'approvisionnement des tumorothèques, véritables « cambuses thérapeutiques » de demain. La résection chirurgicale reste encore aujourd'hui le seul traitement en mesure de guérir définitivement certains cancers. Mais ce privilège répond à des exigences particulières, et la chirurgie oncologique est encadrée par des contraintes spécifiques qui dépassent largement celles de la chirurgie d'exérèse pour lésion bénigne. Les pouvoirs publics dans leur démarche d'accréditation des centres habilités à la chirurgie des cancers ne font que relayer les sociétés savantes qui, depuis une décennie, émettent des recommandations qui deviendront inéluctablement opposables à plus ou moins brève échéance. La notion de seuil d'activité en est un bon exemple. Il est en effet aujourd'hui clairement démontré que, pour les patients opérés de cancer, le pronostic est meilleur lorsqu'ils sont opérés par des équipes ayant une expertise en oncologie et une activité importante. Les développements techniques de tout ce qui entoure l'acte chirurgical (imagerie, endoscopie, biologie, anesthésie, réanimation...) ont apporté des informations et des possibilités nouvelles, qui affinent les indications, mais aussi renforcent le principe de précaution. Les techniques chirurgicales s'adaptent et, dans le domaine du cancer, parfois s'alourdissent. Les traitements cytotoxiques systémiques, qui font partie intégrante du traitement de presque tous les cancers, même localisés, en position adjuvante, ou en induction, sont désormais rejoints par des thérapeutiques à cible biologique, personnalisées en fonction de facteurs cliniques ou tumoraux prédictifs de la réponse attendue. Que leurs indications en soient validées ou en cours d'étude clinique, la chirurgie oncologique est confrontée désormais aux contraintes de la collaboration avec ces traitements, en termes de délais à respecter, de toxicité additionnelle potentielle, de difficultés opératoires, de complications nouvelles. Au-delà de l'acte de résection curative, les stratégies multidisciplinaires impliquent en outre la chirurgie pour le diagnostic, la stadification, la mise en place de chambres de perfusion ou de vecteurs de brachythérapie, des gestes palliatifs ou des procédures à visée symptomatique, des résections de rattrapage, ou pour la réparation de lésions chirurgicales, ou des conséquences de la radiothérapie. Le chirurgien oncologue, en conséquence, doit avoir acquis, et se tenir informé, des connaissances sur les pathologies de sa discipline d'organe, sur les principes et les possibilités de la chirurgie, de la radiothérapie, de la chimiothérapie, des thérapies dites ciblées ou « customisées », de

l'immunothérapie, et de la biologie tumorale en général. L'importance prise désormais par les classifications TNM, et anatomopathologiques, et par la biologie moléculaire, au sein même de la décision thérapeutique, impose au chirurgien oncologue, qui aujourd'hui a l'obligation légale de partager ses décisions thérapeutiques avec ses collègues au sein d'une concertation pluridisciplinaire pour tout patient, d'acquiescer ces connaissances nouvelles, qu'il a le devoir d'intégrer à sa pratique [1].

---

## Historique

L'ablation curative de tumeur semble avoir été discutée dans l'ancienne Égypte dès 1600 av. J.-C., selon un papyrus rapporté en 1930 [2]. MacDowell réalise en 1809 la première intervention rapportée d'une tumeur ovarienne réséquée avec succès, puisque sa patiente, Mrs Jane Todd Crawford, a survécu 30 ans à cette opération, qui fut la première d'une série de 13 réalisées par ce chirurgien américain [3]. Mais il a fallu attendre l'avènement de l'anesthésie générale, introduite par deux dentistes, Morton et Long [4], pour que la première résection majeure sous anesthésie générale à l'éther puisse être pratiquée le 16 octobre 1846 par Warren, qui fit l'exérèse d'une glande sous-maxillaire et d'une partie de la langue [5]. L'introduction des principes de l'antisepsie, par Lister en 1867, à la suite des travaux de Pasteur, a rendu possible l'exercice de la chirurgie [6]. Le contrôle de la douleur opératoire, puis de l'infection ont permis alors un développement rapide des exérèses de tumeurs solides. La fin du XIX<sup>e</sup> siècle fut marquée par les travaux de Billroth [7], qui réalisa les premières gastrectomies, laryngectomie, et œsophagectomie, de Halsted, qui établit les principes de la chirurgie en-bloc, avec la mastectomie radicale [8]. Parmi les « grandes premières » de la chirurgie oncologique [9], il faut citer encore, sans être exhaustif, la première prostatectomie radicale par Young en 1904 [10], l'hystérectomie radicale de Wertheim la même année [11], l'amputation abdomino-périnéale du rectum par Miles en 1908 [12]. La première pneumonectomie réalisée avec succès par Graham en 1933 a permis à son patient, le Dr Gilmore, de vivre plusieurs dizaines d'années avant de mourir d'une cause non liée à son cancer du poumon [13]. Tous les organes sans exceptions, atteints de tumeurs, ont fait l'objet de tentatives ou de succès chirurgicaux. Les progrès de la chirurgie thoracique, des techniques cardiovasculaires, de la circulation extracorporelle, de la chirurgie orthopédique, de la chirurgie plastique, de la microchirurgie, de la neurochirurgie, ont permis et permettent encore aux équipes chirurgicales d'innover et de proposer à la communauté oncologique des interventions curatives, dont la réalité n'aurait pu être imaginable quelques années plus tôt, comme par exemple en 1996 la résection monobloc carcinologique de tumeurs de Pancoast avec envahissement vertébral, qui est aujourd'hui pratiquée couramment dans de nombreux pays [14].

**Tableau I** – Quelques premières oncologiques chirurgicales marquantes.

| Année | Auteur                  | Intervention                                   |
|-------|-------------------------|------------------------------------------------|
| 1809  | McDowel [3]             | Excision d'une tumeur de l'ovaire              |
| 1878  | Volkmann [15]           | Exérèse d'un cancer du rectum                  |
| 1881  | Billroth [7]            | Gastrectomie                                   |
| 1890  | Halsted [8]             | Mastectomie radicale                           |
| 1904  | Young [10]              | Prostatectomie radicale                        |
| 1906  | Wertheim [11]           | Hystérectomie radicale                         |
| 1908  | Miles [12]              | Amputation abdomino-périnéale du rectum        |
| 1912  | Spiller-Martin [16]     | Cordotomie pour le traitement de la douleur    |
| 1913  | Torek [17]              | Réséction d'un cancer de l'œsophage thoracique |
| 1927  | Divis [18]              | Métastasectomie pulmonaire                     |
| 1933  | Graham [13]             | Pneumonectomie                                 |
| 1935  | Whipple [19]            | Duodéno-pancréatectomie                        |
| 1953  | Chardack-MacCallum [20] | Exérèse d'une tumeur de Pancoast après RT      |
| 1996  | Grunenwald-Mazel [14]   | Vertébrectomie monobloc pour cancer pulmonaire |

## L'oncologie chirurgicale

La chirurgie est organisée par spécialité d'organes ou de fonctions, cardiovasculaire, thoracique, digestive, urologique, neurologique, appareil locomoteur... Mais elle peut aussi trouver une hiérarchie transversale, où le spécialiste apporte ses compétences à des disciplines organiques différentes, chirurgie pédiatrique, plastique... La chirurgie oncologique, en raison de son champ d'activité, ne saurait constituer une spécialité en elle-même, sauf à ne représenter qu'une sous-section de la chirurgie viscérale par exemple, celle qui serait exercée dans les centres de lutte contre le cancer, où la chirurgie est réservée à la pathologie tumorale. En réalité le chirurgien oncologue, compte tenu de la quantité de connaissances, d'expérience acquise nécessaires à sa pratique, ne peut être qu'un spécialiste d'organe ou de fonction, ORL, thoracique, digestif, urologue, etc., qui possède en outre des compétences dans le domaine de la cancérologie, aussi bien par sa connaissance de la maladie cancéreuse et des traitements disponibles, que des règles à respecter dans ce domaine si particulier que sont les tumeurs malignes. Ainsi le chirurgien oncologue, en supplément de ses connaissances « organiques » ou « fonctionnelles » doit jouer un rôle prépondérant dans la communauté oncologique, ainsi que dans la communauté chirurgicale de son institution ou de son environnement. Il est l'expert auprès de ses collègues chirurgiens ou médecins pour les problèmes spécifiques de la cancérologie. Mieux que ses collègues chirurgiens non rompus à cette pratique, il a l'expertise de certaines interventions majeures, résections élargies de sarcomes, exentérations pelviennes, chirurgie élargie de la sphère ORL, curages ganglionnaires étendus, résections thoraciques élargies, perfusion de membre isolé... Il a en charge la recherche des interventions innovantes, et l'organisation des protocoles de recherche chirurgicale. Par sa position centrale au sein du traitement des cancers relevant de la chirurgie, il doit à la fois coordonner les activités oncologiques autour de la chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, mais

aussi par sa connaissance de l'anatomie et de la macroscopie pathologique participer, voire conduire à chaque fois que cela est possible, les programmes de recherche dans le domaine de l'oncologie. En contact étroit avec la communauté des oncologues, il est rapidement informé des progrès et développements, des nouvelles drogues, des essais thérapeutiques majeurs et de leurs résultats, des nouvelles techniques, l'hyperthermie, la photothérapie, la radiofréquence, les endoscopies thérapeutiques, la radiothérapie stéréotaxique, etc., et il en assure la diffusion auprès de ses collègues moins impliqués dans le domaine de la cancérologie. Enfin, le chirurgien est, au sein de la réunion de concertation pluridisciplinaire, le mieux à même de définir le stade TNM de chaque patient, avec les conséquences stratégiques qui en découlent.

---

## L'anesthésie en pratique oncologique

La chirurgie oncologique réalise parfois des délabrements majeurs, chez des patients dont les comorbidités induisent souvent des risques élevés. La consultation préanesthésique prend ici toute son importance. L'état général des malades est parfois altéré, soit par la maladie, soit par les traitements oncologiques en cours ou réalisés. Certains cancers (ORL, œsophage, poumon, vessie...) en relation plus ou moins directe avec les habitudes de vie, en particulier le tabagisme, sont associés avec des comorbidités cardiovasculaires ou respiratoires, qui vont accroître les risques chirurgicaux et aggraver les suites opératoires.

Les pathologies néoplasiques sont également associées avec un risque accru de maladie thrombo-embolique, et ceci est aggravé par l'acte chirurgical [21]. Ce risque est d'ailleurs majoré au cours ou dans les suites de certaines interventions chirurgicales, urologiques, gynécologiques, thoraciques ou concernant l'appareil locomoteur. Il peut de surcroît être encore augmenté par certaines positions opératoires, comme le décubitus latéral, en chirurgie thoracique ou lombaire, par exemple. C'est la raison pour laquelle le patient opéré pour des raisons oncologiques doit être considéré à haut risque thrombo-embolique et le traitement anticoagulant préventif adapté à ce risque.

Le développement des stratégies thérapeutiques multidisciplinaires conduit désormais beaucoup de patients à la chirurgie après des traitements d'induction, de chimiothérapie ou de chimioradiothérapie. Les inhibiteurs de l'angiogenèse sont de plus en plus utilisés, et un risque hémorragique potentiel, probablement plus lié à la nécrose tumorale qu'à l'action vasculotrope de ces nouvelles molécules, a conduit les experts à en réserver l'usage de façon conditionnelle (localisation, histologie...). La chirurgie, sauf cas d'urgence, devra être différée à 6-8 semaines après l'arrêt de ce type de traitement. Certains traitements peuvent avoir des conséquences en termes de toxicité immédiate ou retardée, ou peuvent interférer avec l'anesthésie générale, et la chirurgie envisagée. La liste exacte des drogues de chimiothérapie administrée doit être connue du médecin anesthésiste, qui en tient compte dans ses protocoles opératoires. Certains médicaments comme la doxorubicine par exemple ont une toxicité myocardique, et il est impératif de vérifier par une échographie cardiaque avant toute intervention majeure l'état de la fonction ventriculaire gauche des patients ayant été traités par une chimiothéra-

pie lourde. Par ailleurs, il a été décrit des spasmes artériels coronaires au cours d'inductions anesthésiques, chez les patients ayant été traités, notamment par la doxorubicine. De même, certaines drogues, comme la bléomycine, par exemple, ont une toxicité connue sur le tissu pulmonaire, qui peut induire une fibrose interstitielle pulmonaire grave. La ventilation en oxygène pur chez ces patients au cours d'une intervention chirurgicale peut entraîner la survenue d'une pneumopathie interstitielle qui, à court terme, pourrait évoluer vers une fibrose définitive. Chez ces patients, toute ventilation comportant une FiO<sub>2</sub> supérieure à 50 % doit être formellement proscrite, et ce aussi bien pendant qu'après l'intervention, si une période de ventilation assistée est nécessaire. De nombreuses chimiothérapies ont une toxicité rénale potentielle. La fonction rénale de ces patients doit être très minutieusement évaluée avant toute intervention, car celle-ci peut être responsable de la décompensation d'une insuffisance rénale modérée. De nouvelles drogues apparaissent régulièrement, et le concept de la chimiothérapie d'induction dans toutes les disciplines de la cancérologie fait appel à des protocoles d'évaluation, où la morbidité chirurgicale post-induction est investiguée. La chirurgie réalisée en deuxième intention après l'administration des nouvelles molécules devra faire l'objet d'évaluation, et les conséquences de ces traitements sur le déroulement de l'anesthésie et des suites opératoires sont encore mal connues. Cette incertitude doit inciter à la prudence, et à une vigilance accrue, chez les patients soumis à ces nouveaux traitements. De plus, toute chimiothérapie a des conséquences connues sur les lignées sanguines. Un délai est indispensable après la dernière cure de chimiothérapie, à l'issue duquel un contrôle de numération formule sanguine permet de donner le « feu vert » pour l'intervention, avec une récupération suffisante des trois lignées, hématies, globules blancs, en particulier les polynucléaires, et plaquettes. Ce délai est de trois semaines environ avec les standards de chimiothérapie. Ces malades, malgré une bonne récupération des lignées globulaires, restent des immunodéprimés, et une antibiothérapie préventive peropératoire, des risques septiques chirurgicaux, adaptée à la pathologie d'organe concernée est impérative. Le risque infectieux postopératoire fait l'objet d'une surveillance attentive et, au moindre doute, des contrôles de numération globulaire, de la C-Réactive Protéine, et des prélèvements bactériologiques devront être réalisés, avec la reprise d'une antibiothérapie adaptée. Les patients ayant été traités par une radiothérapie thoracique et ou médiastinale ont un risque élevé d'atteinte péricardique ou myocardique, recherchée par l'échographie cardiaque, éventuellement complétée d'une épreuve d'effort, voire d'une angioplastie coronarienne avant la chirurgie.

Chaque discipline d'organe a son lot de particularités, en termes de techniques d'anesthésie, ou de périanesthésie. La pratique, très répandue, de l'anesthésie péridurale ou spinale, pour la chirurgie de la moitié inférieure du corps, ou des anesthésies locorégionales pour le membre supérieur par exemple, sera assortie des précautions nécessitées par les traitements préalablement administrés (risques hémorragiques, septiques, etc.). La prévention des embolies gazeuses au cours de la chirurgie des métastases pulmonaires fait appel à une reventilation pulmonaire après exclusion, très progressive, où toute ventilation manuelle, ou pression positive doit être proscrite.

Les résections majeures, pour des sarcomes des membres, du tronc, certaines résections thoraciques élargies, et de nombreuses interventions sont douloureuses, parfois extrêmement douloureuses, et l'expertise analgésique est très sollicitée au cours de la pratique de la chirurgie oncologique. Le recours aux antalgiques majeurs, parfois en conflit avec certaines fonctions (reprise du transit, ventilation spontanée, par exemple) est facilité par la généralisation de la perfusion autocontrôlée, qui ne dispense pas d'une surveillance médicale attentive. Les techniques d'analgésie postopératoire locorégionale, par cathéter épidural, sous-pleural, paravertébral, etc., sont désormais largement utilisées dans la plupart des disciplines de la chirurgie oncologique.

---

## Le diagnostic chirurgical

Le diagnostic du cancer est cytologique ou histologique. La cytologie par aspiration à l'aiguille peut être suffisante pour le diagnostic de cancers du sein, de la thyroïde, de la glande parotide, ou pour les ganglions cervicaux ou sus-claviculaires, dont la situation superficielle les rend facilement accessibles à un repérage par la palpation. La cytoponction peut aussi être guidée par l'échographie, directe (thyroïde, sein), transpariétale (foie), transœsophagienne ou transbronchique (adénopathies médiastinales), transduodénale ou transgastrique (pancréas), transrectale (prostate). Elle peut être réalisée lors d'endoscopies (bronchiques, digestives ou urinaires), ou guidée par le scanner (foie, surrénale, poumon).

Dans les indications où la cytologie par aspiration n'est pas possible, ou n'est pas capable d'apporter un diagnostic de certitude, ou si la technique d'analyse tissulaire nécessite une quantité plus importante de matériel, l'obtention de prélèvements pour le diagnostic fait appel à la biopsie ou à l'excision chirurgicale. Cette chirurgie doit répondre à certaines règles. S'agissant uniquement d'une procédure diagnostique, elle doit faire courir un risque minimal, être réalisée sans délabrement, avec le maximum de rentabilité, et ne pas être la cause d'un retard au traitement, par des complications éventuelles. Les prélèvements sont réalisés en taille, et quantité adéquates. Ils sont manipulés le moins possible, afin de ne pas créer de lésions d'écrasement, de dilacération. Ils sont effectués avec des instruments (pinces à biopsie, ciseaux, bistouris) bien aiguisés, à tranche nette, et sans utiliser l'électrocoagulation. Ils sont acheminés au laboratoire d'anatomopathologie le plus rapidement possible, et de préférence faire l'objet d'une première analyse extemporanée. Cet examen extemporané sur fragments congelés permet de confirmer que les prélèvements sont adéquats, mais ne peut remplacer l'analyse ultérieure, les colorations, et l'immunohistochimie, après fixation. Pour cette raison, l'extemporanée n'inclut pas la totalité des prélèvements, dont la plus grande partie est préservée pour l'examen conventionnel. Certains prélèvements sont mis en culture sur milieux spéciaux, ou préservés dans l'azote liquide, en vue de traitements ultérieurs (autovaccins, etc.). Tous les prélèvements, tissulaires ou cellulaires doivent être techniqués dans la perspective d'études moléculaires ultérieures (expression de biomarqueurs, recherche de mutations...). Des empreintes sont réalisées immédiatement en cas de suspicion de lymphome par exemple.

Le site de la biopsie, voie d'abord et tissus avoisinants, fait l'objet de précautions, pour éviter toute contamination tumorale. Au cours de la biopsie, les berges cutanées sont protégées et sont lavées au sérum avant la fermeture de l'incision. La survenue d'un hématome peut contribuer à la croissance tumorale, et doit être soigneusement évitée par une hémostase attentive. Les instruments utilisés pour la biopsie proprement dite ne sont pas réutilisés pour la fermeture pariétale. Dans certaines pathologies, le site de la biopsie sera traité par une radiothérapie externe (mésothéliome), ou réséqué à l'occasion d'une chirurgie radicale ultérieure (sarcomes). Pour cette raison, la position de la cicatrice de la biopsie chirurgicale doit tenir compte de la chirurgie d'exérèse éventuelle ultérieure. En particulier, les biopsies des membres seront placées longitudinalement de façon à en faciliter la résection.

Le développement de l'endoscopie chirurgicale a considérablement ouvert l'accessibilité des biopsies chirurgicales. La coelioscopie abdominale ou pelvienne, la thoracoscopie, la médiastinoscopie, l'hystéroscopie, permettent d'aborder au prix d'incisions minimales, voire sans incision, et d'hospitalisations courtes la plupart des localisations tumorales les plus fréquentes. Mais la survenue d'implantations tumorales malignes, à la suite de telles biopsies, sur les sites d'accès de thoracoscopie en particulier a donné l'occasion d'établir des règles pratiques simples pour ces prélèvements [22]. Ceux-ci sont de préférence réalisés à l'aiguille fine protégée, sous contrôle de la vue. Les prélèvements tissulaires sont extraits de la cavité dans un sac de plastique étanche, afin d'éviter tout contact pariétal. La cavité est lavée à la fin de la procédure, avec une grande quantité de sérum stérile. Lors d'une chirurgie ultérieure éventuelle, les sites d'accès de la biopsie devront être minutieusement inspectés, et réséqués au moindre doute.

---

## La biopsie ganglionnaire

Le prélèvement chirurgical d'une adénopathie est généralement indiqué dans un but diagnostique devant une suspicion de lymphome, ou de carcinome métastatique.

Le diagnostic de lymphome devra permettre en outre de définir ses types et sous-types exacts, de connaître avec précision l'architecture du ganglion, de réaliser des analyses immunohistochimiques. Il est donc nécessaire d'apporter au laboratoire du tissu en quantité suffisante, à l'état frais, au mieux une adénopathie entière, ayant subi un minimum de manipulation. Elle fera l'objet d'empreintes, et de congélation.

---

## Le « *staging* » chirurgical des carcinomes

Au-delà du diagnostic purement histologique, le rôle de la chirurgie à l'étape pré-thérapeutique prend de plus en plus d'importance avec l'avènement des traitements non chirurgicaux d'induction (chimio et/ou radiothérapie). Le statut exact

1

TNM et le stade pathologique déterminent la catégorie thérapeutique, et surtout la séquence thérapeutique la mieux adaptée, en pratique clinique, et dans les essais thérapeutiques [23].

L'extension tumorale directe (T), certes de mieux en mieux appréciée par les différents procédés d'imagerie (scanner, IRM, échographie), nécessite parfois néanmoins le complément d'une vision directe (atteinte T4 de l'aorte thoracique par une tumeur pulmonaire) ou de biopsies sous contrôle de la vue (carcinose péritonéale). Le caractère encapsulé, l'invasion des séreuses, l'atteinte d'organes de voisinage, la taille de la lésion si elle est mesurable, sont les éléments descripteurs essentiels sans lesquels le stade TNM ne pourra être établi avec suffisamment de précision pour remplir son rôle de guide thérapeutique (choix du type de traitement locorégional de première intention). La chirurgie vidéo-assistée a transformé les conditions d'appréciation de l'extirpabilité de certaines tumeurs. Ainsi utilisée comme premier temps opératoire pour un cancer de l'estomac ou du pancréas, la coelioscopie permet d'apprécier les possibilités chirurgicales avec un minimum de morbidité potentielle. Avant son avènement, un grand nombre de patients devaient subir une laparotomie exploratrice. Désormais, à peu de frais, l'absence de métastase péritonéale ou hépatique peut être vérifiée. L'échographie peropératoire permet de vérifier l'état des vaisseaux mésentériques et de la veine porte, entre autres.

L'atteinte ganglionnaire lymphatique n'est déterminée avec certitude que par la preuve histologique. Certaines recommandations internationales sur l'interprétation des données radiologiques ont pu être établies dans un but de simplification de la pratique courante. Ainsi une image d'adénopathie médiastinale inférieure à 1 cm au scanner n'est pas considérée comme suspecte. Certaines études ont pourtant démontré que, parmi les ganglions de cette catégorie de taille, plus de 10 % sont retrouvés positifs sur une analyse systématique rigoureuse [24]. L'incidence pronostique essentielle de l'atteinte ganglionnaire, dont les conséquences thérapeutiques sont majeures incite à une étude scrupuleuse de cet aspect du TNM. La généralisation de la tomographie à émission de positons couplée à la tomodesitométrique, si elle affine dans la plupart des cas l'appréciation ganglionnaire de cette dernière, n'évite pas dans tous les cas, en particulier en cas de fixation hypermétabolique, le recours à une confirmation cytologique ou histologique. Partout où cela est possible, par des moyens relativement simples, la documentation des ganglions accessibles doit être effectuée, si elle peut influencer le choix du traitement. Les aires inguinales, cervicales, axillaires, qui restent superficielles, sont accessibles à un abord direct chirurgical, si la cytoponction à l'aiguille est insuffisante. Les adénopathies médiastinales et cœliaques sont explorées par les techniques de cytoponction à l'aiguille, avec cytologie en temps réel, guidée par l'écho-endoscopie, endobronchique pour le médiastin ou les hiles pulmonaires, ou transœsophagienne, ou transgastrique, selon leur localisation. Les adénopathies gauches, de la fenêtre aortopulmonaire, inaccessibles autrement, restent explorables par la thoracoscopie. Le développement de ces techniques, parallèlement à celui de la scintigraphie métabolique (FDG-18, choline...) couplée à la tomodesitométrique, a amélioré considérablement l'évaluation préthérapeutique du stade TNM, mais également la réévaluation après traitement d'induction. Ces progrès se font au détriment des abords chirurgicaux (médiastinoscopie...) réservés désormais à certains faux-négatifs de la ponction écho-guidée, ou à la réévaluation post-théra-

peutique. La vérification médiastinale, après chimiothérapie première, permet de décider de l'opérabilité en cas de bonne réponse. La pratique du « second look », classique lors du traitement de certains cancers de l'ovaire, a été considérablement simplifiée avec l'avènement de la cœliochirurgie.

Le statut métastatique (M) fait également parfois partie des prérogatives de la chirurgie. En cas d'échec des procédés de cytoponction, une lésion suspecte surrénalienne, hépatique, osseuse, pulmonaire, sera parfois abordée dans un but purement diagnostique, afin de déterminer le choix thérapeutique, traitement purement locorégional de la tumeur primitive, ou traitement systémique. Cette exploration peut être dans certaines circonstances le premier temps d'une chirurgie d'exérèse planifiée (exploration transdiaphragmatique homolatérale d'une surrénale au cours d'une thoracotomie pour cancer du poumon). Quels que soient la technique et le site de prélèvement, les principes exposés plus haut sur les règles de prélèvement, la protection contre la contamination tumorale doivent être minutieusement respectés.

---

## La chirurgie radicale

L'exérèse chirurgicale reste la méthode la plus simple et la plus sûre de guérir les tumeurs solides lorsque la prolifération est anatomiquement localisée. Malheureusement, lors de leur première présentation, presque 70 % sont porteurs de micrométastases. La sélection pertinente des patients qui peuvent bénéficier d'un traitement local isolé, la mise au point et le choix du meilleur traitement en termes de contrôle local au prix de la morbidité la plus faible et pour la meilleure qualité de vie sont les défis auxquels est confronté le chirurgien oncologue.

Le choix du traitement local dépend du type de cancer et de sa localisation. Dans de nombreux cas, une résection qui circonscrit la tumeur avec une marge significative de tissu sain est un traitement local suffisant. L'exérèse large d'un mélanome cutané est un traitement local adapté dans 90 % des cas. La colectomie avec une marge de résection de 5 cm au-delà de la tumeur apporte un contrôle local dans plus de 95 % des cas. Un des principes fondamentaux de la chirurgie oncologique a été introduit par Halsted, avec la mastectomie radicale, fondée sur l'idée que la progression tumorale se faisait de la tumeur primitive vers les ganglions lymphatiques [8]. Ainsi la guérison ne pouvait être obtenue que par l'ablation large de la tumeur elle-même et de ses sites de drainage lymphatique. L'acquisition progressive des connaissances sur l'histoire naturelle et la biologie tumorale du cancer du sein, et les résultats d'essais cliniques fondés sur cette connaissance ont modifié considérablement la pratique dans ce domaine. Il a notamment pu être démontré que l'étendue du traitement locorégional n'était pas un facteur déterminant majeur du résultat à long terme, et que la chirurgie conservatrice, avec curage ganglionnaire axillaire, suivie d'une radiothérapie post-opératoire, donnait les mêmes résultats sur la survie que la mastectomie radicale, avec une incidence favorable évidente sur la qualité de vie [25]. La prise en charge des sarcomes des tissus mous des extrémités a suivi une évolution similaire, l'amputation et la désarticulation de membre ayant été progressivement remplacées dans nombre de cas par des interventions conservatrices dans le cadre de straté-

gies multidisciplinaires de traitement, où la perfusion de membre isolé a désormais une place grandissante [26]. Il en est de même du traitement du cancer du rectum, où les progrès de la technique chirurgicale (anastomoses basses, résection transanale) ont permis chez de nombreux patients le maintien de la continuité intestinale et la conservation du sphincter anal. La technique de la recherche du ganglion sentinelle a modifié la prise en charge chirurgicale du mélanome malin [27], du cancer du sein [28], et son application est à l'étude dans d'autres localisations, en particulier le cancer du poumon [29]. Le ganglion sentinelle est le premier relais de drainage lymphatique du site primitif tumoral. L'injection d'un traceur radioactif ou coloré dans la tumeur ou au voisinage du site tumoral permet, au cours de l'intervention chirurgicale, d'identifier ce ganglion sentinelle spécifiquement coloré ou radioactif, et de le réséquer électivement pour en faire l'examen histologique extemporané. Un ganglion sentinelle histologiquement négatif aurait théoriquement pour signification l'absence de diffusion ganglionnaire et, par conséquent, dispenserait de réaliser un curage ganglionnaire qui pourrait être inutile et délétère. La positivité du ganglion sentinelle dans le mélanome des membres traduit une maladie diffusée au-delà du site primitif, qui peut être contrôlée localement par un curage ganglionnaire régional large, et faire l'objet de traitements adjuvants.

Ces quelques exemples illustrent bien les problématiques similaires que rencontrent les différentes spécialités de chirurgien oncologue (ORL, gynécologues, digestifs, thoraciques, urologues, plasticiens, etc.). En pratique, les grands principes de la chirurgie oncologique, quelle que soit la discipline, sont les suivants :

- 1) La chirurgie d'une tumeur solide n'est indiquée qu'avec la certitude de l'absence d'une maladie métastatique.
- 2) La résection d'une tumeur maligne se doit d'être complète et de concerner tout le tissu néoplasique, tumoral et ganglionnaire.
- 3) Un équilibre judicieux doit être trouvé entre le délabrement prévisible entraîné par la chirurgie et les chances de guérison, en considérant les alternatives thérapeutiques et leur résultat potentiel.
- 4) Une résection complète n'est considérée comme telle que si toutes les marges de résections sont exemptes de tissu tumoral à l'examen histopathologique définitif.
- 5) L'examen histologique extemporané fait partie intégrante de toute intervention oncologique, pour confirmer un diagnostic de malignité, vérifier les marges, et faire le bilan de l'extension lymphatique locorégionale.
- 6) La protection du champ opératoire en cours d'intervention doit faire l'objet de précautions minutieuses pour éviter toute contamination directe tumorale, en particulier pariétale. Ceci concerne autant les instruments utilisés que les mains du chirurgien et de ses aides. Le champ opératoire doit être abondamment lavé à l'eau stérile en fin de procédure.
- 7) Le compte rendu opératoire d'une intervention oncologique doit être particulièrement détaillé, comportant entre autres une description macroscopique systématique des lésions observées, le site et le résultat des examens extemporanés, la justification des gestes effectués, et leur description, en particulier celle du curage ganglionnaire et de son étendue.

- 8) La perspective envisagée d'une radiothérapie postopératoire sera facilitée par la mise en place de repères métalliques (clips en titane, afin de préserver les possibilités de résonance magnétique nucléaire).

---

## La chirurgie après traitement d'induction

L'oncologie voit se développer dans la plupart des cancers des protocoles de chimiothérapie ou de radio-chimiothérapie préopératoires. Les risques pris au cours de ces interventions ne se conçoivent que dans le cadre de stratégies bien définies, où soit le traitement s'applique de parti pris à une tumeur d'emblée opérable, et dans le cadre d'indications validées, ou de protocoles de recherche, soit est destiné à rendre réséquable une tumeur qui ne l'est pas au moment de sa présentation clinique initiale. Dans les deux cas, la réévaluation de la situation locale et des sites métastatiques potentiels avant de décider la chirurgie doit être extrêmement rigoureuse. Lorsque le traitement d'induction a pour rôle de faciliter la chirurgie, les patients non répondeurs au traitement doivent être récusés, et faire l'objet d'un changement d'orientation thérapeutique. Si la chimiothérapie, en dehors des conséquences médicales mentionnées plus haut (voir anesthésie), a peu de conséquences majeures sur la procédure chirurgicale elle-même, l'intégration de l'irradiation dans une stratégie précédant la chirurgie induit des difficultés et risques additionnels majeurs, qui devraient faire réserver ces indications à des centres rompus à cette pratique. En effet, la radiothérapie administrée avant l'intervention est responsable d'une fibrose tissulaire, qui, dans certaines localisations, peut rendre très périlleuse la dissection chirurgicale (médiastin, régions cœliaque, lombos-aortique, cervicales...). En outre, la sclérose des vaisseaux nourriciers a des conséquences sur la cicatrisation, et ces situations requièrent des équipes chirurgicales entraînées, aussi bien pour assurer la prévention des complications par des moyens techniques appropriés (myoplasties, épiploplasties de protection...) que pour traiter ces complications (fistules, désunions pariétales...) si elles surviennent. L'irradiation thoracique induit de surcroît des risques spécifiques pulmonaires qui peuvent mettre en jeu au cours des suites opératoires le pronostic vital, à l'occasion de syndromes de détresse respiratoire aiguë. Ces situations, qui peuvent conduire à une ventilation assistée de longue durée, requièrent un environnement très adapté, en réanimation notamment. Il appartient au chirurgien oncologue de prévoir ces accidents, et d'avoir informé préalablement le patient et sa famille de la possibilité de leur survenue.

La participation croissante des molécules anti-angiogéniques au traitement de nombreuses pathologies néoplasiques (rein, poumon, colorectal, sein...) conduit un certain nombre de patients atteints de ces cancers à être opérés, soit de façon programmée, soit en urgence (occlusion intestinale, par exemple), pendant ou à la suite d'un tel traitement (bevacizumab, sunitinib...), ou à recevoir dans les suites de la chirurgie ce type de traitement. Les indications de ces traitements sont parfois conditionnées par l'histologie (cancers bronchiques non épidermoïdes, par exemple), et un délai doit être respecté avant une intervention chirurgicale non urgente, idéalement de quatre à cinq semaines [30].

1 L'étendue idéale de la résection chirurgicale après traitement d'induction reste une question controversée. En cas de réponse objective au traitement, le stade initial tumoral TNM a régressé. Selon les localisations, certains sont favorables à maintenir une résection aussi large qu'elle aurait dû l'être initialement, d'autres préfèrent réduire l'agressivité chirurgicale et se limiter à l'exérèse nécessitée par les constatations cliniques et paracliniques faites au cours de la réévaluation. La justification d'une résection majeure (pneumectomie, cystectomie...) en cas de réponse complète se discute également. Mais cette discussion est d'autant plus difficile que la réponse complète ne peut souvent être confirmée que sur les données histopathologiques de la pièce opératoire.

---

### La chirurgie des métastases

Le traitement d'un cancer métastatique n'est en principe pas chirurgical. Dans certains cas (cerveau, rachis, certaines localisations osseuses), la résection chirurgicale peut être imposée à titre palliatif, ou pour des raisons symptomatiques, pour améliorer la qualité de vie. Mais il a été démontré également que pour certains sites métastatiques (foie, poumon, surrénales, en particulier), et ceci concerne la plupart des tumeurs primitives, la chirurgie réglée des métastases pouvait apporter un gain important en termes de survie. Les principes oncologiques généraux énoncés plus haut s'appliquent à cette chirurgie, qui doit en outre obéir aux règles spécifiques qui suivent.

- 1) Le site tumoral primitif doit être contrôlé.
- 2) Le délabrement envisagé doit être compatible avec la survie attendue en termes de qualité de vie.
- 3) L'absence de métastase sur d'autres sites potentiels doit être scrupuleusement vérifiée.
- 4) Aucun autre traitement curatif connu n'est envisageable.

---

### Conclusion

La chirurgie est au centre du traitement des tumeurs solides. Elle s'inscrit au sein de stratégies multidisciplinaires qui lui imposent des règles extrêmement strictes, dictées par les interactions respectives de chacun des bras de ces stratégies, qui augmentent les risques et la iatrogénicité potentielle. Le progrès médical dans le domaine de l'oncologie a l'objectif d'en améliorer les résultats en termes de survie et de qualité de vie. Il en rend en contrepartie l'exercice infiniment plus complexe et plus exigeant pour les intervenants, l'équipe chirurgicale en particulier.

### Références

1. Hirsch FR, Bunn PA (2009) EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncology* 10: 432-3

2. Brested JH (1930) *The Edwin Smith surgical papyrus*. Chicago: University of Chicago Press, Chicago
3. McDowell E (1817) Three cases of extirpation of diseased ovaria. *Eclectic Repertory Anal Rev* 7: 242-4
4. Editorial (1965) Crawford W. Long 1815-1878 discoverer of ether for anesthesia. *JAMA* 194: 1008-9
5. Warren JC (1846) Inhalation of ethereal vapor for the prevention of pain in surgical operations. *Boston Med Surg J* 35: 376-9
6. Lister J (1867) On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Lancet* 90: 353-6
7. Billroth CAT (1881) First successful resection of the pylorus for cancer. *Wiener medizinische Wochenschrift* 31: 161-5
8. Halsted WS (1898) A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operation for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg* 28: 557-76
9. Hill GJ (1979) Historic milestones in cancer surgery. *Semin Oncol* 6: 409-27
10. Young HH (1905) The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in 4 cases. *Johns Hopkins Hosp Bull* 16: 315
11. Wertheim E (1904) Bericht über die von der erweiterten Uteruskrebsoperation zu erwartenden Dauererfolge. *Wien Klin Wschr* 17: 183
12. Miles WE (1908) A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 2: 1812-16
13. Graham EA, Singer JJ (1933) Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. *JAMA* 101: 1371
14. Grunenwald D, Mazel C (1996) Total vertebrectomy for en bloc resection of lung cancer invading the spine. *Ann Thorac Surg* 61: 723-6
15. Volkmann R (1878) Über den Mastdarmkrebs und die Exstirpatio recti. *Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge III Serie* 131: 1113-28
16. Spiller WG, Martin E (1912) The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. *JAMA* 58: 1489-90
17. Torek F (1913) The first successful case of resection of the thoracic portion of the oesophagus for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 16: 614-7
18. Divis G (1927) Einbertrag zur Operativen, Behandlung der Lungengeschwulste. *Acta Chir Scand* 62: 329-34
19. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR (1935) Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 102: 763-79
20. Chardack WM, MacCallum JD (1953) Pancoast syndrome due to bronchogenic carcinoma: successful surgical removal and postoperative irradiation. *J Thorac Surg* 25: 402-12
21. Rodrigues CA, Ferrarotto R, Filho RK *et al.* (2010) Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 30: 67-8
22. Fry WA, Shevrin DH, Watkin WJ, Christ MC (1997) Strategies to prevent malignant tumor implantation at thoracoscopy. *Lung Cancer* 18 (Suppl.1): 101

23. Denoix PF (1946) Enquête permanente dans les centres anticancéreux. Bull Inst Nat Hyg 1: 70-5
24. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW *et al.* (1992) Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology 182: 319-23
25. Fisher B, Baner M, Margolese R *et al.* (1985) Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 312: 665-73
26. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S *et al.* (2009) Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. Ann Surg Oncol 16: 3350-7
27. Klode J, Dissemond J, Grabbe S *et al.* (2010) Sentinel lymph node excision and PET-CT in the initial stage of malignant melanoma: a retrospective analysis of 61 patients with malignant melanoma in American Joint Committee on Cancer stages I and II. Dermatol Surg 36: 439-45
28. Veronesi U, Viale G, Paganelli G *et al.* (2010) Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg 251: 595-600
29. Liptay MJ, D'Amico TA, Nwogu C *et al.* (2009) Intraoperative sentinel node mapping with technitium-99 in lung cancer: results of CALGB 140203 multicenter phase II trial. J Thorac Oncol 4: 198-202
30. Gounant V, Milleron B, Assouad, J *et al.* (2009) Bevacizumab et actes invasifs : recommandations pratiques. Rev Mal Resp 26: 221-6

En cancérologie, le rationnel d'utilisation de la radiothérapie en association avec la chimiothérapie repose sur trois principaux arguments cliniques : 1) la chimioradiothérapie permet, contrairement à la chirurgie, la préservation fonctionnelle et esthétique des tissus atteints par la tumeur ; 2) la chimiothérapie peut agir comme radiosensibilisant et ainsi optimiser l'action locale de l'irradiation, en diminuant le risque de récidives et en augmentant parfois la survie globale ; 3) la chimiothérapie permet de compléter l'action locale de la radiothérapie par un effet systémique d'éradication de potentielles micrométastases. Actuellement, la chimioradiothérapie est intégrée à la prise en charge de nombreuses tumeurs solides, pour lesquelles l'obtention d'un contrôle tumoral locorégional est un élément fondamental de la stratégie curative (tableau I). Les principes spécifiques des protocoles de chimioradiothérapie sont détaillés pour chaque type de cancer dans les différents chapitres de cet ouvrage.

---

## Coopération spatiale et temporelle

Dès 1979, Steel et Peckham ont défini les principales considérations théoriques justifiant l'association de la chimiothérapie cytotoxique avec la radiothérapie [1]. La coopération spatiale est basée sur le principe de l'association d'un traitement local, assuré par la radiothérapie avec un traitement systémique, essentiellement chimiothérapie. Les possibles interactions entre traitements ne sont pas prises en compte dans ce modèle (fig. 1), mais ceux-ci doivent avoir des profils de toxicité non multiplicatifs permettant la délivrance de doses suffisantes pour assurer un contrôle antitumoral, ce qui est en fait rarement le cas. Combinés avec la radiothérapie, seuls quelques agents cytotoxiques peuvent être délivrés à la dose habituellement prescrite en l'absence d'irradiation associée. Malgré ces limites, de nombreux essais ont démontré une réduction de l'incidence des métastases systémiques après chimioradiothérapie, en comparaison avec la radiothérapie seule.

La coopération temporelle correspond à la potentialisation de l'effet des radiations ionisantes par la chimiothérapie, délivrée simultanément ou à faible échéance de temps, avec un effet cytotoxique additif ou supra-additif (synergie) dans le champ d'irradiation (fig. 1). Les principaux radiosensibilisants étant en fait des agents ayant une activité cytotoxique propre (cisplatine, 5-fluorouracil [5-FU]...), chimiothérapie et radiothérapie coopèrent donc à la fois de façon spatiale et temporelle dans le cadre des traitements concomitants.

**Tableau I** – Principaux types tumoraux pour lesquels la chimioradiothérapie est actuellement utilisée [24].

| Type                            | Stade                                                        | Chimiothérapie                                                              | Bénéfice                                                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Voies aérodigestives</b>     |                                                              |                                                                             |                                                                               |
| Sphère ORL                      | Stades localement avancés<br>Traitement adjuvant ou exclusif | cisplatine 5-FU<br>cétuximab                                                | Meilleure préservation fonctionnelle<br>Bénéfice de survie                    |
| Poumon, non à petites cellules  | Stade III                                                    | cisplatine, vinorelbine<br>carboplatine/paclitaxel,<br>cisplatine/etoposide | Bénéfice de survie                                                            |
| Poumon, petites cellules        | Stade III                                                    | cisplatine/etoposide                                                        | Bénéfice de survie                                                            |
| Œsophage                        | Stades localement avancés                                    | cisplatine/5-FU                                                             | Meilleure préservation fonctionnelle<br>Bénéfice de survie                    |
| <b>Appareil digestif</b>        |                                                              |                                                                             |                                                                               |
| Rectum                          | Traitement néoadjuvant                                       | 5-FU                                                                        | Meilleure préservation fonctionnelle<br>Meilleur contrôle local et systémique |
| Canal anal                      | Traitement exclusif                                          | 5-FU                                                                        | Meilleure préservation fonctionnelle                                          |
| Estomac                         | Traitement adjuvant                                          | cisplatine<br>5-FU                                                          | Bénéfice de survie ?                                                          |
| Pancréas                        | Stades localement avancés<br>Traitement adjuvant ou exclusif | 5-FU                                                                        | Meilleur contrôle local<br>Bénéfice de survie ?                               |
| Voies biliaires                 | Stades localement avancés<br>Traitement adjuvant ou exclusif | 5-FU                                                                        | Bénéfice de survie ?                                                          |
| <b>Appareil génito-urinaire</b> |                                                              |                                                                             |                                                                               |
| Col utérin                      | Traitement exclusif                                          | cisplatine<br>5-FU                                                          | Meilleure préservation fonctionnelle<br>Meilleur contrôle local et systémique |
| Vessie                          | Traitement exclusif                                          | cisplatine                                                                  | Meilleur contrôle local                                                       |
| <b>Autres cancers</b>           |                                                              |                                                                             |                                                                               |
| Glioblastome                    | Traitement adjuvant                                          | témzolomide                                                                 | Bénéfice de survie                                                            |
| Sarcome                         | Traitement néoadjuvant                                       | doxorubicine                                                                | Meilleur contrôle local et systémique                                         |

À l'inverse, certaines molécules interagissent de façon infra-additive avec la radiothérapie. Ces agents sont ainsi radioprotecteurs et, en cas de plus grande sélectivité pour les tissus normaux, permettent l'administration de doses d'irradiation plus élevées sur la tumeur. Le principal agent étudié dans ce contexte est l'amifostine, un thiophosphate organique, mais aucun essai n'a en fait montré

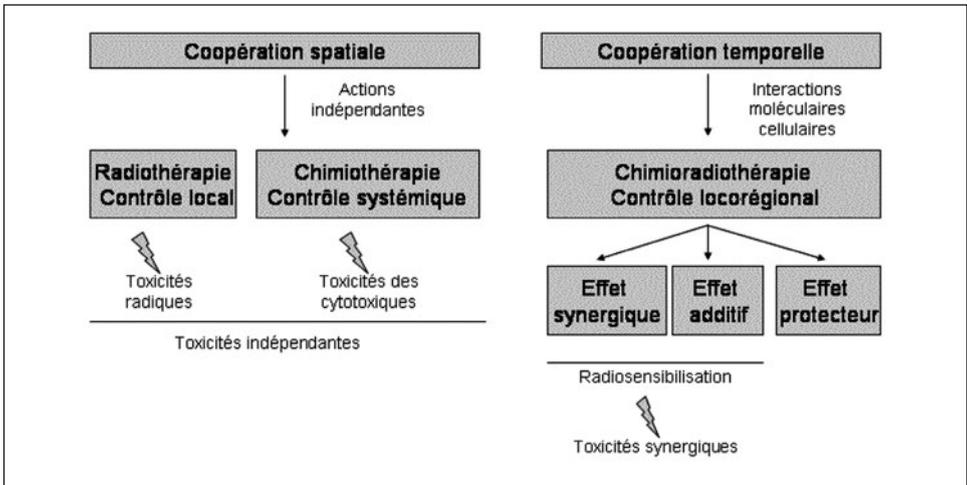


Fig. 1 – Modèle d'interaction entre chimiothérapie et radiothérapie : coopération spatiale et temporelle [24].

d'effet radioprotecteur significatif de cette molécule avec la chimioradiothérapie concomitante [2]. Plus récemment, le *Keratinocyte Growth Factor* recombinant a été évalué en association avec la chimiothérapie et la radiothérapie chez des patients atteints de cancer de la sphère ORL, pour réduire l'incidence des mucites radio-induites [3]. Des essais de phase III sont en cours.

## Mécanismes de la radiorésistance tumorale

Les mécanismes de résistance des cellules cancéreuses à l'irradiation sont multiples. Une première considération générale est que la taille des tumeurs est inversement corrélée à la réponse à la radiothérapie. L'apoptose radio-induite est en effet un événement probabiliste et plus le nombre de cellules est important, plus le risque d'émergence de clones radiorésistants est important [4].

Un second facteur de modulation de l'effet cytotoxique de la radiothérapie est l'hypoxémie des cellules tumorales, liée à l'hypoperfusion relative et à l'augmentation de la pression interstitielle au sein des tissus tumoraux. Plusieurs études ont démontré que les cellules hypoxiques sont 2 à 3 fois plus résistantes aux radiations ionisantes que des cellules normoxiques [5].

Un troisième mécanisme de résistance, communément invoqué, est la repopulation tumorale entre les séances de radiothérapie. L'importance d'un « facteur temps » a été mise en évidence dans certaines localisations tumorales, pour lesquelles l'efficacité thérapeutique est d'autant plus grande que le temps de traitement est court [6, 7]. Bien qu'incomplètement compris, ce phénomène implique la stimulation de facteurs de croissance et la sélection des clones résistants contenant une forte proportion de cellules en phase S du cycle cellulaire [8]. Ces cellules peuvent être ciblées par des agents comme le 5-FU, la gemcitabine ou l'etoposide. Enfin, plusieurs analyses moléculaires ont récemment montré l'impli-

cation de certaines voies de signalisation anti-apoptotiques, dont celles de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), de STAT ou de c-MET, dans ces phénomènes de radiorésistance [8-10].

---

## Mécanismes des interactions chimiothérapie-radiothérapie

Les mécanismes d'interaction entre chimiothérapie et radiothérapie sont multiples. Le principal mécanisme est l'augmentation par la chimiothérapie des dommages nucléiques radio-induits [11], soit par intercalation sur l'ADN (analogues nucléosidiques), soit par formation de liaisons moléculaires (cisplatine). La radiothérapie agit principalement sur les cellules tumorales en induisant au niveau de l'ADN des cassures simple- et double-brin [12]. La chimiothérapie peut en augmenter le nombre, transformer des lésions simple-brin en lésions double-brin, créer focalement de multiples altérations géniques (*Locally Multiple Damage Sites*) [13], tout en inhibant la réparation de ces lésions (cisplatine, etoposide, analogues nucléosidiques, 5-FU).

La combinaison de la chimiothérapie avec la radiothérapie offre la possibilité d'une coopération « cytotinétique », c'est-à-dire d'une interférence avec le cycle des cellules tumorales, en permettant l'accumulation de cellules en phase M et G2, plus radiosensibles, et l'élimination des cellules en phase S. Ce mécanisme a été particulièrement montré pour les analogues nucléosidiques et les taxanes [14].

Enfin, la chimiothérapie inhibe les phénomènes de radiorésistance par plusieurs mécanismes : réduction de la taille de la tumeur avec réoxygénation des cellules tumorales [15] ; inhibition de la repopulation tumorale [16] ; inhibition des signaux stimulant la survie cellulaire [17]. Tous ces phénomènes sont en fait intriqués lors de la chimioradiothérapie concomitante.

---

## Intérêt des associations de la radiothérapie avec les thérapies ciblées

### Inhibiteurs de l'EGFR

Plusieurs arguments théoriques plaident en faveur de l'association de la radiothérapie avec les inhibiteurs de l'EGFR : 1) la surexpression de l'EGFR dans des modèles xénogreffes de carcinome est associée à une résistance aux effets cytotoxiques de l'irradiation [18] ; 2) *in vitro*, l'irradiation entraîne une autophosphorylation de l'EGFR dans diverses cellules de lignée responsable d'une augmentation de la prolifération cellulaire [19], ce qui suggère *in vivo* un rôle de l'EGFR dans le phénomène de repopulation tumorale radio-induite ; 3) le ciblage spécifique des cellules tumorales par les inhibiteurs de l'EGFR pourrait permettre ainsi une augmentation des effets de l'irradiation sur la tumeur, tout en préservant les cellules saines des effets secondaires radio-induits.

Le mécanisme de cette radiosensibilisation passerait : 1) par la stimulation de la voie intrinsèque de l'apoptose ; 2) en particulier pour le cétuximab, par un arrêt du cycle cellulaire en G0/G1 réduisant le nombre de cellules en phase S [20] ;

3) par une inhibition de la réparation des cassures double-brin de l'ADN induites par l'irradiation. Le cétuximab n'entraîne une radiosensibilisation que dans les cellules surexprimant l'EGFR [20].

Les associations de cétuximab avec la radiothérapie ont été principalement développées dans les carcinomes de la sphère ORL, au cours desquels cette association a précocement montré son intérêt en termes de contrôle local et de survie globale [21]. Plusieurs autres essais sont en cours, notamment pour les cancers bronchiques non à petites cellules.

## Inhibiteurs de l'angiogenèse

Le mécanisme de l'action antitumorale des inhibiteurs de l'angiogenèse est basé sur la réduction de la formation de néovaisseaux par la tumeur, ce qui conduit à un ralentissement de la croissance tumorale, sans toutefois provoquer, en traitement exclusif, de réponse tumorale majeure ou prolongée [22]. Outre un effet direct d'augmentation des effets cytotoxiques des radiations ionisantes sur les vaisseaux, les inhibiteurs de l'angiogenèse sont surtout susceptibles de moduler l'« effet oxygène ». Les inhibiteurs du VEGFR, bien que diminuant la densité vasculaire péri-tumorale, augmentent l'oxygénation de la tumeur par trois mécanismes : 1) la réduction du nombre des cellules endothéliales immatures fortement consommatrices d'oxygène ; 2) la « normalisation » transitoire du réseau vasculaire, correspondant à une homogénéisation et à une augmentation du flux sanguin par un effet de remodelage vasculaire transitoire et 3) l'augmentation de la perméabilité vasculaire par la destruction des jonctions intercellulaires, réduisant la pression interstitielle tumorale [23]. Actuellement, peu de données cliniques matures sont en fait disponibles concernant la faisabilité ou les résultats des associations radiothérapie-inhibiteurs de l'angiogenèse.

## Références

1. Steel GG, Peckham MJ (1979) Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 85-91
2. Buentzel J, Micke O, Adamietz IA *et al.* (2006) Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 684-91
3. Rosen LS, Abdi E, Davis ID *et al.* (2006) Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 24: 5194-5200
4. Shukovsky LJ (1970) Dose, time, volume relationships in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 108: 27-9
5. Vaupel P. (2004) Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 14: 198-206
6. Fowler JF, Lindstrom MJ. (1992) Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 457-67

7. Cox JD, Pajak TF, Asbell S *et al.* (2003) Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 493-8
8. Schmidt-Ullrich RK, Contessa JN, Dent P *et al.* (1999) Molecular mechanisms of radiation-induced accelerated repopulation. *Radiat Oncol Investig* 7: 321-30
9. Aebersold DM, Kollar A, Beer KT *et al.* (2001) Involvement of the hepatocyte growth factor/scatter factor receptor c-met and of Bcl-xL in the resistance of oropharyngeal cancer to ionizing radiation. *Int J Cancer* 96: 41-54
10. Khodarev NN, Beckett M, Labay E *et al.* (2004) STAT1 is overexpressed in tumors selected for radioresistance and confers protection from radiation in transduced sensitive cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 1714-9
11. Vokes EE, Weichselbaum RR (1990) Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 8: 911-34
12. Iliakis G, Metzger L, Muschel RJ, McKenna WG (1990) Induction and repair of DNA double strand breaks in radiation-resistant cells obtained by transformation of primary rat embryo cells with the oncogenes H-ras and v-myc. *Cancer Res* 50: 6575-9
13. Epstein RJ (1990) Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol* 8: 2062-84
14. Terasima T, Tolmach LJ (1961) Changes in x-ray sensitivity of HeLa cells during the division cycle. *Nature* 190: 1210-1
15. Semenza GL (2003) Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 3: 721-32
16. Kim JJ, Tannock IF (2005) Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer* 5: 516-25
17. Ang KK, Andratschke NH, Milas L (2004) Epidermal growth factor receptor and response of head-and-neck carcinoma to therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 959-65
18. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L *et al.* (1999) Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 5: 2884-90
19. Schmidt-Ullrich RK, Mikkelsen RB, Dent P *et al.* (1997) Radiation-induced proliferation of the human A431 squamous carcinoma cells is dependent on EGFR tyrosine phosphorylation. *Oncogene* 15: 1191-7
20. Raben D, Helfrich B, Chan DC *et al.* (2005) The effects of cetuximab alone and in combination with radiation and/or chemotherapy in lung cancer. *Clin Cancer Res* 11: 795-805
21. Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-78
22. Folkman J (1995) Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1: 27-31
23. Jain RK (2005) Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 307: 58-62
24. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE (2007) The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 86-100

F. Lokiec

## Introduction

Une distinction apparaît, de façon très nette, dans la thérapeutique anticancéreuse moderne, entre, les médicaments « classiques » qui sont tous des cytotoxiques, c'est-à-dire qui détruisent les cellules par action sur le noyau cellulaire, et une nouvelle classe de médicaments qui sont des cytostatiques qui vont freiner la croissance cellulaire en bloquant des facteurs de croissance ou des oncogènes. Il existe donc des thérapeutiques ciblées en opposition aux thérapeutiques « conventionnelles », ces nouvelles molécules ciblées font l'objet d'un chapitre spécifique dans ce livre.

Les médicaments cytotoxiques sont prescrits dans le but de détruire les cellules tumorales. On classe ces médicaments anticancéreux selon la localisation de leur activité, à savoir : les molécules qui agissent sur la réplication de l'ADN, les anti-métabolites qui interviennent dans la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines, et les molécules qui interfèrent avec le fuseau mitotique (les molécules antimitotiques vraies).

Les médicaments cytotoxiques n'agissent que sur les cellules en activité métabolique c'est-à-dire pendant une ou plusieurs phases du cycle cellulaire que chaque cellule emprunte pour se diviser (fig. 1). La période d'inactivité de la chimiothérapie cytotoxique est la « phase » G0 dans laquelle les cellules sont « quiescentes ». Le terme de cycle cellulaire englobe quatre phases distinctes et successives que sont la phase G1, phase post-mitotique pendant laquelle la cellule prépare la synthèse de l'ADN, la phase S qui est la phase de synthèse de l'ADN, la phase G2 de pré-mitose et enfin la phase M, phase de mitose, pendant laquelle la cellule mère se subdivise en deux cellules filles.

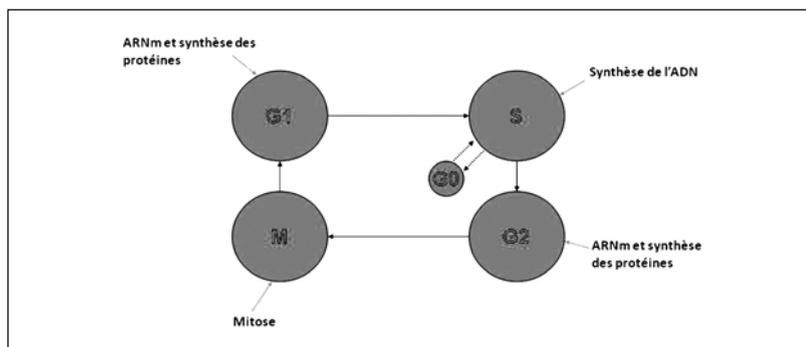


Fig. 1 – Cycle cellulaire.

J.-F. Morère et al., *Thérapeutique du cancer*

© Springer-Verlag France 2011

## Médicaments cytotoxiques agissant directement sur l'ADN

### Les cytotoxiques alkylants

D'abord un peu d'histoire sur cette famille des agents alkylants. Bien que les moutardes soufrées aient été synthétisées dès le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, ce n'est que pendant la première guerre mondiale que leur action vésicante sur la peau, les yeux et l'appareil respiratoire a attiré un intérêt médical. Le premier de ces gaz moutarde, l'ypérite, tire son nom de la ville belge d'Ypres où il a été utilisé pour la première fois au combat le 11 juillet 1917 (fig. 2). Entre les deux guerres mondiales, d'autres agents alkylants sont développés pour donner naissance non plus à des moutardes soufrées mais à des moutardes à l'azote dont le chef de file est la méchloréthamine (fig. 3) [1]. Les agents alkylants ne se limitent pas à ces moutardes à l'azote, il existe d'autres structures chimiques qui ont le même point commun quant à leur mécanisme d'action, ils deviennent de très puissants agents électrophiles par formation d'ions carbonium. De ces réactions résulte la formation de liaisons covalentes par alkylation de nombreux restes nucléophiles tels que les groupes phosphate, amino, sulfhydryl, hydroxyl ou imidazole. Cette alkylation forme des ponts stables par liaison covalente entre les deux chaînes de l'ADN. Cette alkylation, avec liaison covalente, se fait sur des atomes riches en électrons contenus dans les brins d'ADN, ce sont principalement O, P, N et S, et la cible principale de l'attaque nucléophile est le N-7 de la guanine mais peuvent également être le N-1 ou l'O-6 de la guanine, le N-1, N-7, N-3 de l'adénosine, le N-3 de la cytosine ou l'O-4 de la thymidine. Ainsi, lors de la mitose, l'ADN ne peut plus se dédoubler, car sa structure moléculaire est altérée (fig. 4). Plusieurs familles sont classées dans ce groupe : les moutardes à l'azote, les alkyl sulfonates, les nitrosouées, les triazènes et les dérivés du platine.

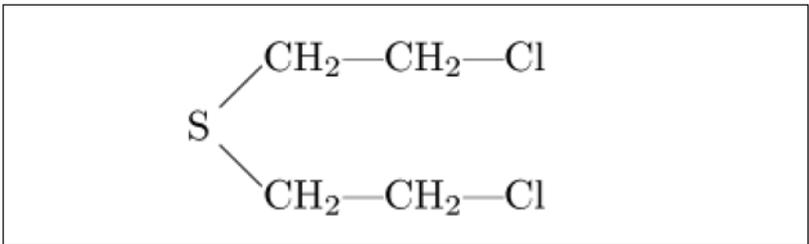


Fig. 2 – Structure de l'ypérite (gaz moutarde).

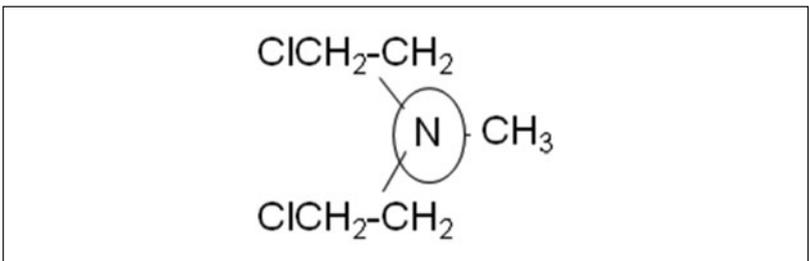


Fig. 3 – Structure de la méchloréthamine.

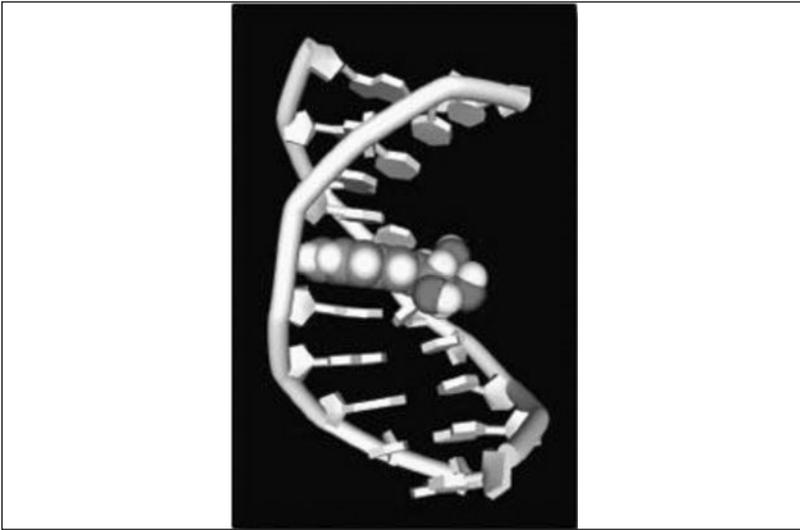


Fig. 4 – Alkylation de l'ADN.

### Les moutardes à l'azote

Les moutardes à l'azote peuvent être considérées comme les descendantes des moutardes soufrées. L'activité biologique de ces deux entités est basée sur la présence d'un groupe bis-chloroéthyl. Quelques modifications structurales de la molécule de méchloréthamine, très utilisée dans le passé, ont donné naissance à des composés possédant une meilleure spécificité et une moindre toxicité (cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, chlorambucil) (fig. 5). Les deux représentants phares de cette classe de moutarde à l'azote sont les oxazaphosphorines, cyclophosphamide (CP) et ifosfamide (IF). Tous deux sont des composés inactifs sous forme de molécule mère, ce sont des prodrogues, ils ont besoin d'être anabolisés en dérivés actifs pour leur activité thérapeutique (figs. 6 et 7). Cette activation se fait par l'intermédiaire de la chaîne oxydative des cytochromes P450 (CYP450) hépatiques, transformant respectivement le CP et l'IF en 4-hydroxy CP et 4-hydroxy IF et leurs tautomères, l'aldophosphamide et l'aldofosfamide puis par réaction non enzymatique en molécules thérapeutiquement actives, la mou-

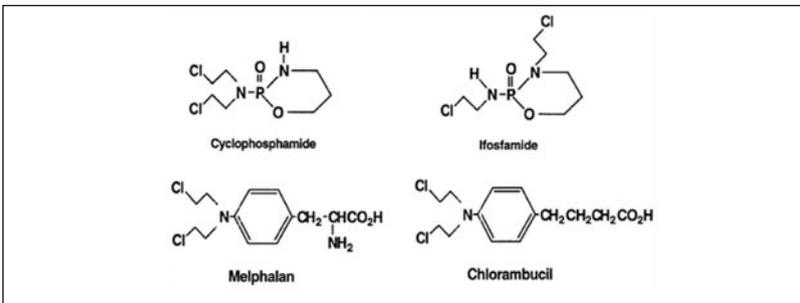


Fig. 5 – Les moutardes à l'azote.

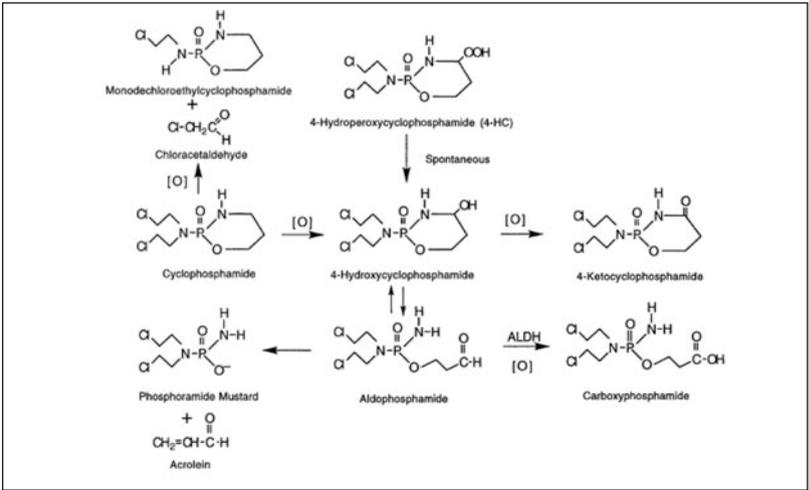


Fig. 6 – Anabolisme et catabolisme du cyclophosphamide.

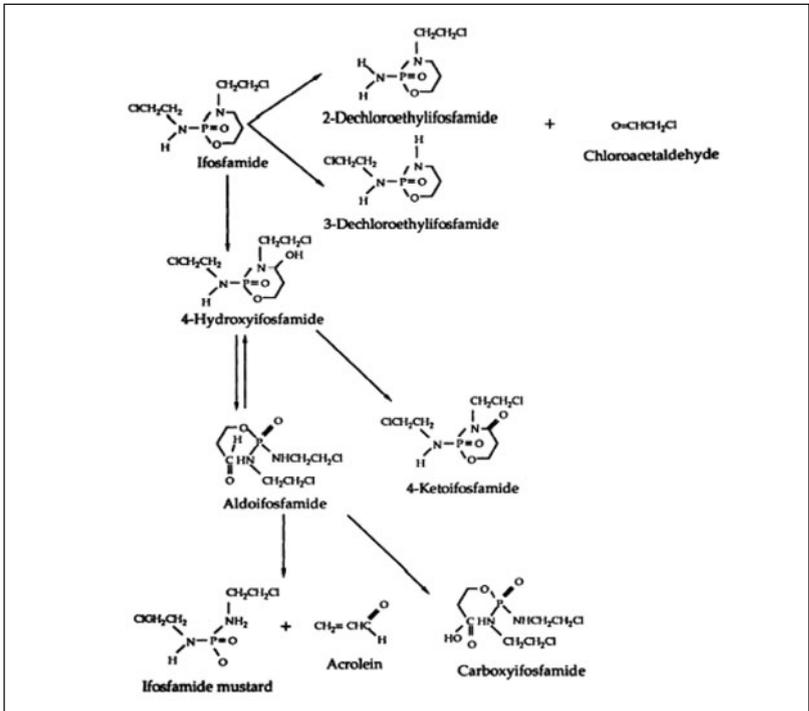


Fig. 7 – Anabolisme et catabolisme de l’ifosfamide.

tarde phosphoramidate pour CP et la moutarde isophosphoramidate pour IF et toxique pour le système urothélial, l’acroléine [2-3]. Les deux oxazophosphorines se ressemblent beaucoup mais différent cependant dans leur métabolisme, en effet si

les deux composés sont largement hydroxylés par les CYP450, ce ne sont pas les mêmes enzymes qui en sont responsables, l'hydroxylation est préférentielle par le cytochrome 2B6 pour le CP et par le cytochrome 3A4 pour l'IF avec des taux d'hydroxylation différents, de l'ordre de 90 % pour CP et moins de 50 % pour IF [4]. Aucun polymorphisme génétique n'est actuellement connu pour ces deux enzymes, en revanche elles sont toutes les deux inductibles. Une autre différence, d'ailleurs liée à la précédente, entre les deux oxazaphosphorines, concerne la déchloroéthylation très faible pour le CP (< 10 %) et importante pour l'IF (> 50 %).

### Les nitrosourées

Les nitrosourées se distinguent des autres agents alkylants par une forte liposolubilité, qui les rend aptes à traverser la barrière hémato-encéphalique et permet leur utilisation contre les tumeurs cérébrales. Toutes les nitrosourées ont en commun de subir une dégradation spontanée non enzymatique qui va les transformer en un ion 2-chloroéthyl carbonium réactif. Cet ion très électrophile va alkylé un certain nombre de bases de l'ADN pour former, comme pour les moutardes, des adduits avec la guanine, la cytidine ou l'adénine (fig. 8). Dans cette famille d'agents alkylants l'azote 7 de la guanine semble être la cible principale des nitrosourées pour former des ponts intra- ou intercaténaires. Cependant, l'alkylation sur l'oxygène de la guanine joue un rôle primordial dans l'activité thérapeutique.

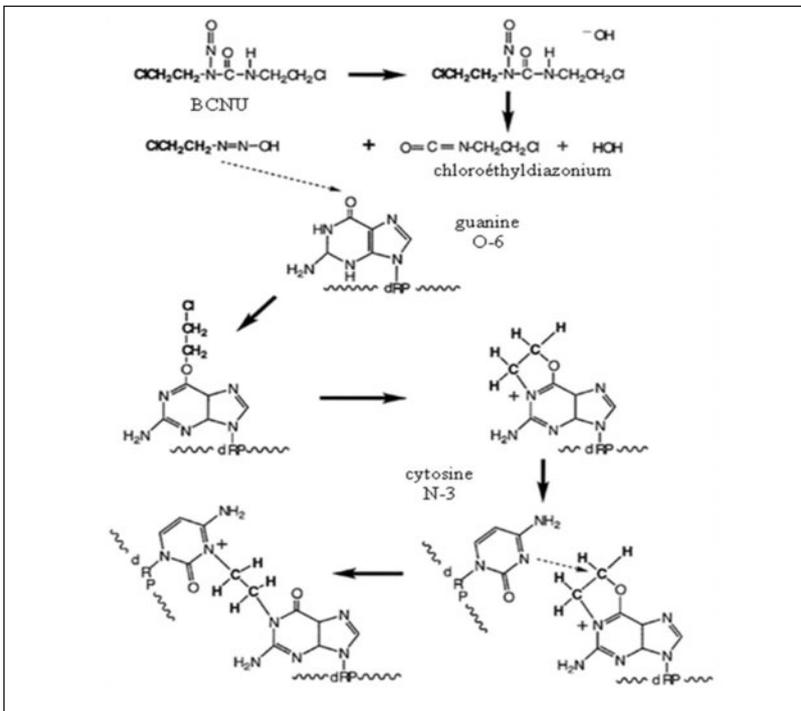


Fig. 8 – Mécanisme d'action des nitrosourées.

En fait, après une attaque initiale de l'ion chloroéthyl carbonium sur l'O-6 de la guanine, formant un O-6 chloroéthyl-déoxy-guanosine, il se produit un réarrangement entre la guanosine du brin d'ADN attaqué et un résidu cytosine du bras opposé avec départ de l'atome d'halogène, la conséquence sera la formation de ponts intercaténares [5]. La formation de ces ponts intercaténares est un mécanisme assez lent qui permet l'activation d'un système de réparases (O<sup>6</sup>-alkylguanine alkyltransférase) arrêtant la formation de ces ponts.

Ce qui est particulier avec les nitrosourées est qu'en plus de la formation des ions carbonium, il existe une dégradation spontanée de ces composés qui libère des isocyanates organiques qui fixent des groupes carbamoyl sur des résidus lysine inhibant de cette manière certaines enzymes de réparation de l'ADN [6].

### Les dérivés du platine

Les dérivés du platine constituent à l'heure actuelle une classe majeure d'agents anticancéreux. Depuis la découverte du cisplatine, de nombreux composés de platine ont été synthétisés et évalués en tant que cytotoxiques : le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine (fig. 9). Si ces molécules partagent la propriété fondamentale de former des adduits sur l'ADN, ils présentent néanmoins des différences tant pharmacocinétiques qu'au niveau de leur spectre antitumoral. Les dérivés de platine sont des agents alkylants puisqu'ils possèdent un groupement chimique pouvant former des liaisons covalentes ou adduits avec les acides nucléiques de la cellule. Ces adduits vont inhiber la réplication de l'ADN et entraîner la

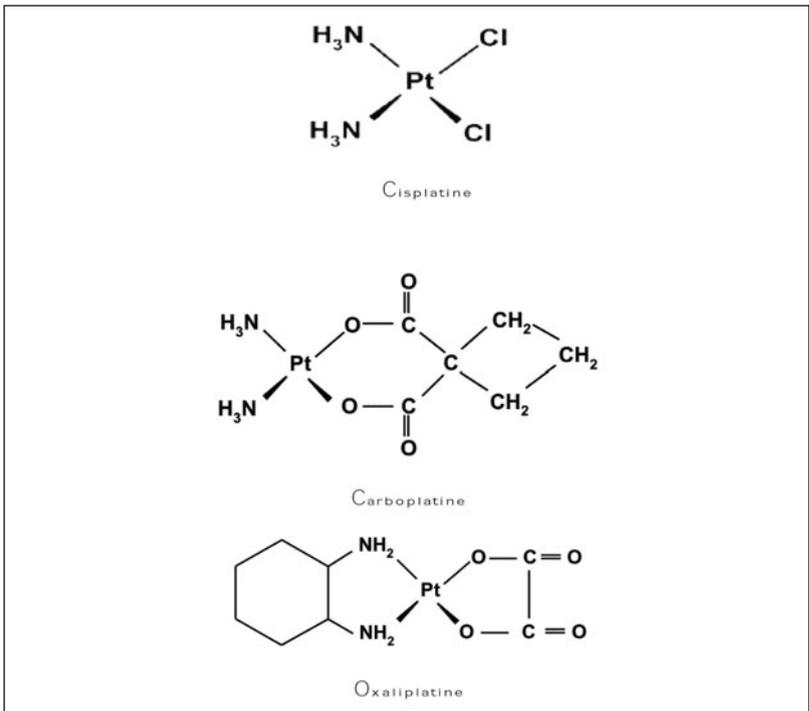


Fig. 9 – Structures des dérivés du platine.

mort de la cellule (fig. 10). Les trois dérivés sont constitués d'un atome de platine lié à deux ligands, un ligand transporteur et un ligand hydrolysable, variable en fonction du dérivé. Pour le cisplatine ou cis-diaminodichloroplatine et le carboplatine, dérivés de première et deuxième génération, les ligands hydrolysables sont respectivement deux atomes de chlore et un cyclobutane dicarboxylate qui, sous l'effet de l'hydrolyse, sont remplacés par des molécules d'eau formant ainsi un composé commun, le  $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2^{2+}$  ou diaquoplatine (fig. 11).

Pour l'oxaliplatine, le ligand transporteur est le diaminocyclohexane (DACH) et le ligand hydrolysable est l'acide oxalique. L'oxaliplatine est activé par la perte du groupement oxalate qui est remplacé par deux ions chlore. L'oxaliplatine est ainsi transformé en DACH-dichloro-platine, métabolite actif [7]. Ces composés formés par hydrolyse spontanée vont exercer leur cytotoxicité en formant des

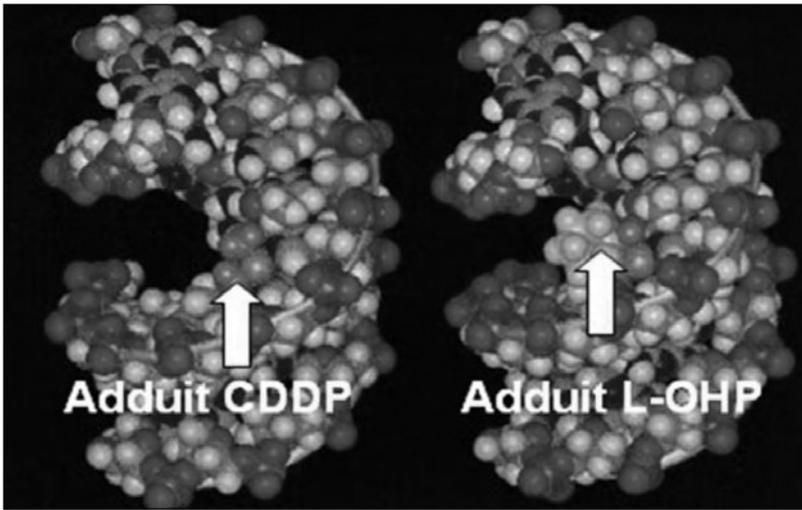


Fig. 10 – Mécanisme d'action des dérivés du platine.

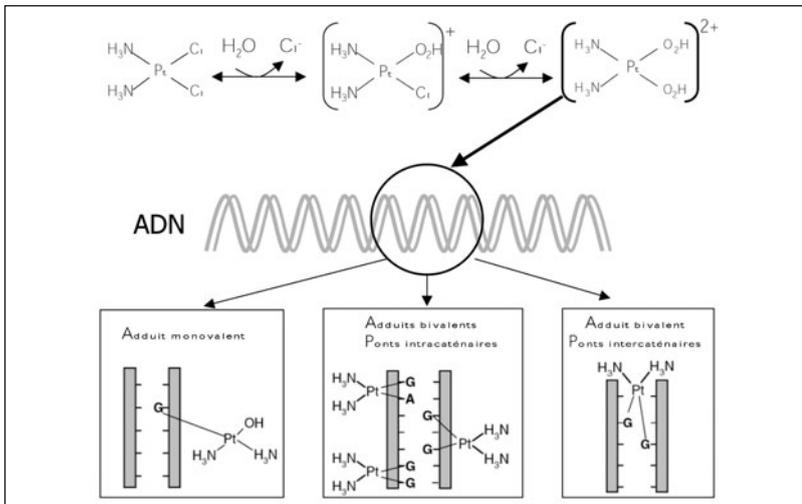


Fig. 11 – Métabolisme et activité du cisplatine.

adduits sur l'ADN, plus particulièrement au niveau de l'atome N7 des bases guanine et adénine [8]. Ces adduits peuvent être monofonctionnels (liés à une seule base) ou bifonctionnels (liés à deux bases) (fig. 11). L'analyse de la structure des adduits formés par le cisplatine [9-10] montre que les ponts intra-brins guanine-guanine (dGdG) représentent 60 à 65 % du platine lié avec l'ADN, les ponts adénine-guanine (dAdG) représentent 20 à 25 % et les ponts intra-brins guanine-guanine non adjacents 5 à 6 %. Les adduits restants sont constitués de diverses liaisons telles que des liaisons inter-brins et des adduits monofonctionnels. Bien que les adduits formés par le carboplatine soient identiques, sa cytotoxicité est plus faible que celle du cisplatine car l'hydrolyse est plus lente. Pour l'oxaliplatine, la réactivité du DACH-platine vis-à-vis de l'ADN est largement inférieure à celle du cisplatine c'est-à-dire qu'en concentration équimolaire, l'oxaliplatine forme moins d'adduits que le cisplatine. Cependant, le potentiel cytotoxique de l'oxaliplatine est plus fort que celui du cisplatine dans de nombreuses cellules tumorales. Le groupement DACH fait saillie à l'extérieur du sillon majeur de l'ADN et produit un adduit plus encombrant que ceux formés par le diaquo-platine. Le positionnement du groupement cyclohexane, son encombrement, sa nature apolaire et le fait qu'il induit un rétrécissement du sillon majeur empêcheraient sa reconnaissance par les systèmes de réparation (notamment celui de réparation des mésappariements ou MMR). L'échec des chimiothérapies anticancéreuses est en partie dû à des phénomènes de résistance intrinsèque à la tumeur et présente d'emblée ou acquise au cours du traitement. Six processus majeurs ont été répertoriés dans la résistance au cisplatine : 1) une diminution de l'accumulation intracellulaire de médicament ; 2) une inactivation par conjugaison avec des groupements thiols ; 3) une augmentation de la réparation de l'ADN ; 4) une modification de la fonction de certaines protéines régulatrices du cycle cellulaire ; 5) la tolérance aux lésions formées par une synthèse translésionnelle ; 6) l'altération de l'induction de la mort cellulaire (par surexpression de protéines anti-apoptotiques comme Bcl-2 ou Bcl-xl) [11-12].

Une diminution de 20 à 70 % de la concentration en cisplatine a été observée dans les lignées cellulaires résistantes au cisplatine. Les mécanismes potentielle-ment impliqués dans cette diminution de l'accumulation sont les phénomènes d'influx et d'efflux notamment par les transporteurs du fer (Ctr1, ATP7B et ATP7A) mais aussi par MRP2 (ABCC2 ou cMOAT) [13].

La voie de conjugaison au glutathion intervient dans la détoxification des dérivés de platine et diminue leur cytotoxicité en inhibant la formation d'adduits à l'ADN [14]. Des concentrations augmentées de GSH ont été observées dans des lignées cellulaires résistantes au cisplatine et dans des tumeurs issues de patients résistants au cisplatine [15-16]. Les métallothionéines, qui jouent un rôle dans l'homéostasie des ions  $Zn^{2+}$  et dans les mécanismes de détoxification des métaux lourds, peuvent être impliquées dans la détoxification des dérivés de platine.

Les mécanismes impliqués dans la réparation des adduits de platine sur l'ADN sont majoritairement le système de réparation par excision de nucléotides (NER) qui élimine les mutations induites par des carcinogènes environnementaux et le système de réparation des mésappariements (MMR) qui répare des erreurs de réplication. Le NER répare les adduits des trois dérivés de platine et diminue donc leur cytotoxicité. Les protéines du NER comme XPA, ERCC1-XPF et XPB ont une expression plus élevée dans les tumeurs résistantes aux dérivées de platine [17-18].

Le MMR fonctionne différemment puisque les protéines du MMR reconnaissent les adduits formés par le cisplatine et le carboplatine sur l'ADN mais ne permettent pas de les réparer. Tout au contraire, elles vont induire l'apoptose de la cellule et par conséquent participer à la cytotoxicité. Aussi, les cellules déficientes en MMR (souvent lié au phénotype d'instabilité des microsattellites MSI) présentent une résistance au cisplatine et au carboplatine. L'oxaliplatine, en revanche, n'est pas reconnu par le MMR donc ce système ne contribue pas à sa cytotoxicité et peut être utilisé dans des tumeurs déficientes en MMR, comme les tumeurs colorectales dans lesquelles le cisplatine ou le carboplatine ne sont pas actifs.

Le cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine ont des profils de toxicité différents, en partie expliqués par leurs propriétés pharmacocinétiques.

La toxicité dose limitante du cisplatine est sa néphrotoxicité qui nécessite, avant son administration, une hyperhydratation de 2 à 3 litres qui doit être instituée 8 à 12 heures avant la première injection de cisplatine, poursuivie tant que dure l'administration du produit et au moins pendant les 24 heures suivantes. Les autres effets indésirables provoqués par le cisplatine sont : myélosuppression, ototoxicité, neuropathies, nausées et vomissements (ces derniers étant corrigés par l'utilisation de sétrons). La néphrotoxicité du cisplatine est due à son accumulation au niveau des tubules proximaux terminaux et distaux du néphron. La concentration toxique intracellulaire du platine va déclencher des phénomènes d'apoptose et de nécrose. La production de ROS (*Reactive Oxygen Species*) semble intervenir dans le déclenchement de l'apoptose mais pas dans la nécrose [19].

L'ototoxicité du cisplatine semble être, elle aussi, provoquée par la production de ROS au niveau des cellules ciliées de la cochlée (oreille interne) qui déclenche des signaux de mort cellulaire, entraînant des déficits fonctionnels [20].

La toxicité dose limitante du carboplatine est la myélotoxicité et plus particulièrement la thrombocytopénie. L'anémie et la leucopénie surviennent également et sont moins sévères en monothérapie. La néphrotoxicité, l'ototoxicité et les neuropathies sont beaucoup plus rares avec le carboplatine, excepté avec les protocoles utilisant des hautes doses.

La toxicité de l'oxaliplatine se manifeste par des neuropathies sensorielles, notamment des paresthésies et dysesthésies apparaissant au niveau des extrémités, majorées par le froid. La sévérité de ces troubles augmente avec la dose cumulée d'oxaliplatine mais est partiellement voire complètement réversible. La physiopathologie de cette neurotoxicité implique l'oxalate, produit par hydrolyse de l'oxaliplatine, qui est un chélateur du calcium et qui va interférer avec l'ouverture des canaux calcium-dépendants. Ces canaux sont impliqués dans la transmission du potentiel d'action des cellules excitables lors de la dépolarisation cellulaire et leur dysfonctionnement est responsable des manifestations neurotoxiques.

Les autres effets indésirables de l'oxaliplatine sont hématotoxicité, nausées et vomissements.

## Les cytotoxiques intercalants

### *Les camptothécines (inhibiteurs de topoisomérase I)*

La camptothécine est un alcaloïde naturel extrait d'un arbuste chinois le *Camptotheca acuminata*. La camptothécine est un agent cytotoxique particulièrement puissant dont l'activité clinique a été étudiée dans les années 1970 (fig. 12). Son développement a été arrêté en raison d'une toxicité non contrôlable à type de cystite et d'entérocolite hémorragiques. Le mécanisme original de la camptothécine (inhibiteur de topoisomérase I) a suscité de nouvelles recherches afin de contourner cette toxicité. Dans les années 1980, des dérivés plus hydrosolubles ont été synthétisés dont le topotécan et l'irinotécan. Ces dérivés de la camptothécine sont des inhibiteurs sélectifs de la topoisomérase I (fig. 13). Cette enzyme intervient dans le déroulement et la fragmentation transitoire de l'ADN en segments simples brins, étapes indispensables à la réplication et à la transcription de celui-ci. L'inactivation de l'enzyme par les dérivés de la camptothécine induit une stabilisation du complexe topoisomérase-I-ADN avec induction de cassure simple brin [21-23].

### *Les anthracyclines (inhibiteurs de topoisomérase II)*

Les anthracyclines, que l'on appelle également antibiotiques anticancéreux, ont été initialement développées comme antibactériens, elles font partie d'une des plus importantes classes de médicaments cytotoxiques. Ces molécules sont produites par un champignon, le *Streptococcus peucetius* variété *caesius*, seule l'idarubicine est un dérivé synthétique. Bien qu'il n'existe que peu de différences structurales entre tous ces composés, la daunorubicine et l'idarubicine présentent une activité majeure dans les leucémies aiguës alors que la doxorubicine possède un spectre d'activité beaucoup plus large incluant de nombreuses tumeurs solides (fig. 14) [24-25]. Un nombre important d'effets biochimiques ont été décrits pour les anthracyclines et leurs dérivés anthracénediones. Ces composés empêchent la

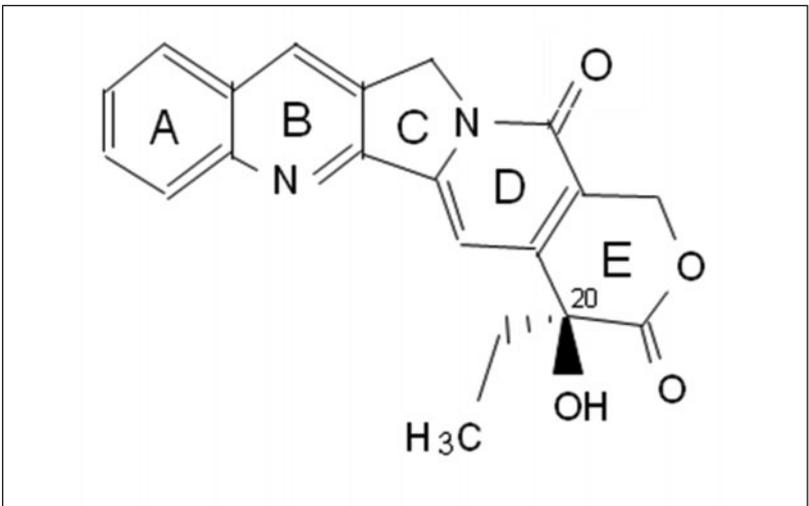


Fig. 12 – Structures des camptothécines.

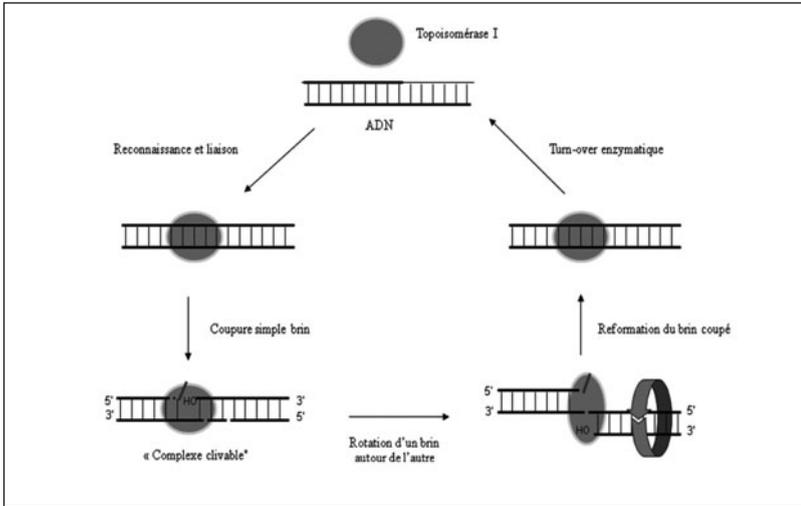


Fig. 13 – Mécanismes d'action des inhibiteurs de topoisomérase I.

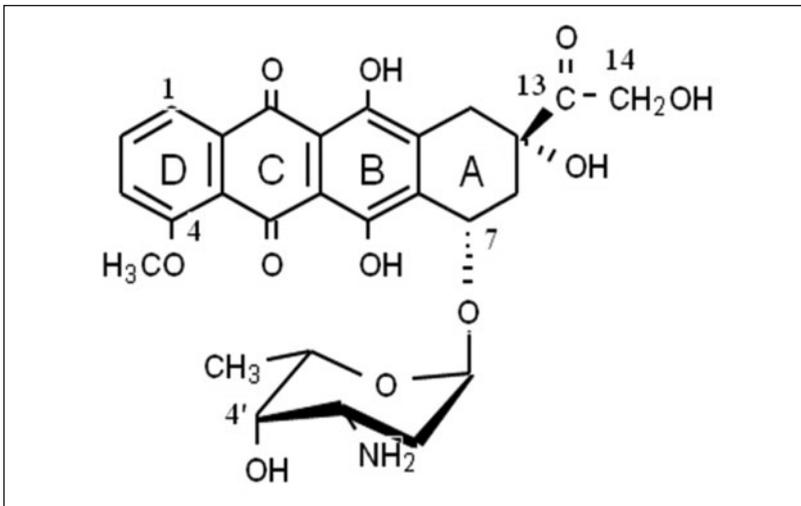


Fig. 14 – Structure de la doxorubicine.

transcription de l'ADN par un mécanisme d'intercalation. Ces molécules vont en effet s'insérer entre deux paires de bases consécutives de l'ADN, entraînant ainsi leur éloignement. L'ADN, ainsi déstructuré, n'est plus fonctionnel. On a longtemps cru que le phénomène d'intercalation était la base de l'activité de ces anthracyclines, en fait ce mécanisme ne permet que la stabilisation des complexes ADN-topoisomérase II-médicament (fig. 15). Les anthracyclines, par leur fonction quinone, génèrent également des radicaux libres à la fois dans les cellules cancéreuses mais également dans les cellules saines. Les défenses enzymatiques telles que les superoxyde dismutases et catalases permettent de protéger les cellules de la

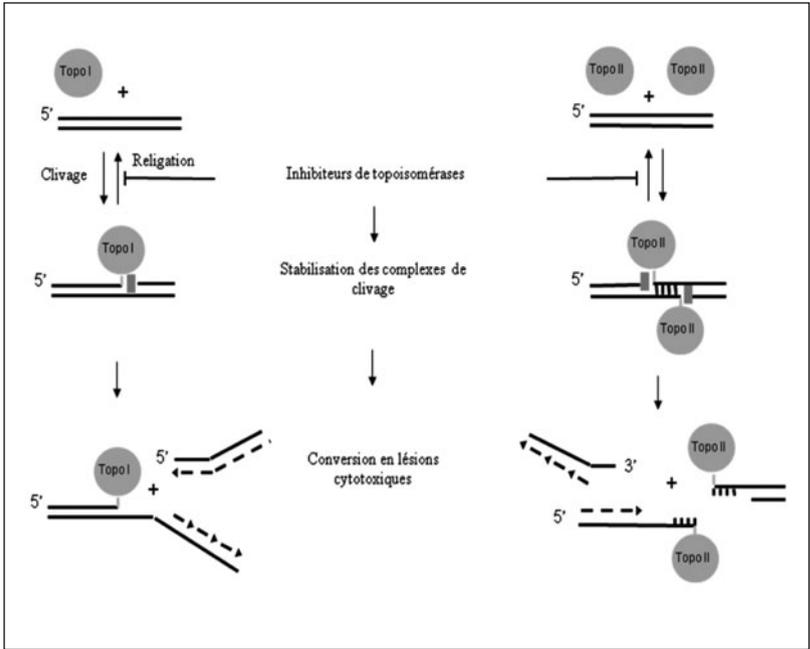


Fig. 15 – Mécanismes d'action des inhibiteurs de topoisomérase II.

toxicité des anthracyclines en particulier sur le myocarde [26-28]. L'utilisation concomitante de chélateur de fer augmente cet effet protecteur. De plus des liposomes d'anthracyclines ont été fabriqués pour diminuer la toxicité cardiaque de cette classe de médicaments [28-32]. L'exposition des cellules aux anthracyclines conduit à l'apoptose *via* la p53, l'activation des caspases mais également le système ligand-récepteur fas.

Il n'est pas possible d'évoquer les mécanismes d'action des anthracyclines sans mentionner le phénomène de *multi drug resistance* (MDR). En effet, alors que pendant longtemps il a été suggéré que l'entrée des anthracyclines dans la cellule se faisait par l'intermédiaire d'un transporteur, nous savons maintenant que cette pénétration se fait par diffusion passive de la molécule non ionisée [33-35]. À l'inverse, la sortie des anthracyclines de la cellule est médiée par une protéine que l'on appelle la p170-glycoprotéine ou PgP qui est une protéine transmembranaire capable de pomper hors de la cellule de nombreuses substances anticancéreuses, de structures très différentes, telles les anthracyclines, les vinca-alcaloïdes, les épi-podophyllotoxines... C'est pourquoi lors d'une hyperexpression de cette protéine, il est question du phénomène de résistance multidrogue.

## Médicaments cytotoxiques agissant indirectement sur l'ADN

### Médicaments anticancéreux inhibant la synthèse de l'ADN

#### Les antimétabolites

Les cytotoxiques antimétabolites inhibent la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN), indispensables pour la multiplication et la différenciation des cellules. Leur structure chimique est voisine de celle des composés naturels que les cellules utilisent pour synthétiser les bases azotées (purine, pyrimidine), précurseurs des acides nucléiques. Les cytotoxiques antimétabolites bloquent le fonctionnement de certaines enzymes qui interviennent dans le métabolisme cellulaire. Ce sont des produits de synthèse, ayant subi des modifications de structure qui en font une « fausse clé » bloquant la « serrure » de l'activité cellulaire. Ils sont connus et utilisés depuis la fin des années 1940. Ils se répartissent en trois classes principales, selon qu'ils interfèrent avec l'acide folique, les bases puriques ou pyrimidiques.

#### Analogues de l'acide folique

Ce furent les premiers antimétabolites utilisés en clinique. Farber et ses collaborateurs ont montré dès 1948 que l'aminoptérine, un analogue de l'acide folique, présentait des propriétés anti-leucémiques avec mise en rémission d'enfants atteints de leucémies aiguës [36]. Puis, petit à petit, l'utilisation des antimétabolites et en particulier du méthotrexate (MTX) s'est étendue aux tumeurs solides, cancer du sein, cancer ORL, choriocarcinome et même à des pathologies non cancéreuses pour des propriétés immunosuppressives comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la réaction du greffon contre l'hôte après greffe de moelle osseuse, le psoriasis (fig. 16). Le MTX est le chef de file des antifolates et constitue depuis un demi-siècle l'un des médicaments anticancéreux les plus utilisés en polychimiothérapie dans de multiples indications tumorales. Il interagit avec le cycle de l'acide folique en inhibant la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme responsable de la conversion de l'acide folique en folates réduits, entraînant une accumu-

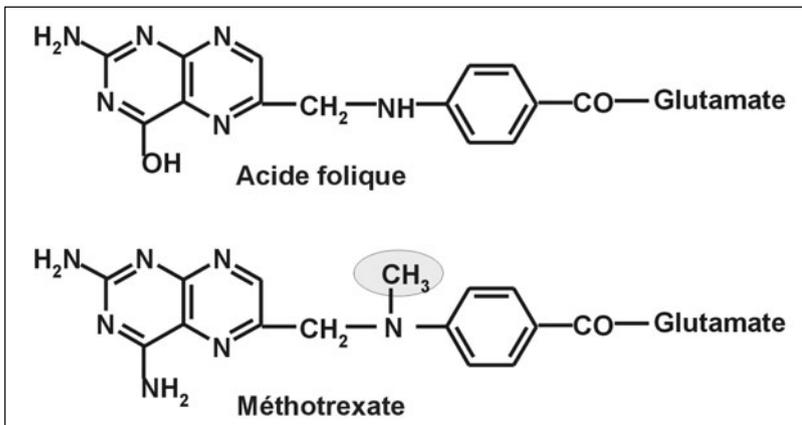


Fig. 16 – Structure du méthotrexate comparée à celle de l'acide folique.

lation de forme oxydée inactive et l'arrêt de la synthèse des purines et de l'ADN [37-39]. La recherche de nouveaux antifolates s'est orientée vers la synthèse de nouveaux médicaments inhibiteurs de la DHFR (comme le trimétrexate, l'édatrexate ou le piritrexim) ou de molécules ciblant d'autres enzymes folate-dépendantes comme la thymidilate synthétase (TS) (raltitrexed, plévitrexed, nolatrexed), la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT) et la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide formyltransférase (AICARFT) [lométrexol, LY309887, AG2034]. Le pemetrexed, découvert au début des années 1990 au cours des études de relations structure-activité du lométrexol, est actuellement le seul antifolate ciblant plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse des purines et des pyrimidines (fig. 17). Lors de son développement clinique, il a présenté un large spectre d'action, avec une activité antitumorale intéressante dans les cancers des voies aérodigestives supérieures, du côlon, du sein, du poumon non à petites cellules et dans le mésothéliome pleural. Le pemetrexed ou acide L-glutamique, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-5-yl)éthyl]benzoyl] possède deux particularités structurales par rapport au MTX : l'azote benzylique est remplacé par un chaînon méthylène, et un cycle pyrrole se substitue au cycle pyrazine du noyau ptéridine de l'acide folique. La modification au niveau de la charnière centrale avait été proposée pour le lométrexol, analogue direct du MTX. La structure du pemetrexed avait été choisie pour pallier un problème de synthèse du lométrexol. Le remplacement du cycle à 6 atomes par un cycle à 5 atomes renforce l'activité antifolate du produit. Le pemetrexed inhibe plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse des purines et des pyrimidines, en particulier la TS, la DHFR, la GARFT et l'AICARFT [40]. Le pemetrexed inhibe principalement la TS, enzyme responsable de la transformation par méthylation de la désoxyuridine monophosphate (dUMP) en thymidine monophosphate (dTMP), précurseur direct du nucléotide thymidine triphosphate (dTTP) incorporé dans l'ADN. Mais il agit sur les trois enzymes (GARFT, TS et DHFR), car c'est un antagoniste du folate réduit ou 5,10-méthylène tétrahydrofolate, cofacteur de ces trois enzymes. Le pemetrexed pénètre dans la cellule grâce à deux systèmes de transport : les protéines membranaires transporteuses des folates et le système de transport des folates réduits. Le *reduced folate carrier* (RFC) est le transporteur

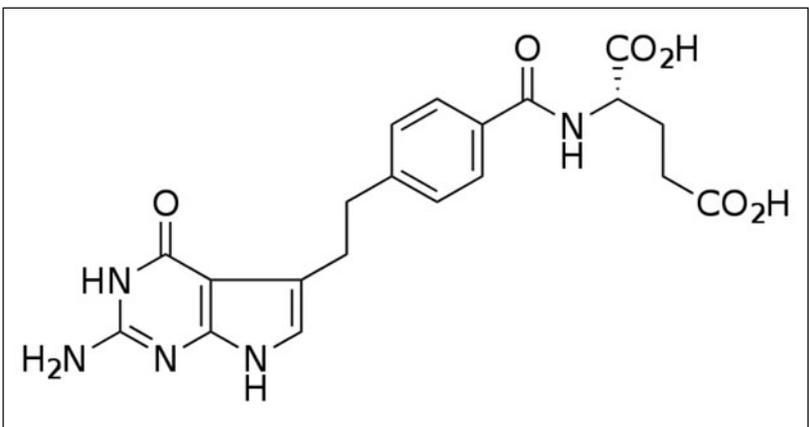


Fig. 17 – Structure du pemetrexed.

bidirectionnel majeur du pemetrexed. L'affinité du pemetrexed pour le RFC est deux fois plus importante que celle du MTX (fig. 18) [41]. En outre, le pemetrexed est un substrat de choix, d'affinité supérieure à celle des folates, au récepteur des folates  $\alpha$  ( $FR\alpha$ ), ce qui entraîne son entrée dans la cellule et son internalisation sous forme de vésicules d'endocytose. Enfin, le transporteur à pH optimal bas joue un rôle mineur dans son internalisation. L'efflux du pemetrexed est également assuré par les protéines de résistance multiple de type *multidrug resistance proteins* (MRP). Une fois dans la cellule, le pemetrexed est transformé en formes polyglutamates par la folylpolyglutamate synthétase (FPGS). Cette polyglutamylation de la molécule (pemetrexed-[cglu] $_n$ ) par la FPGS potentialise considérablement son action anti-TS ( $\times 100$ ) et anti-GARFT ( $\times 140$ ), mais ne change pas l'activité anti-DHFR. De plus, la forme polyglutamate, fortement polarisée, facilite sa rétention intracellulaire. Des taux intracellulaires élevés en pemetrexed-(cglu) $_5$  inhiberaient d'autres enzymes normalement peu sensibles au pemetrexed non glutamylé, telles que la C1-tétrahydrofolate synthétase et l'AICARFT. L'inhibition conjointe de multiples enzymes se traduit par des perturbations majeures et irréversibles du stock intracellulaire de folates réduits. La forme pentaglutamate (pemetrexed-[cglu] $_5$ ) est à l'origine de l'efficacité du pemetrexed et pourrait être considérée comme une prodrogue à l'origine des métabolites polyglutamylés, responsables de l'action cytotoxique. La très forte affinité du pemetrexed vis-à-vis de la FPGS rend la polyglutamylation du pemetrexed 90 à 195 fois plus efficace que celle du MTX et donnerait à cette molécule un avantage thérapeutique important par rapport aux autres antifolates. Après l'action du pemetrexed, il existe une chute importante du taux de dTTP associée à une disparition, concomitante du dCTP (désoxycytidine triphosphate) et du dGTP (désoxyguanosine triphosphate), et à une augmentation du taux de dATP (désoxyadénosine triphosphate). La déplétion en dTTP lève l'inhibition de la dCMP (désoxycytidine monophosphate) désaminase. N'étant plus inhibée, la dCMP désaminase joue pleinement son rôle, convertit la dCMP en dUMP et induit ainsi une perte en dCTP. Dans le même temps, la déplétion en dTTP réduit l'activation de la ribonucléoside diphosphate réductase, enzyme responsable de la transformation du GDP (guanosine diphosphate) en dGDP (désoxyguanosine diphosphate). L'inhibition

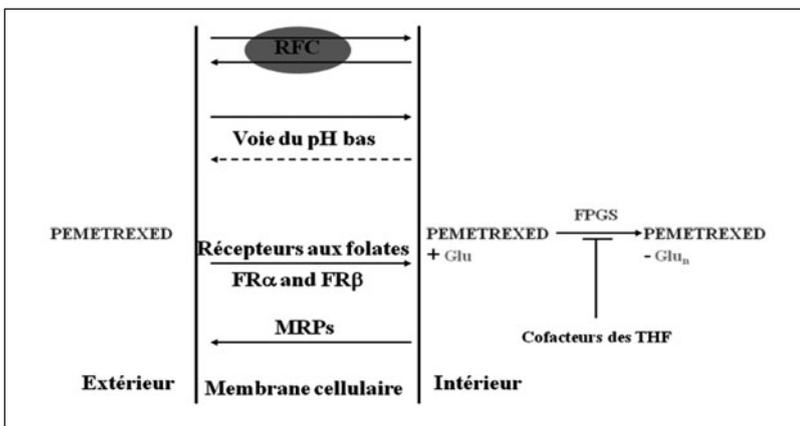


Fig. 18 – Pénétration du pemetrexed dans la cellule.

de la GARFT observée uniquement avec le pemetrexed serait une cause non encore élucidée de l'augmentation du dATP. Le mécanisme d'action particulier du pemetrexed a un effet très caractéristique sur le cycle cellulaire. Avant d'induire l'apoptose, il synchronise une population de cellules leucémiques lymphocytaires (CCRF-CEM) à l'interface G1/S. Celles-ci entrent ensemble en phase S tout en préservant leur aptitude à incorporer un précurseur nucléosidique dans la chaîne d'acide nucléique en formation. Cet effet atypique de synchronisation cellulaire a été observé avec le pemetrexed et le raltitrexed, antifolate inhibiteur de TS, mais non pas avec les antifolates sélectifs de la GARFT. En outre, l'expression de l'ARN des enzymes cibles est liée à la toxicité du pemetrexed.

### Analogues des bases pyrimidiques

#### *Les pyrimidines fluorées*

La première des pyrimidines fluorées, le 5-fluorouracile (5-FU), a été synthétisée par l'équipe de Heidelberger en 1957 à l'université du Wisconsin aux États-Unis (fig. 19) [42]. Le 5-FU est une drogue majeure dans l'arsenal thérapeutique de lutte contre le cancer puisqu'au moins 50 % des protocoles utilisés contiennent cette molécule. Le 5-fluorouracile (5-FU), comme la plupart des agents anticancéreux, possède un index thérapeutique étroit. De nombreuses toxicités, parfois sévères, sont rapportées chez les patients traités en situation conventionnelle, adjuvante ou métastatique : 31 % de toxicités de grade III-IV et 0,5 % de mortalité dans une population de 1 219 patients traités par 5-FU bolus, et 20 à 25 % de toxicités de grade III-IV en perfusion continue. Ces effets toxiques peuvent être dus à une surexposition au médicament, liée à une importante variabilité interindividuelle du métabolisme.

La dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) est la principale enzyme responsable du catabolisme du 5-FU en le transformant en dihydrofluorouracil (fig. 20) [43]. Cette transformation touche la majorité du 5-FU, laissant une faible part à l'anabolisme et à l'activité cytotoxique. Une activité élevée de la DPD n'améliore pas le pronostic, mais s'il est insuffisamment métabolisé, le 5-FU peut présenter des effets toxiques [44]. Il existe différents effets indésirables liés à l'usage du 5-FU : érythrodysesthésies palmoplantaires (10 %), stomatites (10 %), hyperbilirubinémie (6 %) et surtout neutropénie grave (6 %) et diarrhées fréquentes. Dans 39 à 59 % des cas de toxicité sévère liée au 5-FU, une diminution de l'activité enzy-

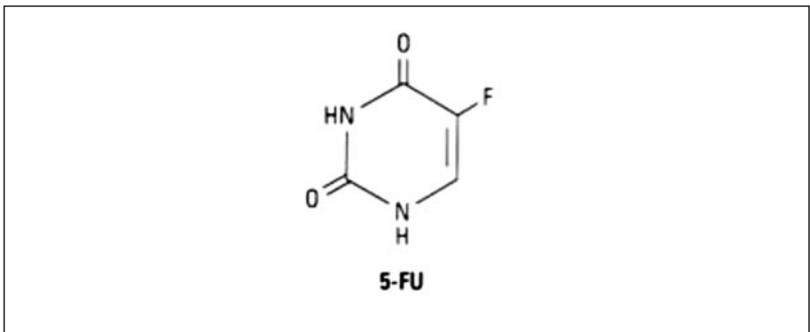


Fig. 19 – Structure du 5-fluorouracile.

matique de la DPD peut être détectée au niveau des leucocytes circulants. En particulier, il est retrouvé une neutropénie chez 55 % des patients déficients par opposition aux 13 % de neutropénies retrouvées chez des patients non déficients. Ce déficit d'activité est principalement d'origine génétique. Le gène codant la DPD est localisé sur le chromosome 1 (1p22) et comprend 23 exons. Actuellement, une quarantaine de mutations ont été mises en évidence. À l'état hétérozygote, la fréquence du déficit pour cette enzyme serait de 1 à 3 % dans la population caucasienne et d'environ 0,01 % à l'état homozygote. La principale mutation en cause (environ 50 % des cas) est une mutation touchant l'exon 14 par altération du site d'épissage (IVS14 + 1G > A) et entraînant une perte de 165 nucléotides de l'ARNm de la DPD. Elle est absente dans les populations asiatiques et africaines. Il suffit qu'un seul des deux allèles soit touché pour que des effets indésirables apparaissent. Il a été montré chez une patiente hétérozygote ayant une activité de la DPD diminuée de 42 % que sa clairance est 2,5 fois plus faible avec une aire sous la courbe deux fois supérieure par rapport aux sujets normaux. Parmi les patients souffrant d'effets indésirables de grade 3 et 4, 28 % sont hétérozygotes ou homozygotes pour cette mutation. La probabilité qu'un patient porteur de cette mutation présente une toxicité au 5-FU est estimée à 87 %. Il en découle que la fréquence des toxicités sévères au 5-FU dans la population générale serait de 25 % au lieu de 31 % si l'on écartait les patients porteurs du déficit en DPD [45]. Parmi les autres mutations ayant une fréquence élevée, citons la Cys29Arg (C29R) située sur l'exon 2 et la mutation Ile543Val (I543V) sur l'exon 13 qui ne semblent pas avoir d'impact sur l'activité de l'enzyme. Même si la pharmacogénétique n'explique pas l'ensemble des effets indésirables retrouvés avec le 5-FU, la fréquence du déficit enzymatique due à la mutation IVS14 + 1G > A et la forte morbidité, voire la mortalité associée, justifient pour de nombreux auteurs d'en effectuer systématiquement la recherche avant l'instauration du traitement. En particulier, la sensibilité au 5-FU chez les patients hétérozygotes augmentant avec l'âge (baisse physiologique de l'expression de la DPD avec l'âge), il y a tout intérêt à étendre le dépistage « systématique » chez le sujet âgé (> 70-75 ans). En l'absence de notion sur le statut DPD, l'attitude pragmatique consiste à débiter la chimiothérapie avec une dose réduite de 30 à 50 % chez les sujets âgés ou fragiles et de la majorer à 100 % en l'absence de toxicité sévère après deux à trois cycles. Ces recommandations sont valables pour le 5-FU sous toutes ses formes (IV et orale, capécitabine, UFT).

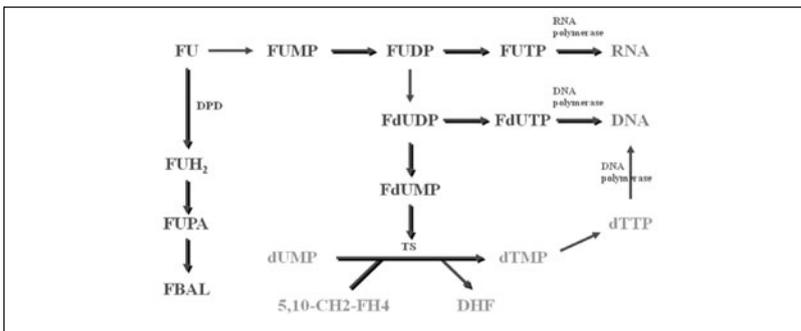


Fig. 20 – Métabolisme du 5-fluorouracile.

### Les poisons du fuseau

Les poisons du fuseau qui agissent directement sur la mitose sont les vrais médicaments antimitotiques alors que souvent, par abus de langage, on entend même des oncologues médicaux chevronnés parler d'antimitotiques pour désigner, en général, les médicaments anticancéreux.

La cible de ces antimitotiques « vrais » est le microtubule, constituant cellulaire ubiquitaire. Son rôle le plus connu se situe au niveau du fuseau mitotique, au moment de la division cellulaire, les microtubules deviennent très nombreux et constituent le fuseau de division. Ils interviennent également dans de nombreuses fonctions cellulaires : ils contribuent à maintenir en forme les cellules. Ils sont particulièrement nombreux dans les axones des cellules nerveuses, ils jouent un rôle dans la mobilité cellulaire, dans les liaisons intercellulaires et dans les transports intracellulaires et enfin ils jouent un rôle modulateur sur les interactions facteurs de croissance-récepteurs de surface.

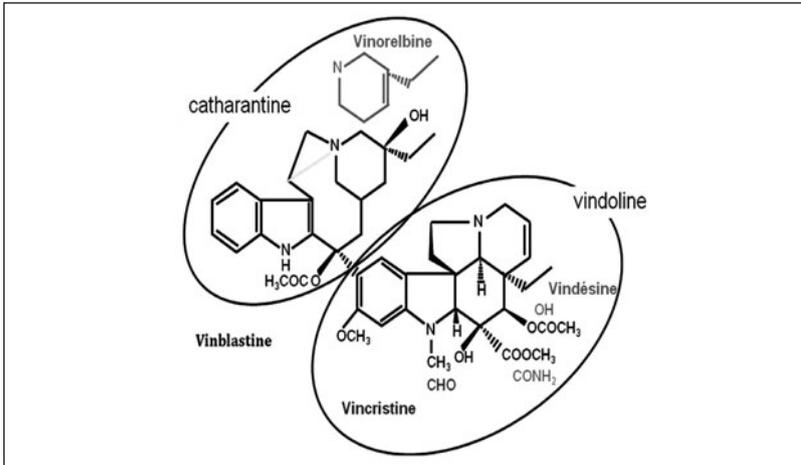
Les microtubules sont constitués par des polymères de tubuline, d'un poids moléculaire de 100 kilodaltons. La tubuline est elle-même constituée de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  qui diffèrent par quelques polypeptides acides. Les microtubules sont en équilibre dynamique avec les dimères solubles de tubuline. Cet équilibre peut être modifié, dans un sens ou dans un autre, par les signaux générés par les différentes phases du cycle cellulaire et régulé par la guanosine 5'-triphosphate (GTP) ou par le calcium.

De nombreuses substances issues de plantes agissent sur les microtubules. Cette action est probablement à la base des vertus médicinales attribuées à ces plantes depuis des siècles. Les antimitotiques, dont les dérivés synthétiques restent encore aujourd'hui des médicaments de choix dans le traitement des cancers. Les alcaloïdes de la pervenche (vincristine et vinblastine étant les prototypes) sont utilisés depuis plus de 40 ans notamment dans le traitement des hémopathies.

Des substances issues de l'écorce de l'if, les taxanes, font partie des drogues de référence dans le traitement du cancer du sein. Les vinca alcaloïdes et les taxanes ont des sites de fixation distincts et des effets opposés sur la polymérisation de la tubuline *in vitro*. *In vivo*, l'effet se traduit par un ralentissement ou un arrêt de la mitose entre métaphase et anaphase, avec parfois apparition de figures de mitoses anormales. Les médicaments antimitotiques sont des composés qui interviennent pendant la mitose elle-même, quand les chromosomes dédoublés doivent migrer le long des tubules du fuseau cellulaire, vers un des deux pôles, avant la séparation des cellules.

#### Les vinca alcaloïdes

Les alcaloïdes sont issus de la pervenche de Madagascar, *Catharanthus roseus* ou *Vinca rosea* (fig. 21). Le premier alcaloïde extrait en 1952 fut la vincéine puis d'autres furent extraits ou fabriqués chimiquement par hémisynthèse avec ou sans modification de leur structure. Ce sont des vrais antimitotiques et interviennent en empêchant la formation du fuseau chromatique qui permet la séparation des chromosomes au cours de la mitose. Ainsi, les cellules restent bloquées au stade de la mitose et ne peuvent pas se diviser. La caractéristique commune de ces alcaloïdes est la présence de deux noyaux couplés dans la plante qui sont la catharantine



**Fig. 21** – Structure des vinca alcaloïdes.

et la vindoline. Ces produits diffèrent essentiellement par leurs constantes pharmacologiques et par leur aptitude à diffuser dans les différents secteurs de l'organisme.

La vinblastine, découverte en 1957, fut le premier alcaloïde de la classe utilisé en clinique puis vinrent la vincristine, la vindésine, la vinorelbine et enfin, beaucoup plus récemment, la vinflunine [46]. Les vinca alcaloïdes sont des agents antimicrotubulaires qui se fixent sur la sous-unité  $\beta$  de la tubuline, à un site différent de celui de la colchicine, le plus ancien des antimittotiques. Elles inhibent sa polymérisation en microtubules, ces composants majeurs du cytosquelette qui interviennent dans de nombreuses fonctions cellulaires, comme la mitose et la motilité. La vinblastine est active sur les cellules qui sont engagées dans le cycle cellulaire, les bloque en G2/M et provoque une apoptose.

Toutes les vinca alcaloïdes sont métabolisées dans le foie par le cytochrome P450 et leur élimination est essentiellement biliaire. Elles interfèrent dans le métabolisme de certains acides aminés conduisant à l'acide glutamique.

Les mécanismes de résistance aux vinca alcaloïdes font intervenir le système MDR, l'hyperexpression du gène, par l'intermédiaire de la glycoprotéine P, entraînant une augmentation de la sortie du médicament et une diminution de sa concentration intracellulaire.

### Les taxanes

Les taxanes que l'on a longtemps appelés les « taxoïdes » sont des dérivés alcaloïdes extraits de l'if. Deux médicaments cytotoxiques ont été développés, le paclitaxel extrait de l'écorce de l'if américain, *Taxus brevifolia* et le docétaxel, produit hémi-synthétique, obtenu à partir d'une substance, non elle-même cytotoxique, extraite des aiguilles de l'if européen, *Taxus baccata* (fig. 22) [47-48].

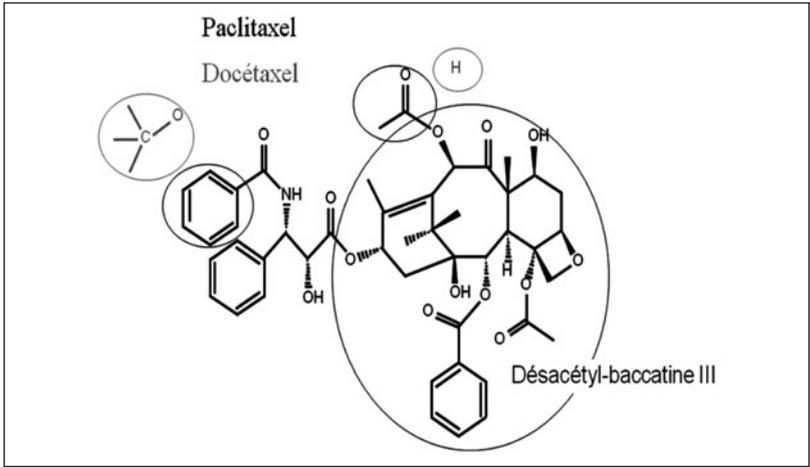


Fig. 22 – Structure des taxanes.

### Le paclitaxel

Le paclitaxel se lie préférentiellement aux microtubules plutôt qu'aux dimères de la tubuline. Cette fixation est spécifique et réversible. Le site de liaison du paclitaxel sur les microtubules est différent de celui de la GTP, de la colchicine et des vinca alcaloïdes (fig. 23). Contrairement aux autres antimitotiques qui empêchent la polymérisation de la tubuline en microtubules, le paclitaxel modifie l'équilibre microtubules-tubuline en faveur des microtubules, en abaissant la concentration critique de la tubuline nécessaire à la formation des microtubules. Ceci se réalise sans GTP. Au cours de la mitose normale, les centrioles migrent aux deux pôles de la cellule, formant chacun l'aster du fuseau mitotique, qui joue un rôle primordial dans la séparation du matériel chromosomique dupliqué, avant la séparation tubulaire. Dans les cellules traitées par le paclitaxel se forme un nombre excessif d'asters anormaux qui ne sont pas associés au centriole. Apparaissent également des microtubules groupés en paquets, alignés de façon parallèle dans le cytoplasme. Les asters anormaux se forment pendant la mitose alors que les paquets de microtubules se forment pendant les phases G0/G1, S et G2 du cycle cellulaire. Le paclitaxel empêche donc la dépolymérisation de la tubuline.

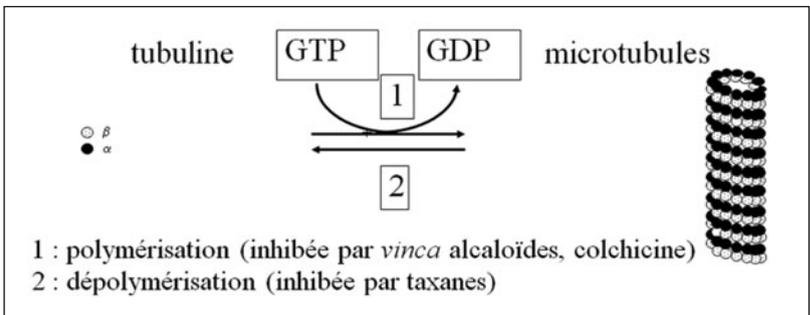


Fig. 23 – Comparaison du mécanisme d'action des vinca alcaloïdes et des taxanes sur la tubuline.

### **Le docétaxel**

Le docétaxel agit de la même manière que le paclitaxel sur la formation de microtubules. Mais en plus de son action facilitatrice de l'assemblage de la tubuline, le docétaxel est capable d'altérer certaines classes de microtubules, tels que les microtubules Tau-dépendants. Ainsi les polymères générés par le docétaxel seraient différents de ceux obtenus avec le paclitaxel. Le docétaxel induit également l'assemblage de microtubules en paquets mais n'altère pas le nombre de protofilaments dans les microtubules, contrairement au paclitaxel.

Des molécules proches par leur mécanisme d'action des taxanes sont en cours de développement, ce sont les épothilones, dérivés semi-synthétiques de produits naturels [49].

---

### **Conclusion**

Ce chapitre n'avait pas pour but l'exhaustivité mais plutôt l'explication des différents mécanismes d'action des agents cytotoxiques, les premiers outils de l'arsenal thérapeutique contre le cancer. Toutes ces molécules ont des marges thérapeutiques étroites ne laissant que peu de place à une modulation importante des doses d'autant plus que ces molécules ne sont plus que très rarement utilisées seules. La polychimiothérapie rend leur utilisation encore plus complexe du fait du risque d'interaction médicamenteuse qu'elle soit pharmacocinétique ou pharmacodynamique. L'association des cytotoxiques aux nouvelles chimiothérapies dites « ciblées » ouvre une nouvelle ère du traitement de la maladie cancéreuse sans, obligatoirement, la rendre plus simple.

### **Références**

1. Gilman A (1963) The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg* 105: 574-78
2. Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ (1993) Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 53: 5629-37
3. Brade WP, Herdrich K, Varini M (1985) Ifosfamide-pharmacology, safety and therapeutic potential. *Cancer Treat Rev* 12: 1-47
4. Wagner T, Heydrich D, Jork T *et al.* (1981) Comparative study on human pharmacokinetics of activated ifosfamide and cyclophosphamide by a modified fluorometric test. *J Cancer Res Clin Oncol* 100: 95-104
5. Erickson LC, Bradley MO, Ducore JM *et al.* (1980) DNA crosslinking and cytotoxicity in normal and transformed human cells treated with antitumor nitrosoureas. *Proc Natl Acad Sci* 77: 467-71
6. Lokiec F, Beerblock K, Deloffre P *et al.* (1989) Étude de pharmacocinétique clinique de la fotémustine dans différentes indications tumorales. *Bull Cancer* 76: 1063-69

7. Pendyala L, Creaven PJ (1993) *In vitro* cytotoxicity, protein binding, red blood cell partitioning, and biotransformation of oxaliplatin. *Cancer Res* 53: 5970-6
8. Fichtinger-Schepman AM, van der Veer JL, den Hartog JH *et al.* (1985) Adducts of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA: formation, identification, and quantitation. *Biochemistry* 24: 707-13
9. Eastman A (1986) Reevaluation of interaction of cis-dichloro(ethylenediamine) platinum II with DNA. *Biochemistry* 25: 3912-15
10. Minn AJ, Rudin CM, Boise LH *et al.* (1995) Expression of bcl-xL can confer a multidrug resistance phenotype. *Blood* 86: 1903-10
11. Miyashita T, Reed JC (1993) Bcl-2 oncoprotein blocks chemotherapy-induced apoptosis in a human leukemia cell line. *Blood* 81: 151-7
12. Zhou BS, Bastow KE, Cheng YC (1989) Characterization of the 3' region of the human DNA topoisomerase I gene. *Cancer Res* 49: 3922-27
13. Cui Y, Konig J, Buchholz JK *et al.* (1999) Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells. *Mol Pharmacol* 55: 929-37
14. Ishikawa T, Ali-Osman F (1993) Glutathione-associated cis-diammine dichloroplatinum (II) metabolism and ATP-dependent efflux from leukemia cells. Molecular characterization of glutathione-platinum complex and its biological significance. *J Biol Chem* 268: 20116-25
15. Nishimura T, Newkirk K, Sessions RB *et al.* (1996) Immunohistochemical staining for glutathione S-transferase predicts response to platinum-based chemotherapy in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2: 1859-65
16. Surowiak P, Materna V, Kaplenko I *et al.* (2005) Augmented expression of metallothionein and glutathione S-transferase pi as unfavourable prognostic factors in cisplatin-treated ovarian cancer patients. *Virchows Arch* 447: 626-33
17. Dabholkar M, Thornton K, Vionnet J *et al.* (2000) Increased mRNA levels of xeroderma pigmentosum complementation group B (XPB) and Cockayne's syndrome complementation group B (CSB) without increased mRNA levels of multidrug-resistance gene (MDR1) or metallothionein-II (MT-II) in platinum-resistant human ovarian cancer tissues. *Biochem Pharmacol* 60: 1611-9
18. Dabholkar M, Vionnet J, Bostick-Bruton F *et al.* (1994) Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest* 94: 703-8
19. Lieberthal W, Triaca V, Levine J (1996) Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am J Physiol* 270: F700-F708
20. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D *et al.* (2007) Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 226: 157-67
21. Malonne H, Atassi G (1997) DNA topoisomerase targeting drugs : mechanisms of action and perspectives. *Anti-Cancer Drugs* 8: 811-22
22. Kehrer DFS, Soepenbergh O, Loos WJ *et al.* (2001) Modulation of camptothecin analogs in the treatment of cancer a review. *Anti-Cancer Drugs* 12: 89-105

23. Buick RN, Messner HA, Till JE, McCulloch EA (1979) Cytotoxicity of adriamycin and daunorubicin for normal and leukemia progenitor cells of man. *J Natl Cancer Inst* 62: 249-55
24. Bhuyan BK, Blowers CL, Crampton SL, Shugars KD (1981) Cell kill kinetics of several nogalamycin analogs and adriamycin for chinese hamster ovary, L1210 leukemia, and melanoma cells in culture. *Cancer Res* 41: 18-24
25. Ritch PS, Occhipinti SJ, Skramstad KS, Shackney SE (1982) Increased relative effectiveness of doxorubicin against slowly proliferating sarcoma 180 cells after prolonged drug exposure. *Cancer Treat Rep* 66: 1159-68
26. Mhatre R, Herman E, Huidobro A, Waravdekar V (1971) The possible relationship between metabolism and cardiac toxicity of daunomycin and related compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 178: 216-22
27. Jaenke RS, Deprez-de-Campeneere D, Trouet A (1980) Cardiotoxicity and comparative pharmacokinetics of six anthracyclines in the rabbit. *Cancer Res* 40: 3530-6
28. Doroshow JH (1983) Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res* 43: 460-72
29. Herman EH, Rahman A, Ferrans VJ *et al.* (1983) Prevention of chronic doxorubicin cardiotoxicity in beagles by liposomal encapsulation. *Cancer Res* 43: 5427-32
30. Caponigro F, Comella P, Budillon A *et al.* (2000) Phase I study of Caelyx (doxorubicin HCL, pegylated liposomal) in recurrent or metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 11: 339-42
31. Gill PS, Wernz J, Scadden DT *et al.* (1996) Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin *versus* doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 14: 2353-64
32. Olson F, Mayhew E, Maslow D *et al.* (1982) Characterization, toxicity and therapeutic efficacy of adriamycin encapsulated in liposomes. *Europ J Clin Oncol* 18: 167-76
33. Giaccone G, Linn SC, Welink *et al.* (1997) A dose-finding and pharmacokinetic study of reversal resistance with SDZ PSC 833 in combination with doxorubicin in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 3: 2005-15
34. Bissett D, Kerr DJ, Cassidy J *et al.* (1991) Phase I and pharmacokinetic study of D-verapamil and doxorubicin. *Br J Cancer* 64: 1168-71
35. Ozols RF, Cunnion RE, Klecker RW *et al.* (1987) Verapamil and adriamycin in the treatment of drug-resistant ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 5: 641-7
36. Farber S, Diamond LK, Mercer RD *et al.* (1948) Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4 aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 238: 787-93
37. Bleyer WA (1978) The clinical pharmacology of methotrexate. *Cancer* 41: 36-51
38. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA *et al.* (1983) The pharmacology and clinical use of methotrexate. *Cancer* 309: 1094-104
39. Schornagel LH, McVie JG (1983) The clinical pharmacology of methotrexate. *Cancer Treat Rev* 10: 53-75
40. Lansiaux A, Lokiec F (2007) Pemetrexed : de la préclinique à la clinique. *Bull Cancer* 94: 34-8

41. Goldman ID, Zhao R (2002) Molecular, Biochemical, and cellular pharmacology of pemetrexed. *Semin Oncol* 29, suppl 18: 3-17
42. Duschinsky R, Plevin E, Heidelberg C (1957) The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J Am Chem Soc* 79: 4559-60
43. Santini J, Milano G, Thyss A *et al.* (1989) 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 59: 287-90
44. Etienne, MC, Cheradame S, Fischel *et al.* (1995) Response to fluorouracil therapy in cancer patients: The role of tumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *J Clin Oncol* 13: 1663-70
45. Magne N, Etienne-Grimadi MC, Cals L *et al.* (2007) Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and the IVS14+1G>A mutation in patients developing 5FU-related toxicity. *Brit J Clin Pharmacol* 64: 237-40
46. Levêque D, Wihlm J, Jehl F (1996) Pharmacologie des Catharantus alcaloïdes. *Bull Cancer* 83: 176-86
47. Lokiec F (1995) La pharmacocinétique des taxanes. *Sem Hop Paris* 71: 687-91
48. Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M (1999) Taxanes: An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 54: 22-9
49. Lavelle F (2002) Nouveaux taxanes et dérivés d'épothilone en cours d'études cliniques. *Bull Cancer* 89: 343-50

L'hormonothérapie est le plus ancien traitement médical des tumeurs solides puisque les premières observations de réponses tumorales après ovariectomie remontent au XIX<sup>e</sup> siècle [1].

Quatre périodes historiques doivent être distinguées :

- jusqu'au début des années 1970, le traitement reposait sur les techniques ablatives, en premier lieu ovariectomie mais également surrénalectomie (afin de supprimer la sécrétion d'œstrogène au niveau du tissu surrénalien) et hypophysectomie ; ces deux dernières techniques, grevées d'une morbidité conséquente, connurent un traitement limité. L'ovariectomie chirurgicale a par la suite pu être remplacée par la radiothérapie ovarienne, puis, plus récemment, par la suppression ovarienne réversible au moyen d'agonistes LHRH ;
- dans les années 1970, le tamoxifène s'impose : il s'agit d'un antagoniste des œstrogènes qui conserve cependant un effet agoniste sur certains tissus (en premier lieu l'endomètre) qui explique certains effets secondaires observés. D'autres traitements sont utilisés à cette période : progestatifs (qui conservent aujourd'hui des indications limitées), mais également androgènes et œstrogènes à fortes doses qui sont tombés en désuétude. Dans le même temps, la compréhension de la biologie des cancers du sein connaît un développement important avec la mise en évidence des récepteurs aux hormones stéroïdes, œstrogènes (RE) et progestérone (RP) ;
- à la fin du XX<sup>e</sup> siècle, les inhibiteurs de l'aromatase (IA) font l'objet de nombreux essais cliniques en phase métastatique, puis au cours de la décennie suivante en situation adjuvante. Les agents actuellement utilisés inhibent de façon sélective la dernière étape de la synthèse surrénalienne des œstrogènes, par aromatisation des androgènes, et succèdent à l'orimétène qui réalisait une surrénalectomie chimique nécessitant une supplémentation en hydrocortisone. Ils ne sont actifs que chez les patientes ménopausées chez qui la synthèse d'œstrogènes se fait au niveau périphérique mais ils n'agissent pas sur la synthèse ovarienne d'œstrogènes chez les femmes non ménopausées ;
- au cours des dernières années, la meilleure compréhension des voies de transduction du signal dans les cellules tumorales a conduit au développement de thérapeutiques ciblées qui commencent à être associées à l'hormonothérapie. Les résultats d'associations avec les anti-HER2 ont notamment été récemment publiés [2, 3] mais d'autres types d'associations sont en cours de développement (par exemple avec les inhibiteurs de mTOR).

Les possibilités thérapeutiques actuelles sont (fig. 1) :

- le tamoxifène qui est actif que la patiente soit ménopausée ou non. Le tamoxifène est le chef de file des modulateurs sélectifs des RE (*Selective estrogen receptor modulators* ou SERMs) : il s'agit de molécules apparentées qui présentent un

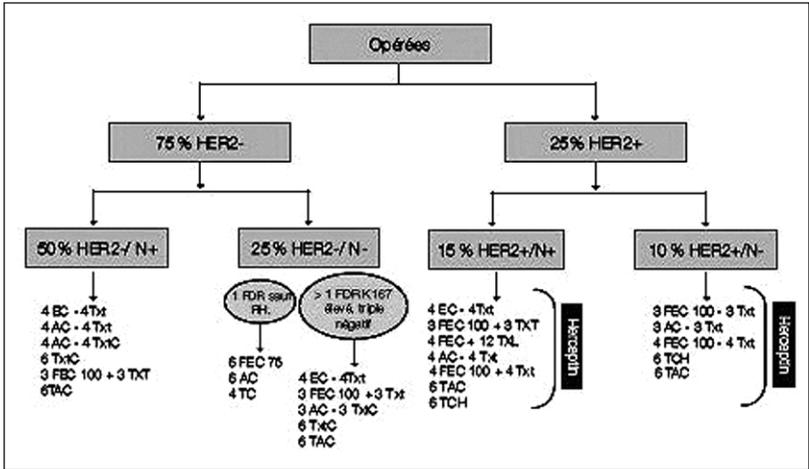


Fig. 1

effet antagoniste sur le tissu mammaire et des effets agonistes plus limités sur les autres tissus, un exemple en étant le raloxifène utilisé dans la prévention de l'ostéoporose et secondairement chez les femmes à risque de cancer du sein ;

- la suppression ovarienne a des indications plus limitées que par le passé et fait de nos jours essentiellement appel aux agonistes LHRH. L'ovariectomie demeure une possibilité mais elle est le plus souvent pratiquée par coelioscopie. La suppression ovarienne peut être associée au tamoxifène ;
- les IA sont de deux types :
  - les IA non stéroïdiens (anastrozole et létrozole) réalisent une inhibition compétitive et réversible du cytochrome p450 ;
  - l'exemestane est le seul représentant des IA stéroïdiens et il réalise une inhibition non réversible du cytochrome p450. Il n'y a pas de résistance croisée entre ces deux types d'IA [4] ;
  - le profil de tolérance des IA est comparé à celui du tamoxifène [5] (il s'agit de données avec l'anastrozole mais le profil de tolérance est globalement comparable à celui des autres IA, le fait que l'exemestane possède un profil différent étant notamment toujours débattu) : si l'on observe moins de complications gynécologiques et thromboemboliques sous anastrozole, on constate en revanche :
    - des douleurs articulaires parfois invalidantes et constituant une cause importante d'interruption du traitement,
    - une majoration du risque fracturaire ce qui impose, avant mise sous IA, un contrôle de la densitométrie osseuse, une supplémentation des carences en vitamine D et, si besoin, un traitement par biphosphonate,
    - des perturbations du profil lipidique, peut-être responsables d'un surcroît d'événements cardiovasculaires, ce qui justifie une surveillance biologique en cours de traitement,
- le fulvestrant [6] est un antiœstrogène pur, de structure stéroïdienne contrairement au tamoxifène. Il est responsable d'un blocage complet et irréversible des RE qui sont ensuite catabolisés. Il est donc dépourvu d'effet agoniste sur les autres tissus. Le fulvestrant n'a pour l'instant été développé que chez les patients

tes ménopausées mais des essais sont en cours chez les femmes non ménopausées. Récemment le schéma d'administration optimal a été précisé : il comporte des injections de 500 mg à J1, 14 et 28, la posologie étant ensuite de 500 mg/28 j [7] ;

- les progestatifs (mégésterol ou médroxyprogestérone) gardent un intérêt limité pour le traitement de rattrapage des phases métastatiques notamment en raison de leur effet orexigène qui peut permettre d'améliorer l'état général de certaines patientes. Ils sont toutefois responsables d'une augmentation significative du risque thromboembolique.

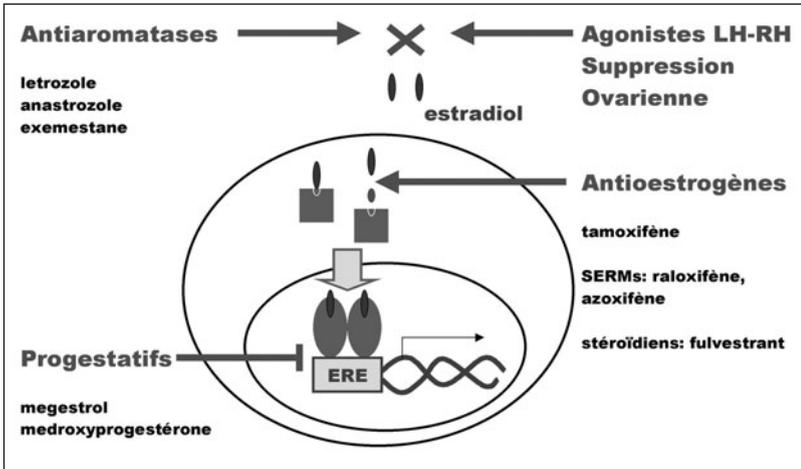


Fig. 2 – Mécanismes d'action et classes thérapeutiques.

## Le choix du traitement adjuvant

L'hormonothérapie adjuvante est indiquée chez toutes les femmes dont la tumeur surexprime les récepteurs hormonaux, qu'il s'agisse des RE ou des RP avec un seuil de positivité communément admis à 10 % en immunohistochimie [1]. Jusqu'au début des années 2000, le standard était le tamoxifène à la dose quotidienne de 20 mg que les patientes soient ménopausées ou non. Cette attitude était étayée par les résultats successifs des méta-analyses de l'EBCTCG [8].

Chez les patientes ménopausées, les IA s'imposent pour la plupart des auteurs comme la référence actuelle, malgré un bénéfice absolu modeste par rapport au tamoxifène. Il n'est pas possible d'individualiser avec les outils disponibles en pratique courante des populations de patientes plus ou moins hormonosensibles qui bénéficieraient davantage des IA ou du tamoxifène.

### Chez la femme ménopausée

Deux types de schémas ont été utilisés : soit des schémas séquentiels avec une prescription initiale de tamoxifène puis passage à un IA après 2 à 3 ans (essais IES, ARNO/ABCSCG, BIG) [9-11], soit des schémas « *upfront* » avec un IA d'emblée pour une période de 5 ans (essais ATAC, BIG, TEAM) [5, 12, 13]. La critique essentielle à l'égard des schémas séquentiels est liée à l'absence de couverture des récurrences précoces avant la deuxième année dont le risque est significativement réduit avec les schémas « *upfront* » [14].

Le bénéfice des IA en adjuvant a été évalué par une méta-analyse récente [14] : comparés au tamoxifène, les IA adjuvants pour une durée de 5 ans sont associés à une réduction absolue du risque de rechute de 2,9 % à 5 ans, et les schémas séquentiels sont associés à une réduction absolue du risque de rechute de 3,1 % à la troisième année à compter de l'introduction de l'IA. La réduction du risque de rechute n'est pas modifiée par l'âge, le statut ganglionnaire, le grade ou la positivité des RP. Le bénéfice en survie n'est pour l'instant pas significatif. On note cependant dans les essais une réduction de risque de métastases qui pourrait, avec un recul suffisant, se traduire par une amélioration de la survie [11, 15].

Trois points particuliers méritent d'être soulignés :

- l'essai TEAM comparant un schéma séquentiel tamoxifène → exemestane à 5 ans d'exemestane n'a pas montré de supériorité du bras 5 ans sur le bras séquentiel [13] ;
- l'essai MA.17 montre que les femmes qui achèvent une hormonothérapie par tamoxifène 5 ans voient leur pronostic amélioré par une prolongation du traitement par 2 ans de létrozole [16] ;
- la comparaison des différentes séquences thérapeutiques de l'essai BIG ne retrouve pas d'infériorité de la séquence létrozole 2 ans → tamoxifène, on peut donc considérer que le passage au tamoxifène en cas de tolérance inacceptable d'un IA après 2 ans ne représente pas de perte de chance majeure.

### Chez la femme non ménopausée

Le tamoxifène 5 ans demeure la référence en cas de positivité des RH. Il n'y a notamment pas de démonstration évidente de l'intérêt d'y ajouter une suppression ovarienne pour diminuer le risque de rechute même s'il s'agit d'une attitude parfois proposée aux patientes jeunes atteintes de cancers de mauvais pronostic [1]. Il a en revanche été montré que les patientes ne recevant pas de tamoxifène bénéficiaient d'une suppression ovarienne [8].

La question de la place des schémas associant IA + agoniste LHRH demeure ouverte, les essais étant en cours.

Une proportion importante de patientes non ménopausées reçoivent une chimiothérapie adjuvante à l'issue de laquelle elles sont en aménorrhée pour une période de 1 à 2 ans ; on considère que cet état est régulièrement réversible chez les femmes de moins de 40 ans. Ces patientes ne sont donc pas considérées comme ménopausées et ne doivent pas être mises sous IA d'emblée. En revanche, en cas d'aménorrhée persistante à la deuxième année, il est légitime de leur proposer le

passage à un IA compte tenu de la supériorité du schéma séquentiel sur le tamoxifène seul. Les femmes ménopausées après 5 ans de tamoxifène peuvent quant à elles relever d'une prolongation de l'hormonothérapie par le létrozole [16].

## Le choix du traitement en phase métastatique

Les critères d'hormonosensibilité en phase métastatique doivent en premier lieu être rappelés [1] :

- positivité des RH ; l'hormonosensibilité des formes RE + RP+ est considérée comme plus élevée que celle des formes avec RE et RP dissociés (au sein de ces dernières, il est classiquement admis que les RE-RP+ sont plus hormonosensibles que les RE+RP- ;
- intervalle libre long, au moins 2 ans, idéalement plus de 5 ans ;
- grade et/ou index de prolifération peu élevés ;
- pas de lésion viscérale menaçante ou rapidement évolutive (exemple typique des localisations hépatiques ou des lymphangites pulmonaires).

Par ailleurs, les patientes ayant eu un bénéfice clinique (réponse objective OU stabilisation > 6 mois) avec une première ligne d'hormonothérapie ont une probabilité élevée de répondre à une deuxième ligne sauf en cas d'apparition de lésions viscérales.

Diverses options sont possibles mais les essais cliniques ne répondent pas à la question spécifique de la prise en charge des rechutes en cours d'IA adjuvant qui deviennent un cas de figure de plus en plus fréquent :

- chez une patiente rechutant sous tamoxifène ou à distance de la fin du traitement adjuvant, on proposera un IA compte tenu de la supériorité de cette classe thérapeutique en 1re ligne métastatique ;
- dans le cas d'une rechute sous IA, on peut :
  - changer d'IA notamment pour l'exemestane dont l'efficacité après échec d'un IA non stéroïdien est démontrée [17] ;
  - passer au fulvestrant dont l'efficacité est comparable à celle de l'exemestane [17].
  - le tamoxifène est efficace après échec des IA et demeure une option.

Pour les lignes ultérieures d'hormonothérapie, les options sont difficilement schématisables : fulvestrant, passage à un autre IA, tamoxifène, voire progestatifs.

Dans le cas particulier des femmes non ménopausées, lorsqu'une hormonothérapie est indiquée, il est possible d'ajouter au tamoxifène une suppression ovarienne par agoniste LHRH, ce type d'association étant considéré comme le schéma de référence avant la ménopause [18]. L'alternative, notamment en cas de rechute sous tamoxifène est d'associer un IA à la suppression ovarienne mais cette attitude, bien que répandue, n'est pas étayée par des essais cliniques randomisés dans cette population.

Récemment, l'association IA + trastuzumab a été testée chez des patientes atteintes de cancers métastatiques RH+ HER2+ : si le bras expérimental s'avère supérieur à l'hormonothérapie seule, les résultats de cette dernière sont très modestes ce qui soulève la question de l'hormonosensibilité de ce type particulier de tumeurs [2]. Un autre essai a été réalisé avec l'association lapatinib + létrozole

montrant des résultats assez similaires [3]. Des pistes intéressantes d'association aux autres thérapies ciblées existent, notamment dans l'optique d'une réversion de l'hormonorésistance.

## Références

1. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A *et al.* (2005) Breast Cancer. *Lancet* 365: 1727-41
2. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR *et al.* (2009) Trastuzumab plus anastrozole *versus* anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27: 5529-37
3. Johnston S, Pippet J Jr, Pivrot X *et al.* (2009) Lapatinib combined with letrozole *versus* letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 5538-46
4. Lonning PE (2009) Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation? *Eur J Cancer* 45: 527-35
5. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J *et al.* (2002) Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359: 2131-9
6. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J *et al.* (2009) Activity of fulvestrant 500 mg *versus* anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 27: 4530-5
7. McCormack P, Sapunar F (2008) Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8: 347-51
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717
9. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF *et al.* (2007) Survival and Safety of exemestane *vs* tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 559-70
10. Jakesz R, Jonat W, Gnant M *et al.* (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366: 455-62
11. BIG 1-98 Collaborative Group (2009) Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361: 766-76
12. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B *et al.* (2007) Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer : update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 25: 486-92

13. TEAM trial (2009) San Antonio Breast Cancer
14. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J *et al.* (2010) Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors *versus* tamoxifen. *J Clin Oncol* 28: 509-18
15. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group (2008) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9: 45-53
16. Goss PE, Ingle JN, Martino S *et al.* (2005) Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 97 : 1262-71
17. Mauriac L, Romieu G, Bines J (2009) Activity of fulvestrant *versus* exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFECT trial. *Breast Cancer Res Treat* 117: 69-75
18. Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (2001) Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist *versus* LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19: 343-53

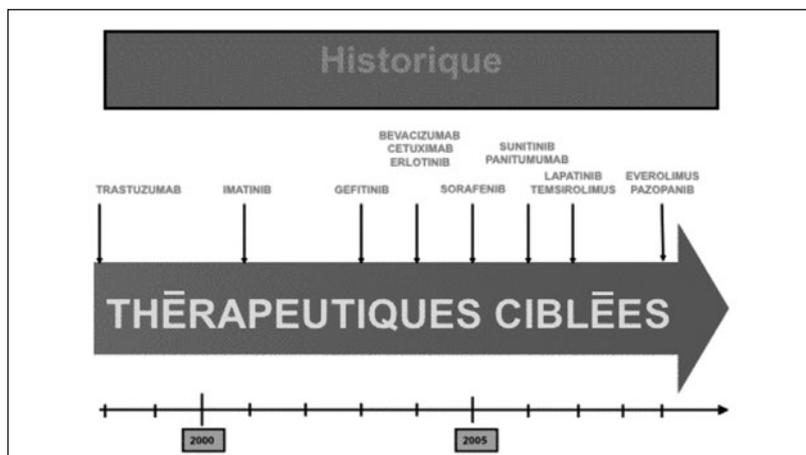


## Historique (fig. 1)

La révolution des traitements ciblés a réellement débuté dans les tumeurs solides (si l'on fait abstraction des hormonothérapies) avec les résultats spectaculaires du trastuzumab dans les tumeurs du sein présentant une amplification du gène HER2, permettant l'obtention d'une AMM en 2000 dans les formes métastatiques puis en adjuvant quelques années plus tard.

La deuxième, avec l'imatinib ciblant C-kit dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), a été un modèle de développement. Enregistré dès 2001 sur des données cliniques (plus de 50 % de réponses et 80 % de bénéfice clinique) limitées à une quarantaine de patients recrutés en quatre mois dans trois centres européens [1], les résultats étaient rapidement confirmés dans deux larges séries [2], EORTC 62 005 (946 patients) et US S0033 (756 patients). Dès 2003, il était montré que le génotype de Kit était prédictif de la réponse et de la survie [3]. En 2004, la dose optimale était précisée à partir d'une large étude de phase III montrant que la dose de 800 mg n'était pas supérieure à la dose de 400 mg par jour [4]. L'année suivante, l'étude BFR14 montrait l'importance de la poursuite de l'imatinib par rapport à un arrêt au bout d'un an avec reprise à la progression [5].

L'avènement des anti-angiogéniques qui modifient radicalement la prise en charge et le pronostic dans des cancers du rein métastatiques allait ensuite constituer le troisième progrès majeur ouvrant la porte au développement dans de multiples tumeurs d'une myriade de traitements ciblés comme les inhibiteurs de l'EGFR, de mTOR, du RANKL, les inhibiteurs de PARP...



**Fig. 1** – Schéma historique des enregistrements des traitements ciblés.

## Généralités

Les traitements ciblés des tumeurs solides peuvent être abordés sous plusieurs angles selon :

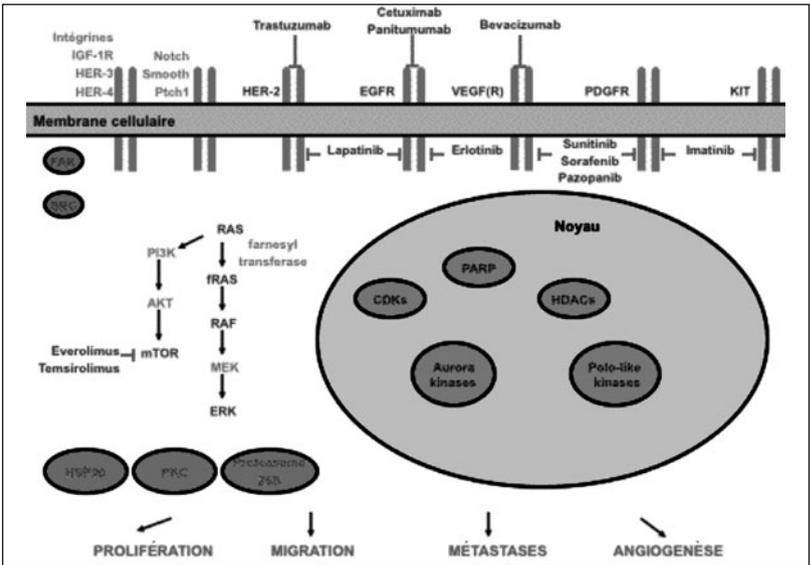
- la cible spécifique ; les voies de signalisation ; les différents moyens thérapeutiques ; le type de molécules utilisées ; le type de tumeur ; l'organe atteint.

Ils peuvent être dirigés contre des cibles diverses et variées (fig. 2) :

- des récepteurs membranaires : KIT, famille HER, IGF-1R, MET...
- des cibles cytoplasmiques : Src, Ras, voie RAF/MEK, protéines kinases C, voie PI3K/AKT/mTOR ;
- des cibles nucléaires : agent du cycle cellulaire, kinases Aurora (mitose), télomérases (immortalité), méthyltransférases et histones déacétylases (régulation épigénétique), anti-PARP (réparation de l'ADN) ;
- des cibles de l'environnement ou du stroma : les angiogéniques, les angiotoxiques, les inhibiteurs de l'angiopoïétine, les antagonistes des intégrines, les inhibiteurs de métalloprotéines ou de l'activation des ostéoclastes...

En ce qui concerne les traitements ciblés dirigés contre des facteurs de croissance ou leurs récepteurs, ils peuvent faire appel à des anticorps monoclonaux humanisés ou à des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase.

**Fig. 2** – Les différents cibles et sites d'action des traitements.



### Les anticorps monoclonaux ou mabs (*monoclonal antibodies*)

#### Les mabs sont dirigés contre des cibles extracellulaires ou membranaires

Leur processus de développement est court. Ils sont coûteux et difficiles à fabriquer, et ne peuvent pas faire l'objet de génériques. Ils ont une très grande spécificité pour la cible et potentialisent les effets de la chimiothérapie.

## Les mabs représentent un fantastique arsenal en plein devenir

Il existe des anticorps thérapeutiques et dérivés pour de multiples indications. Leur développement a été important et rapide ces dernières années. Ainsi, le bevacizumab a bénéficié de neuf nouvelles indications en cinq ans...

### Pharmacocinétique

La majorité est utilisée par voie IV (sous-cutanée pour le dénosumab). Pour de nombreux mabs, la relation entre la concentration et l'effet *in vivo* est mal connue. Par leur grande taille et leur pouvoir hydrophile, ils ont une faible pénétration tissulaire et sont essentiellement confinés dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires. Leur demi-vie est longue. L'élimination se fait souvent selon un modèle bi-compartmental. Les sources de variabilité pharmacocinétique interindividuelle commencent à être identifiées.

### Tolérance, toxicités des anticorps

L'ensemble des effets toxiques peut être classé en quatre types : le syndrome de libération de cytokines, l'induction de pathologies auto-immunes, la toxicité d'organe et les infections opportunistes. Un des intérêts des mabs est une limitation des effets indésirables et toxiques par rapport aux médicaments chimiques du fait d'un ciblage spécifique. On peut considérer deux types de toxicité :

#### **Une toxicité liée à la cible**

- Toxicité en relation avec l'effet pharmacologique comme pour le bevacizumab (perforation digestive, risque hémorragique, anomalies de cicatrisation).
- Toxicité liée à l'expression de la cible dans des tissus normaux : toxicité cutanée du cetuximab (rash acnéiforme majoritairement sur la face et le tronc), cardiotoxicité du trastuzumab.

#### **Une toxicité non liée à la cible**

- Immunogénicité. Effets toxiques liés à des réactions d'hypersensibilité avec au maximum choc anaphylactique. L'arrivée sur le marché d'anticorps complètement humanisés a considérablement réduit le risque.
- Syndrome de libération des cytokines (« choc cytokinique ») comme le TNF-alpha et l'IFN-gamma : dyspnée, fièvre, frissons, parfois urticaire. Bien que la symptomatologie clinique soit proche de celle décrite dans les réactions d'hypersensibilité, il s'agit de mécanismes différents qui ne sont pas liés à l'immunogénicité des anticorps.

## Outils et perspectives de production

Le développement technique a permis l'obtention de mAbs chimériques, humanisés et même totalement humains beaucoup plus efficaces. Cependant les mAbs présentent toujours d'importantes limitations liées à leur haut poids moléculaire (obstacle à leur pénétration) et leurs coûts de production élevés. L'avènement de nouvelles molécules, les dAbs (*single domain antibodies*), douze fois plus petites pourraient changer la donne.

### Les dAbs. Fragments d'anticorps à domaine unique

Ils pourraient représenter l'avenir des anticorps monoclonaux [6].

Les dAbs de dromadaire sont considérés comme les plus petits fragments d'anticorps actifs. Parce que ces dAbs sont petits et compacts, ils sont produits de façon très efficace chez *E. coli* ou la levure. Leur petite taille les fait se rapprocher de l'utilisation des petites molécules. Elle peut leur permettre des interactions nouvelles avec l'épitope, avec la possibilité parfois de s'insérer dans des cavités normalement inaccessibles telles des sites actifs d'enzymes.

### Les inhibiteurs de tyrosine kinases ou TKI (ibs)

Ce sont de petites molécules. Le processus de découverte est souvent long. Par contre, ils sont faciles et peu coûteux à fabriquer.

Ils sont disponibles par voie orale et donc d'utilisation pratique.

La cible est intracellulaire.

Plusieurs ont montré l'absence de potentialisation avec la chimiothérapie (voir tableau I récapitulatif des cancers bronchiques).

**Tableau I** – Tableau récapitulatif des mAbs et des ibs.

| Molécule                                                            | Cible                                 |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Anticorps monoclonaux (ab) iv</b>                                |                                       |
| Trastuzumab, pertuzumab                                             | HER2/neu (ErbB-2)                     |
| Bevacizumab, VEGF-trap                                              | VEGF                                  |
| Cetuximab, panitumumab                                              | EGFR (ErbB-1)                         |
| Denosumab                                                           | RANKL                                 |
| <b>Inhibiteurs de TK (ib)<br/>(petites molécules <i>per os</i>)</b> |                                       |
| Imatinib, masitinib                                                 | Bcr-Abl, KIT, PDGFR                   |
| Gefitinib                                                           | EGFR (ErbB-1)                         |
| Erlotinib, lapatinib                                                | Double inhibiteur HER1, HER2          |
| Sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib                           | Paninhiteurs (VEGFR, PDGFR, KIT, Raf) |

## Les facteurs de croissance et les cibles membranaires

### C-kit

Le génotypage des GIST est désormais recommandé par les experts, pour les patients devant bénéficier d'un traitement par imatinib. En effet, le type de mutation a une influence sur le pronostic, l'efficacité et la dose du traitement.

L'analyse moléculaire de 843 GIST dans l'étude française MoleGIST [7] montre que 91 % expriment C-kit. Dans 70 %, la mutation concerne l'exon 11, une mutation de l'exon 9 est détectée dans moins de 5 % des cas. Une mutation de PDGFR au niveau de l'exon 12 ou 18 est retrouvée dans plus de 10 % des GIST localisées. Le génotype influence aussi le risque de récurrence et de métastases.

Les 10 à 15 % des GIST dites *wild type* (WT) sans mutations de C-kit ou de PDGFR sont moins sensibles à l'imatinib. Une implication de l'IGF-1R dans le développement des GIST WT (niveau d'expression 10 à 15 fois des GIST mutées) a été mise en exergue justifiant l'initiation d'essais par un inhibiteur de l'IGF-1R [8].

L'expression en immunohistochimie d'un nouvel anticorps (DOG1) peut aider au diagnostic de GIST notamment dans les 5 % de C-kit négatif [9].

L'actualisation de l'étude BFR14 du groupe sarcome français [10] a montré que l'arrêt de l'imatinib à 3 ans comme à 1 an chez les patients non progressifs est délétère sur la survie sans progression. La reprise de l'imatinib permet un nouveau contrôle chez une majorité des patients (93 %) ayant arrêté le traitement à un an.

Les résultats intermédiaires de l'étude américaine de phase III Z9001, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'imatinib en situation adjuvante (400 mg/j un an *versus* placebo, 713 patients), montrent une amélioration de la survie sans rechute à un an (98 % *versus* 83 %, HR = 0,35 (0,22 – 0,53),  $p < 0,0001$ ) [11].

Les effets secondaires sont fréquents mais modérés (diarrhées, nausées, œdème orbitaire).

Le masitinib (AB1010), un inhibiteur plus actif sur KIT et PDGFR *in vitro*, est en cours de développement clinique [12].

En cas d'échappement à l'imatinib, le traitement fait appel au sunitinib. Le sorafénib (inhibiteur de KIT, PDGFR, VEGFR) et le sirolimus (inhibiteur de mTOR) ont pu ponctuellement montrer une certaine efficacité...

### Voie HER2

La détermination du statut d'HER2 est devenue un élément incontournable dans la prise en charge des cancers du sein. L'efficacité du trastuzumab et du lapatinib est clairement corrélée au facteur prédictif de réponse que constitue la présence d'une amplification du gène HER2, détectée dans 15 à 20 % des cancers du sein.

La présence d'une surexpression d'HER2 était associée à un pronostic péjoratif avant l'ère du trastuzumab [13]. Les tumeurs HER2+ constituent une entité dans la classification moléculaire des cancers, caractérisée par un grade élevé, un profil évolutif particulier avec un risque de métastases plus élevé notamment viscérales et surtout cérébrales, une moindre sensibilité au tamoxifène et de façon plus générale aux hormonothérapies pour la moitié de ces tumeurs qui expriment

aussi des récepteurs hormonaux. Il n'a été jusqu'à ce jour identifié aucun ligand pour ce récepteur, son activation est liée à des hétérodimérisations avec d'autres membres de la famille HER2.

### **Le trastuzumab**

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé à 95 %, de type IgG1, spécifique d'HER2 [14]. Il agit à la fois en inhibant la transduction du signal dépendante du récepteur en favorisant l'internalisation et la dégradation d'HER2 mais probablement aussi par le biais d'une réponse immune de type ADCC (*antibody dependant cellular cytotoxicity*). Les conséquences cellulaires de l'activité du trastuzumab sur la cible sont en aval un blocage des voies de signalisation PI3K/AKT et ERK. La potentialisation de l'effet des cytotoxiques est vraisemblablement liée à la répression des signaux de survie dépendant de ces voies.

Les mécanismes potentiels de résistance au trastuzumab peuvent être multiples. La présence d'un récepteur HER2 tronqué, la perte de fonction de PTEN, l'activation de voie parallèle (surexpression d'IGF-1R...) sont les plus classiques [15].

Le schéma d'administration actuel utilise une administration IV toutes les trois semaines (6 mg/kg) vu la demi-vie prolongée, après une dose de charge (8 mg/kg).

Le trastuzumab a obtenu son AMM en première ligne de cancer du sein métastatique en association avec le taxol suite à l'amélioration de la survie globale obtenue dans l'essai pivot de phase III (25,1 mois *versus* 20,3 mois,  $p = 0,01$ ) [15]. Cette étude a révélé la cardiotoxicité de la combinaison avec les anthracyclines (27 % dans le bras avec adriamycine) contre-indiquant cette association [16, 17].

Depuis, de très nombreuses études ont confirmé le bénéfice de la combinaison avec d'autres cytotoxiques notamment avec le docétaxel et la vinorelbine.

L'association d'une anti-aromatase (anastrozole) au trastuzumab permet une amélioration de la survie sans progression modeste dans l'étude TANDEM (4,8 mois *versus* 2,4 mois,  $p = 0,0016$ ) [18].

Le trastuzumab a fait la preuve de son efficacité en situation adjuvante dans de larges études contrôlées (HERA, études NSABP B31 et NCCTG N9831, BCIRG 006) permettant aujourd'hui son utilisation aux stades précoces de la maladie. Les résultats sont détaillés dans le chapitre sur le cancer du sein.

De nombreux essais sont en cours en phase néoadjuvante. Une utilisation précoce du trastuzumab permet d'obtenir actuellement un taux de réponse pathologique complète aux alentours de 40 %, doublant le taux de réponse obtenu sans le trastuzumab avec des combinaisons d'anthracyclines suivi de taxane [19-21].

Le trastuzumab ne passe pas la barrière hémato-méningée. Des études évaluent la possibilité de traitement intrathécal en cas de méningite carcinomateuse [22].

Il vient de faire la preuve de son efficacité dans les tumeurs gastriques métastatiques surexprimant HER2 qui devient une nouvelle indication.

### **Le lapatinib**

Le lapatinib, petite molécule disponible par voie orale, est un double inhibiteur de l'EGFR et d'HER2. Il est métabolisé par les cytochromes P450 (CYP3A4) justifiant de faire attention aux co-médications susceptibles d'interagir avec ces enzymes. Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée et les rashes cutanés. Il n'y

a pas de toxicité cardiaque. Les résultats positifs en termes de survie sans progression de l'étude de phase III évaluant la combinaison du lapatinib avec la capécitabine chez les patientes en progression après anthracyclines, taxane et trastuzumab ont permis un enregistrement dans cette indication [23]. Il a été constaté une diminution de l'incidence des métastases cérébrales dans le bras lapatinib de cette étude.

Le lapatinib passe la barrière hémato-méningée. Une étude de phase II [24] a montré un taux de réponse objective modeste au niveau de métastases cérébrales préalablement évolutives après irradiation (6 % de réponse objective, 21 % de réponse volumétrique).

L'association du lapatinib au taxol testée en première ligne métastatique s'est montrée décevante y compris dans la population HER2+ [25].

### **Autres molécules en développement**

D'autres molécules sont en développement : le pertuzumab, le neratinib (HKI-272), le T-DM1 [26].

Le pertuzumab (2C4) est un anticorps monoclonal bloquant la dimérisation avec d'autres récepteurs HER [27-28]. Il potentialise l'effet du trastuzumab.

Le neratinib est un pan-inhibiteur irréversible de tyrosine kinase d'HER2, HER1 et HER4. Il fait l'objet d'un développement important. Dans l'étude de deux cohortes après trastuzumab ( $n = 66$ ) et avant trastuzumab ( $n = 70$ ), il a été rapporté à la dose de 240 mg/jour des taux de réponse respectivement de 24 % et de 56 %. La tolérance s'est avérée globalement contrôlable notamment sans toxicité cardiaque [29]. Il faut noter néanmoins 89 % de diarrhées de tout grade responsable d'interruption de traitement dans 36 % et 11 % respectivement dans les deux groupes justifiant information, éducation et thérapeutique adaptée. Leur sévérité diminue avec le temps. La durée médiane de traitement était de 4,5 mois pour les deux groupes.

Le T-DM1 couple le trastuzumab au DM1, dérivé thiolé de la maytansine, un agent mitotique très puissant inhibant la polymérisation de la tubuline. Les données de phase I ont permis de fixer la dose de 3,6 mg/kg toutes les trois semaines comme la dose appropriée pour les essais thérapeutiques. Une étude de phase II chez 112 patientes préalablement traitées par une anthracycline, un taxane, de la capécitabine, du lapatinib et du trastuzumab a montré, chez les 76 patientes dont la positivité du statut HER2 était confirmée par lecture centralisée, un taux de réponse évalué par un comité indépendant de 33,8 % avec une médiane de survie sans progression de 4,6 mois [30].

Le tableau II montre la comparaison des différents traitements ciblant HER2 après échec du trastuzumab.

**Tableau II** – Comparaison de différentes stratégies après échec du trastuzumab.

|                                            | T-DM1                           |                                 | BO17929<br>Trastuzumab +<br>Pertuzumab<br>(n = 66) | Capécitabine +<br>Lapatinib<br>(n = 198) | Lapatinib<br>(n = 366) | Trastuzumab<br>+ Lapatinib<br>(n = 148) | Neratinib<br>(n = 61) |
|--------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
|                                            | 4 258g<br>(n = 67)              | 4 374<br>(n = 110)              |                                                    |                                          |                        |                                         |                       |
| Prétraitement par trastuzumab et lapatinib | Oui (sous-groupe)               | Oui                             | Non                                                | Non                                      | Non                    | Non                                     | Non                   |
| Lignes antérieures (nombre d'agents)       | Non atteinte (médiane 3 agents) | Non atteinte (médiane 8 agents) | >2                                                 | > 1                                      | >2                     | Médiane : 5                             | > 1                   |
| RO (%)                                     | 24                              | 33                              | 24                                                 | 24                                       | 1-7                    | 10                                      | 26                    |
| Après contrôle statut HER2 (%)             | 36                              | 45                              | 50                                                 | 29                                       | 6-12                   | 25                                      | 36                    |
| SSP (mois)                                 | 4,9                             | 7,3                             | 5,5                                                | 5,5                                      | Environ 2              | 2,8                                     | Non atteinte          |
| Durée de la réponse (mois)                 | Non disponible                  | Non atteinte                    | 5,8                                                | 7,4                                      | Non atteinte           | Non atteinte                            |                       |

### Voie HER1

Pour bloquer la voie HER1, on dispose de deux anticorps monoclonaux, le cétuximab anticorps chimérique et le panitumumab, anticorps totalement humanisé ainsi que d'un TKI, le géfitinib. Il existe aussi des doubles inhibiteurs HER1-HER2 comme le lapatinib ou l'erlotinib.

### Dans le cancer colique

Le cétuximab améliore la survie globale des patients ayant un cancer colorectal métastaté.

L'analyse de l'essai CRYSTAL [31] a montré une différence significative en faveur de l'adjonction du cétuximab à une chimiothérapie de type FOLFIRI.

Le panitumumab peut être utilisé en monothérapie après échec des chimiothérapies conventionnelles comme l'a montré l'essai de phase III panitumumab *versus best supportive care* dans les cancers colorectaux métastatiques chimio-réfractaires [32].

Il faut dans les deux cas que BRAF et K-ras soient non mutés (*wild-type*) [33-34].

### Dans les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS)

Les cancers des VADS ont constitué le deuxième axe de développement pour le cétuximab.

En association avec la radiothérapie, il a montré par rapport à la radiothérapie seule un bénéfice en survie globale dans une étude de phase III ayant inclus 424 patients. L'actualisation à cinq ans a récemment confirmé l'amélioration en survie globale [35]. Les patients présentant un rash de grade  $\geq 2$  ont une meilleure survie.

Un bénéfice en survie globale a été également montré en combinant le cétuximab à une chimiothérapie par 5-FU/cisplatine dans les formes métastatiques dans une étude de phase III (442 patients) [36].

### **Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)**

Les progrès réalisés dans le blocage de la voie EGFR constituent une des plus grandes avancées dans le CBNPC. L'EGFR et son ligand (EGF, TGF- $\beta$ ) joue un rôle majeur dans l'oncogenèse, la survie, la prolifération, le processus d'invasion et de dissémination de ces tumeurs.

Le développement du géfitinib a débuté il y a environ dix ans. Une première série d'études de phase III s'adressant à des populations non sélectionnées en monothérapie [37-38] ou en association avec la chimiothérapie, les études INTACT 1 et 2 [39-40] n'avaient pas trouvé de bénéfice statistiquement significatif.

Dans une deuxième étape, des taux de réponse plus élevés ont été rapportés dans des populations de femmes, asiatiques, non fumeuses, porteuses d'un adénocarcinome [41].

La sélection à partir de biomarqueurs moléculaires a constitué la troisième étape.

Les études ISEL, Br.21, INSTEP avaient montré un bénéfice significatif chez des patients présentant une amplification de l'EGFR (détectée par FISH) mais l'étude INVITE menée dans la population amplifiée pour EGFR retrouvait paradoxalement de meilleurs résultats avec la chimiothérapie qu'avec le géfitinib.

C'est l'étude IPASS [42] qui va permettre de comprendre le rôle des différents marqueurs moléculaires. Pour la population FISH-positif, elle montre une réduction du risque de progression chez les patients traités par géfitinib (*versus* chimiothérapie) avec le phénomène inverse pour les FISH-négatives. Mais surtout les patients porteurs d'une mutation activatrice de l'EGFR (que ce soit de l'exon 19 ou 21) et traités par géfitinib bénéficient d'une réduction importante du risque de progression (52 %) ce qui n'était pas le cas en l'absence de mutation... Les premières analyses rapportent aussi une amélioration en termes de survie globale dans le groupe muté traité par géfitinib (médiane de 18,6 mois).

Il s'avère que les patients mutés présentent presque toujours une amplification de l'EGFR mais c'est la mutation qui constitue le caractère prédictif essentiel.

Les données actuelles suggèrent que le traitement de première ligne doit être décidé en fonction de la présence ou non d'une mutation du gène de l'EGFR...

En ce qui concerne le cétuximab dans les cancers bronchiques, deux essais de combinaison avec la chimiothérapie se sont avérés négatifs avec les associations gemcitabine/platine [43] ou carboplatine/taxane [44]. L'étude FLEX (1 125 patients) testant l'association du cétuximab/cisplatine/navelbine au contraire est positive en termes de survie [45].

### Dans les cancers du sein

Le géfitinib comme le cétuximab n'ont fait aucune démonstration d'efficacité.

### Cibler IGF1 ou son récepteur

IGF1 et son récepteur jouent un rôle important dans de nombreux cancers (sein, poumon, côlon, sarcomes, prostate...).

L'IGF-1R est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase composée de quatre sous-unités. La liaison de son ligand (IGF1 ou IGF2) entraîne une activation et la phosphorylation de l'IRS1 (*Insulin-Receptor Substrate 1*) qui active à son tour plusieurs voies de signalisation intracytoplasmiques (Ras/Raf/MAPK/ERK et PI3K/AKT/mTOR) favorisant ainsi survie, invasion et migration cellulaire [46].

Une expression de l'IGF-1R a été mise en évidence dans nombreux types de tumeurs. Des modèles cellulaires ont permis de confirmer expérimentalement l'intérêt d'un ciblage de l'IGF-1R [47-48].

Plusieurs anticorps monoclonaux anti IGF-1R [49-50] et TKI [51] sont en cours d'investigation. C'est notamment dans les cancers du sein (notamment HER2+), les cancers de prostate, les sarcomes d'Ewing, les cancers de l'ovaire que sont évalués actuellement différents inhibiteurs de l'IGF-1R [52-53].

Il existe également d'autres pistes de développement : en association avec des radiations ionisantes, ou en interaction avec d'autres voies de transduction du signal (avec HER2, mTOR). IGF-1R est aussi impliqué dans la régulation de l'expression de HIF1a et de VEGF. Les résultats les plus aboutis proviennent des relations avec les récepteurs de la famille HER. *In vitro* le double ciblage présente une activité antitumorale synergique.

Actuellement une trentaine d'inhibiteurs de l'IGF-1R sont en cours d'évaluation dans de nombreux essais cliniques ou précliniques.

### Cibler MET

Le ligand du récepteur MET est le SF/HGF (*Scatter factor/hépatocyte growth factor*), un facteur de croissance associé à la régulation de la croissance et de la mobilité des fibroblastes et des cellules musculaires lisses. C'est aussi un puissant inducteur de la prolifération des hépatocytes [54].

La liaison de HGF sur MET conduit à l'activation de la voie PI3K. Les signaux induits par le système HGF/MET ont été impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire et des processus de mobilité et de migration. Une activation de ce système est observée dans de multiples tumeurs humaines (sarcomes, sein, prostate, bronches, mélanomes, glioblastomes). Le mécanisme d'activation de MET dans les tumeurs est essentiellement lié à des mutations faux-sens. Le gène MET peut être amplifié notamment dans le cas de tumeurs gastriques.

L'AMG 102 (rilotumumab) est un anticorps monoclonal totalement humanisé, ciblant HGF en cours d'évaluation dans les carcinomes papillaires du rein (mutations de MET) [55], dans les cancers de prostate. Les sarcomes à cellules claires

pourraient constituer une cible thérapeutique [56]. Les données de toxicités disponibles sont en faveur d'une bonne tolérance globale (asthénie, troubles digestifs) [57].

## Les cibles cytoplasmiques

Deux des plus importantes cascades de signalisation fréquemment dérégulées dans les cancers sont les voies PTEN/PI3K/AKT/mTOR et Ras/Raf/MEK/ERK (MAPKinases).

### La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

C'est une voie de signalisation intracellulaire jouant un rôle clé dans l'homéostasie cellulaire par sa régulation de l'apoptose, de la croissance et du cycle cellulaire ainsi que de l'angiogenèse.

Elle est fréquemment dérégulée dans les cellules cancéreuses, les protéines la constituant pouvant être mutées, délétées ou surexprimées selon les cas.

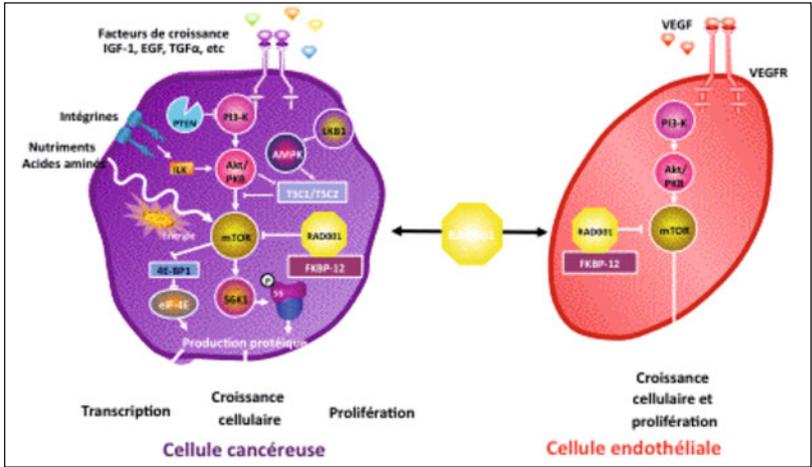
**mTOR** constitue une cible thérapeutique privilégiée. Aucune mutation de cette protéine n'est connue à l'heure actuelle. mTOR est une sérine-thréonine kinase intracellulaire, jouant le rôle de véritable « intégrateur central » de signaux extra- et intracellulaires variés (facteurs de croissance, insuline, nutriments, énergie, stress...). La voie d'activation par les facteurs de croissance est la mieux caractérisée, médiée par la voie PI3-kinase/AKT et régulée négativement par PTEN. En réponse à des stimuli de facteurs de croissance, mTOR peut promouvoir les capacités de synthèse de la cellule par « *upregulation* » de processus clés au niveau des ribosomes favorisant la traduction protéique, conduisant à une augmentation de la masse et de la taille cellulaire et *in fine* à une prolifération accélérée.

Des mutations à la fois d'oncogènes ou d'anti-oncogènes sont susceptibles d'activer la voie mTOR, impliquée dans la progression tumorale de multiples cancers. Cibler mTOR peut donc entraîner une inhibition de la croissance, de la prolifération tumorale, du métabolisme cellulaire et de l'angiogenèse.

La **rapamycine** est un macrolide produit par une bactérie, *Streptomyces hygroscopicus*, découverte dans l'île de Rapa Nui (île de Pâques) d'où son nom. Elle possède 2 parties séparées, une fixant la région TOR, l'autre la région FKBP12. Pour être active biologiquement, la rapamycine doit former un complexe quaternaire avec mTOR et FKBP12 (fig. 3).

L'**évérolimus** (RAD-001), analogue de la rapamycine, utilisé sous forme orale est généralement bien toléré. Il a été initialement développé et enregistré pour ses propriétés immunosuppressives chez les transplantés d'organe. Les effets immunosuppressifs peuvent être significativement diminués par une administration intermittente. Les premiers effets secondaires des inhibiteurs de mTOR chez l'adulte sont des troubles métaboliques avec des augmentations de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides. Les autres toxicités sont généralement modérées

**Fig. 3 –**  
Mécanisme  
d'activation  
de la voie  
mTOR.  
Les inhibiteurs  
de mTOR  
(RAD001)  
inhibent la  
croissance  
tumorale et  
l'angiogénèse.



incluant des réactions cutanées, des mucites, une myélosuppression limitée et des diarrhées. Il n'entraîne pas de modification de la tension artérielle, des fonctions rénale ou hépatique, mais il peut être responsable de pneumopathies interstitielles.

RAD001 a montré une excellente activité contre plusieurs lignées cellulaires *in vitro* et modèles tumoraux chez l'animal ainsi qu'une activité anti-angiogénique en inhibant la prolifération des cellules endothéliales vasculaires [58].

Dans les tumeurs du rein métastatiques, les inhibiteurs de mTOR inhibent l'angiogénèse. La croissance des vaisseaux des cancers du rein dépend des mutations du gène VHL et de l'augmentation de la protéine HIF-1. En bloquant mTOR, ils réduisent la production de la protéine HIF-1.

Le **temsirolimus**, à la dose hebdomadaire de 25 mg IV, a obtenu une AMM dans les formes métastatiques à mauvais pronostic à la suite des résultats de l'étude Global ARCC [59] et l'évérolimus est agréé après traitement anti-angiogénique à la dose journalière orale de 10 mg/jour [60].

L'évérolimus est en cours d'évaluation dans les cancers du sein en association avec une hormonothérapie [61] ou avec le taxol et le trastuzumab dans les tumeurs HER2+ ainsi que dans les tumeurs neuroendocriniennes pancréatiques [62] en progression après chimiothérapie et dans les cancers de l'endomètre.

### Agents ciblant la voie PI3K

Le blocage de la voie PI3K possède en théorie un potentiel thérapeutique important. En effet, à l'exception de la p53, PI3K est la voie qui fait l'objet du plus grand nombre de mutations dans les cancers humains. Sa dérégulation peut être liée entre autres à des aberrations génétiques de l'hôte, à une perte d'expression de PTEN, à une amplification ou une mutation de PIK3CA. Les mutations les plus fréquentes surviennent dans les cancers du sein, du côlon, de l'endomètre, les hépatocarcinomes et les glioblastomes alors que les amplifications se rencontrent souvent dans les cancers du col utérin, du poumon, de l'estomac, de l'ovaire, de la tête et du cou. Approximativement 80 % des mutations sont localisées dans trois « hot spots » et sont activatrices.

Le gène suppresseur de tumeur PTEN joue un rôle critique de régulateur négatif de cette voie.

La prévalence des mutations de PTEN est élevée dans les cancers de l'endomètre. Les pertes de fonction de PTEN semblent jouer un rôle important dans la progression tumorale.

Certains agents en développement sont des inhibiteurs purs de PI3K, d'autres sont des doubles inhibiteurs de PI3K et de mTOR.

L'**enzastaurine** est l'agent le plus avancé dans son développement, en monothérapie [63, 64] en combinaison avec une chimiothérapie [65] ou avec une radiothérapie [66]. Les résultats ne sont pas pour le moment à la hauteur des espérances [67].

Les autres sont encore à des phases précoces de développement (CEP701, PKC412...).

### **Cibler RAF/MEK**

Si le ciblage de RAF/MEK/ERK apparaît logique vu son implication dans plusieurs mécanismes essentiels de l'oncogenèse (contrôle de la prolifération, régulation de l'apoptose), l'importance de cette voie essentielle dans le fonctionnement de la cellule normale expose à des toxicités qui pourraient être rédhibitoires.

Dans les mélanomes, les mutations de B-RAF sont très fréquentes (70 %). Des rémissions complètes ont été obtenues avec le PLX confirmant que ces mutations pouvaient constituer une cible importante dans les mélanomes.

Des mutations peuvent aussi être observées dans d'autres tumeurs (côlon, estomac, ovaire, thyroïde).

Le sorafénib est, entre autres (c'est surtout un antiangiogénique), un inhibiteur de RAF [68].

Le premier inhibiteur oral de MEK développé en clinique a été le CI-1040. La toxicité limitante est l'asthénie [69]. Une étude de phase II conduite chez 67 patients atteints de cancer du sein, du côlon, du poumon non à petites cellules et du pancréas n'a pas montré de réponse thérapeutique [70].

D'autres molécules plus puissantes en préclinique sont en cours d'évaluation (PD0325901, AZD6244).

### **Cibler Ras**

Les protéines Ras (Hras, Nras, Kras4A, Kras4B) assurent le couplage de récepteurs membranaires activés à différents effecteurs cytoplasmiques contrôlant la prolifération et la survie cellulaire par un réseau complexe d'aval (cascade RAF/MEK/ERK mais aussi PI3K/AKT, RAC, RHO).

Des mutations activatrices de Ras ont été identifiées dans 30 % des cancers humains [71] :

- Kras dans les cancers du pancréas (75 % à 90 %), des voies biliaires, de l'endomètre, du côlon, du poumon ou du col ;
- Nras et Hras dans les tumeurs de vessie et les mélanomes.

Les inhibiteurs de farnesyl transférase se sont avérés décevants en clinique.

## Cibler Src

Une augmentation de l'activité de Src et des autres SKF (Src family kinases) a été mise en évidence en autres dans les cancers du côlon, du sein, du pancréas, de la prostate mais aussi dans les mélanomes et les glioblastomes.

Le dasatinib [72] est un puissant inhibiteur de Src, disponible par voie orale, développé initialement en hématologie. Cytostatique, il inhibe aussi l'activité des ostéoclastes. Il est actuellement évalué dans des tumeurs solides en particulier dans les cancers de prostate avec métastases osseuses [73-75], mais aussi dans les cancers du poumon, du sein et de l'ovaire.

---

## Cibles nucléaires. PARP inhibiteurs et inhibiteurs de la régulation épigénétiques

### Les cibles nucléaires et le développement des PARP inhibiteurs

Les cibles nucléaires connaissent un véritable tournant avec le développement des PARP inhibiteurs.

L'inhibition de la poly (adénosine diphosphate (ADP)-ribose) polymérase (PARP) est une stratégie potentiellement létale pour le traitement des cancers présentant des déficits de la réparation de l'ADN comme celles survenant chez les porteurs de mutations de BRCA1 et BRCA2.

L'olaparib (AZD2281) est un nouvel et puissant inhibiteur de PARP, disponible par voie orale. Dans une étude de phase I [76] conduite dans une population de 60 patients dont 22 étaient porteurs de mutation de BRCA1 ou BRCA2, des régressions tumorales ont été observées dans les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate uniquement chez les patient(e)s muté(e)s.

L'étude menée chez 50 tumeurs de l'ovaire, avec mutation de BRCA1 ou BRCA2, préalablement traitées par un sel de platine a montré avec une monothérapie un taux de réponse global de 40 % (IC 95 %:26 %-55 %) avec une médiane de réponse de 28 semaines. L'activité était significativement associée à la sensibilité au platine [77].

Il semble exister un avantage net chez les patientes mutées BRCA2. Ceci possède une forte logique biologique, BRCA2 étant directement impliqué dans le processus moléculaire de la réparation simple brin.

Des essais d'association avec la chimiothérapie (notamment avec des alkylants) sont en cours [78]. Des essais avec d'autres inhibiteurs de PARP sont activés notamment dans les cancers du sein triples négatifs [79].

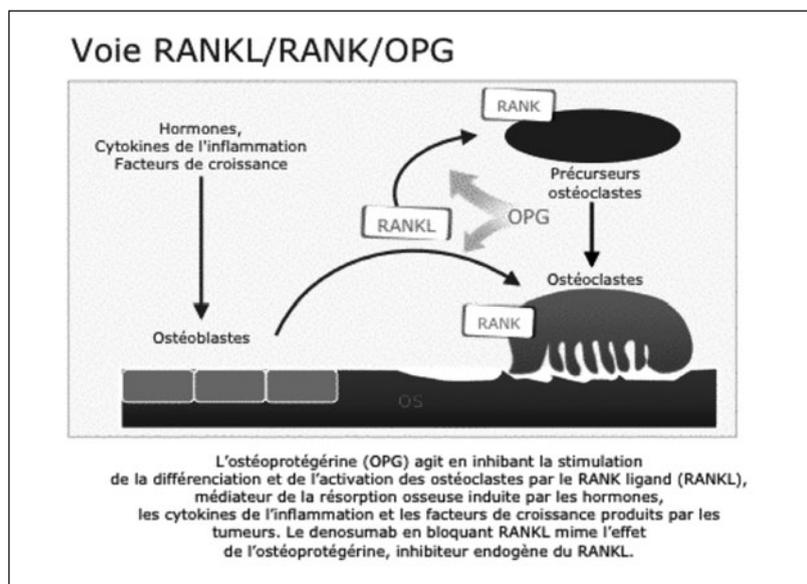
### Ciblage de la régulation épigénétique (méthyltransférases, histone déacétylases)

Les HDAC sont des enzymes qui, en déacétylant les histones, modifient la conformation et la transcription des gènes suppresseurs de tumeurs. Les effets secondaires les plus fréquents des inhibiteurs d'HDAC en cours d'évaluation (Vorinostat, SAHA) sont les troubles digestifs (nausées, anorexie) et les troubles métaboliques (ioniques).

## Cibler des facteurs environnementaux

### La voie RANK/RANKL. Le cercle vicieux des métastases. Dénosumab, Anticorps anti-RANKL

Le système RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B*)/RANKL (ligand) a été identifié comme un médiateur essentiel de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes. RANKL se fixe sur le récepteur RANK localisé sur les pré-ostéoclastes (promotion de leur différenciation en ostéoclastes) et les ostéoclastes afin de les activer pour résorber l'os. RANKL est un médiateur clé du cercle vicieux de l'ostéolyse tumorale dans les métastases osseuses. L'inhibition du RANKL, mimant l'ostéoprotégérine physiologique (OPG) peut interrompre le « cercle vicieux » de l'ostéolyse tumorale (fig. 4).



**Fig. 4** – Schéma du cercle vicieux des métastases et mécanisme d'action du dénosumab.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal IgG2 totalement humanisé qui se fixe avec une très forte affinité et spécificité au RANKL. Le résultat obtenu est une réduction du nombre et de la fonction des ostéoclastes et en conséquence une diminution de la résorption osseuse. La mesure de l'uNTx (NTélopeptide urinaire) est un marqueur utile prédictif des événements osseux [80].

Avec le dénosumab, il n'a pas été décrit de complications aiguës, de réactions au site d'injection sous-cutanée (0-2 %), d'augmentation dose-dépendante de l'incidence des effets secondaires, de détection d'anticorps neutralisant contre le dénosumab.

Dans une étude de phase II dans les cancers de prostate métastatiques prétraités par biphosphonates, le dénosumab induit une baisse rapide et durable des taux d'uNTx [81].

Son rôle dans le traitement mais également la prévention des métastases osseuses a été évalué dans de larges études de phase III [82]. Les études de phase III comparant le dénosumab au zolédronate dans les métastases osseuses des cancers du sein, de prostate et d'autres tumeurs solides viennent de confirmer la supériorité du dénosumab par rapport au zolédronate. Le taux d'ostéonécrose (2 %) est comparable à celui du zolédronate [83].

Le dénosumab a également fait l'objet d'études de prévention d'ostéopénie induite par les traitements hormonaux dans les cancers du sein et de prostate. Chez les femmes avec un cancer du sein non métastatique recevant une hormonothérapie adjuvante par une anti-aromatase, l'administration de dénosumab (60 mg deux fois par an) entraîne une augmentation significative de la densité minérale osseuse trabéculaire et corticale après un traitement de 24 mois [84]. Le dénosumab a été bien toléré avec un taux d'effets secondaires similaire au placebo. Dans les cancers de prostate, avec le même schéma, la densité minérale osseuse à deux ans augmente de 5,6 % (*versus* moins 1 % dans le bras placebo) ; il a aussi été retrouvé à 36 mois moins de nouvelles fractures vertébrales (1,5 % *versus* 3,9 %) [85].

Ces résultats justifient les essais cliniques de phase III de prévention d'ostéopénie induite par les hormonothérapies actuellement en cours.

Le dénosumab connaît également un développement dans le traitement des tumeurs à cellules géantes de l'os avec des résultats impressionnants (80 % de réponse).

### Les anti-angiogéniques

Il faut sans doute les distinguer des autres traitements ciblés car l'angiogenèse est un phénomène ubiquitaire.

Le ciblage de l'angiogenèse peut faire appel à diverses molécules ayant différents mécanismes d'action :

- agents ciblant VEGF/VEGFR ;
- agents ciblant HIF-1 ;
- agents antivasculaires ou angiotoxiques dont le but est d'altérer les structures vasculaires (*vascular disrupting agents*) ;
- agents inhibant la propagation des cellules endothéliales *via* les intégrines.

La néoangiogenèse tumorale est un processus complexe impliquant un déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques VEGF (et bFGF, *basic Fibroblast Growth Factor*, principalement) et les facteurs anti-angiogéniques (angiostatine, endostatine et thrombospondine) en faveur des premiers. Le facteur de croissance VEGF et ses récepteurs (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3) sont des facteurs de survie des cellules endothéliales indispensables à la néoangiogenèse tumorale.

L'hypoxie joue un rôle crucial. Elle déclenche l'activation de voies moléculaires complexes sous la dépendance des protéines de la famille HIF (*Hypoxia-inducible factor*) qui stimulent l'expression d'une multitude de gènes permettant de promouvoir l'angiogenèse [86].

Les médicaments anti-angiogéniques actuellement disponibles sur le marché sont le bevacizumab, le sunitinib et le sorafénib. Le mécanisme d'action anti-angiogénique principal de ces trois médicaments est une inhibition pharmacologique de la voie du VEGF, utilisés à présent chez les patients atteints d'un cancer avancé du côlon, du rein, du foie, du sein ou du poumon.

Plus de 60 molécules en cours d'essais interagissant à différents niveaux de la néoangiogenèse sont actuellement en cours d'évaluation (d'où l'importance des modèles précliniques).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) de type IgG1. Cette molécule a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de première et seconde ligne du cancer colorectal métastatique, dans le traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde métastatique, dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique et dans le traitement du cancer du rein métastatique. La dose utilisée de bevacizumab est variable selon la localisation primitive cancéreuse traitée.

La tolérance est globalement bonne. Les toxicités les plus fréquentes étant l'hypertension artérielle, la protéinurie [87] dont la prise en charge fait actuellement l'objet de recommandations [88]. De rares complications plus sévères, hémoptysies, perforations gastro-intestinales ou thrombo-emboliques ont été rapportées.

Il est contre-indiqué dans les cancers bronchiques épidermoïdes nécrotiques ou proximaux, dans les carcinomes péritonéaux obstructifs.

Dans les cancers coliques, les premiers résultats positifs de phase III avec le bevacizumab (*versus* placebo) ont été rapportés en 2004 par Hurwitz [89] en association avec FU Fol/ Irinotecan en première ligne métastatique montrant une amélioration significative de la survie globale (20,3 *versus* 15,6 mois,  $p < 0,001$ ) et de la survie sans progression (10,6 *versus* 6,2 mois,  $p < 0,001$ ) faisant de cette association un standard de première ligne.

En revanche, il faut relever des résultats négatifs à 36 mois en situation adjuvante dans les cancers coliques de stades II et III de l'essai C-08 [90] évaluant l'association du bevacizumab pendant 6 mois avec le FOLFOX puis poursuivi 6 mois en monothérapie (2 670 patients).

Dans les cancers bronchiques métastatiques, Sandler [91] a rapporté les résultats positifs d'une étude de phase III évaluant la combinaison de bevacizumab avec le taxol et le carboplatine.

Dans les cancers du sein métastatiques, Miller *et al.* [92] ont publié dans le *New England Journal of Medicine* les données positives en termes de survie sans progression d'une combinaison avec taxol.

Dans les cancers du rein métastatique, l'actualisation des études AVOREN et CALGB 90206 [93-94] a confirmé le gain en termes de survie sans progression de l'association bevacizumab plus interféron en première ligne.

Depuis la publication de ces différents essais de phase III, le bevacizumab a obtenu des autorisations de mise sur le marché (AMM) dans ces quatre indications. Les résultats d'étude de phase III sont en attente dans les cancers de l'ovaire et de la prostate. Il existe aussi un développement important dans les glioblastomes en association en particulier avec l'irinotecan [95-97].

La place des anti-angiogéniques ciblant VEGFR est devenue majeure dans les cancers du rein à cellules claires métastatiques. Leurs cellules tumorales expriment des taux de base élevés d'HIF-1a et HIF-2a liés à la perte de la fonction VHL ce qui conduit à une « up régulation » de gènes impliqués dans la prolifération et l'angiogenèse.

Le sorafénib est un inhibiteur multikinase, ciblant aussi CRAF, BRAF, c-KIT, FLT3, PDGFRb. Il est métabolisé par CYP3A4 et UGT1A9 [98]. Il est utilisé à la dose de 800 mg/jour en deux prises journalières en continu. Aucune adaptation de dose n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh A ou B). Il nécessite une surveillance régulière de la tension artérielle. Une mesure de la FEVG est recommandée à l'instauration du traitement. La toxicité cutanéomuqueuse peut prendre l'aspect de rashes, de syndromes main-pied, de stomatite, de mucite. L'asthénie, les diarrhées sont les autres manifestations cliniques. Il a fait l'objet depuis l'étude SHARP [99] de plus de 200 publications en deux ans. Des recommandations internationales et nationales existent pour les hépatocarcinomes et les carcinomes rénaux [100-102]. Parmi les autres axes de développement, il faut relever en particulier les carcinomes thyroïdiens [103].

Le sunitinib est un inhibiteur de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR et Kit, utilisé à la dose discontinue de 50 mg, quatre semaines sur six. Ses principales toxicités sont l'asthénie, les diarrhées, les syndromes mains-pieds, les mucites, l'hypertension artérielle, l'hypothyroïdie [104]... Il est indiqué en première ligne des cancers du rein métastatiques, quelle que soit la forme pronostique à la suite d'une étude de phase III *versus* interféron [105] dont les résultats ont été récemment actualisés [106]. Il est en cours d'évaluation en phase adjuvante (dans les formes localisées à mauvais pronostic) et néoadjuvante (en présence de métastases d'emblée). Il est aussi agréé dans les GIST après échec de l'imatinib et fait l'objet d'essais thérapeutiques dans d'autres tumeurs solides...

D'autres anti-angiogéniques sont efficaces dans les cancers du rein métastatiques notamment le pazopanib [107] qui vient d'être enregistré et l'axitinib [108, 109] qui pourrait être le plus efficace en termes de réponse (tableau III).

**Tableau III** – Efficacité des différents anti-angiogéniques dans les cancers du rein métastatiques.

| Traitement  | Réponse objective | % patients avec réduction tumorale | Survie sans progression                                     |
|-------------|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Sunitinib   | 30-45 %           | 70-75 %                            | 11 mois (1 <sup>re</sup> ligne)<br>8,4 mois (post-cytokine) |
| Sorafénib   | 2-10 %            | 70-75 %                            | 5,5-5,7 mois                                                |
| Pazopanib   | 30 %              | 70-75 %                            | 5,5-5,7 mois                                                |
| Axitinib    | 47 %              | 70-75 %                            | 15,7 mois<br>(post-cytokine)                                |
| AV-951      | 24 %              | 83 %                               | 11,8 mois                                                   |
| BAY 73-4506 | 27 %              | 84 %                               | NA                                                          |

**Les angiotoxiques.** L'AVE 8062 est un exemple d'agent « antivasculaire ». Il est cytotoxique *via* l'inhibition de la polymérisation de la tubuline au niveau des cellules endothéliales. Les toxicités limitantes sont l'hypertension artérielle, les douleurs tumorales ou abdominales. De nombreux essais sont en cours en monothérapie ou en association pour définir la place de cette nouvelle classe.

---

## Les voies de signalisation des cellules souches

Des cellules souches tumorales ont été mises en évidence dans certains types de cancer.

Les voies de signalisation de cellules souches tumorales sont à l'étude en particulier les voies sonic hedgehog, Wnt et Notch afin de trouver des molécules efficaces pour détruire ces cellules.

### Voie hedgehog (HH)

Des mutations dans cette voie sont associées au syndrome de Gorlin. Elle est active dans le développement embryonnaire du tractus digestif. Les études réalisées dans les cancers digestifs ont montré que dans les cancers de l'œsophage, de l'estomac, des voies biliaires et du pancréas, il n'y a pas de mutation génétique mais une augmentation de la voie de signalisation.

### Notch

Notch qui est un récepteur transmembranaire fonctionne comme un interrupteur. « Allumée », la protéine notch déclenche une cascade de réactions intracellulaires. Cette voie de signalisation est indispensable au développement de tous les tissus. Impliquée dans le développement tumoral, elle agit comme un accélérateur de la cancérogenèse.

### Wnt

La voie Wnt est activée principalement par la  $\beta$ -caténine, jouant un rôle important au cours du développement embryonnaire. L'activation aberrante de la voie Wnt est impliquée dans de nombreux cancers (digestifs, bronchiques...).

## Critères prédictifs de réponse

### Preuve du concept dans les GIST pour l'imatinib

L'imatinib permet d'obtenir environ 5 % de réponses complètes, 45-50 % de réponses partielles et 25-30 % de stabilité selon les critères RECIST. La médiane de survie sans progression est de 18 à 24 mois et la médiane de survie globale de 48 à 60 mois.

Les réponses sont fonction du type de mutation : plusieurs travaux ont montré que le taux de réponse était corrélé au statut mutationnel de la tumeur. Ainsi les patients avec mutation de l'exon 11 ont le taux de réponse le plus élevé.

La posologie optimale est également fonction du statut mutationnel. La survie sans progression en cas de mutation de l'exon 9, d'emblée traités à la dose de 800 mg, est supérieure à ceux traités par 400 mg par jour (qui est la dose standard en cas de mutation de l'exon 11) [110, 111].

Les mécanismes moléculaires expliquant les résistances primaires (des formes avec mutations de l'exon 9 ou du PDGFR) sont inconnus.

### L'amplification d'HER2 et la réponse au trastuzumab dans les cancers du sein constitue un cas d'école de situation idéale

Il est apparu rapidement évident que seules les patientes présentant une amplification confirmée par FISH ou se traduisant par une surexpression forte, 3+ en immuno-histochimie (IHC) pouvaient bénéficier d'un traitement par le trastuzumab d'où l'importance des efforts nécessaires de standardisation et de contrôle de qualité des techniques d'IHC plusieurs anticorps et tests étant disponibles [112, 113]. Il a été montré une bonne concordance entre surexpression forte (IHC 3+) et amplification (FISH positive). Au plan thérapeutique, les patientes présentant une tumeur IHC 2+ avec une FISH positive (24 % des patientes IHC 2+) présentent le même bénéfice clinique que les patientes IHC 3+, ce qui n'est pas le cas des tumeurs IHC 2+ FISH négative. Dans l'étude HO 650 g rapportée par Vogel [114], 35 % des patientes IHC 3+, traitées par trastuzumab seul en première ligne métastatique répondaient contre 0 % des patientes surexprimant HER2 en IHC mais FISH négatives. Pour les patientes de l'étude pivot HO 649 g, le taux de réponse était de 21 % pour les patientes FISH positives et 0 % pour les patientes FISH négatives. Dans l'étude HO 648 g [16], les taux de réponse pour les patientes FISH positives était de 27 % pour le bras chimiothérapie seule, de 54 % pour le bras chimiothérapie plus trastuzumab *versus* respectivement 39 % et 41 % pour les patientes FISH négatives. Ce bénéfice clinique se traduisait aussi par une amélioration de la survie : la médiane de survie du groupe traité par l'association était de 25 mois pour les patientes FISH positives.

L'expression du récepteur HER2 est habituellement stable entre la tumeur primitive et les métastases [115] et la recherche de surexpression de ce fait peut se faire aussi bien sur la tumeur primaire que les métastases. Il est néanmoins conseillé de vérifier le statut HER2 sur la métastase quand cela est possible.

De même pour le lapatinib, l'étude de phase III [25] testant l'intérêt de l'association lapatinib taxol en première ligne de cancer du sein a montré que cette association n'était efficace que dans la population HER2+.

### **Dans d'autres cas, il n'existe pas de critères tangibles de sélection.**

On savait depuis l'étude BOND que le degré d'expression en IHC de l'EGFR n'était pas corrélé avec la réponse au cétuximab [116] mais que la sévérité de l'éruption cutanée, caractéristique du cétuximab, était un bon marqueur d'efficacité avec les données de l'étude EVEREST (*Evaluation of Various Erbitux Regimens by Means of Skin Tumor Biopsies*).

L'augmentation du nombre de copies du gène EGFR (amplification) a également été proposée comme marqueur potentiel de l'activité de l'EGFR, une amélioration ayant été montré dans deux études [117, 118]. Ceci n'est pas validé.

### **Géfitinib**

Il a fallu de nombreuses années pour montrer dans les cancers bronchiques que le géfitinib n'était réellement utile que pour les patients présentant des mutations activatrices au niveau du récepteur de l'EGF.

Deux études princeps avaient révélé que la présence de mutations somatiques du gène EGFR au niveau des exons 18 à 21 était associée aux bonnes réponses observées avec le géfitinib [119, 120].

Inoue [121] a rapporté la première étude démontrant, chez des patients présentant une mutation de l'EGFR et un PS médiocre, un bénéfice en première ligne. Le taux de réponse globale était de 66 % avec un taux de contrôle de la maladie de 90 %.

L'évaluation du statut mutationnel d'EGFR avant décision d'un traitement par géfitinib est devenue une stratégie reconnue pour augmenter la valeur prédictive de la réponse.

Certains patients sont porteurs d'une mutation EML4-ALK. Celle-ci est associée à une résistance aux TKI de l'EGFR.

Le gène de fusion EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like4-anaplastic lymphoma kinase*) a été décrit en 2007. EML4-ALK, nouvelle mutation décrite dans les CBNPC, n'est jamais associée aux mutations de l'EGFR ou de KRAS. Des études thérapeutiques sont en cours, des résultats prometteurs ont été obtenus avec le PF-02341066.

### **Sensibilité particulière de Variant III de l'EGFR dans les glioblastomes**

Il pourrait exister une sensibilité particulière en cas de Variant III de l'EGFR (EGFRvIII) dans les glioblastomes (GBM).

Le variant EGFRvIII est le variant le plus fréquent. Il est caractérisé par une délétion de 267 AA dans le domaine extracellulaire conduisant à un récepteur incapable de fixer le ligand. Lié à la perte d'internalisation et de dégradation, il

existe une augmentation du potentiel de tumorigénicité du GBM en activant et soutenant des voies de signalisation mitogéniques, anti-apoptotiques et pro-invasives. Des agents thérapeutiques ciblant EGFRvIII sont en cours d'évaluation [122, 123].

### Mise en évidence de formes résistantes

Parfois c'est au contraire la mise en évidence de formes résistantes qui permet par défaut de mieux sélectionner les patients à traiter.

Les mécanismes de résistance aux traitements ciblés sont complexes. Les résistances aux traitements ciblés peuvent être dues non seulement à des anomalies en amont de la cible (métabolisme, distribution cellulaire, efflux) mais aussi à des modifications de la cible elle-même (amplification des gènes, des cibles enzymatiques ou altérations des protéines cibles) mais aussi de plus en plus clairement à des différences de réponse cellulaire en aval de la cible (réparation des lésions de l'ADN et induction de l'apoptose).

Pour une majorité de tumeurs, il n'y a pas de rôle prioritaire d'un oncogène mais implication d'une série complexe d'événements moléculaires.

Ainsi a été montré l'impact des mutations du gène KRAS sur l'évolution clinique des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique traités par cétuximab plus irinotécan.

Le cétuximab est actif surtout dans les tumeurs à gènes KRAS de type sauvage [124].

Il est désormais admis que la sélection des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique pour un traitement par des anticorps anti-EGFR – cétuximab ou panitumumab – repose sur la détermination du statut du gène KRAS dans la tumeur.

Amado *et al.* [125] ont été les premiers à établir une relation entre l'efficacité du panitumumab et le statut de KRAS. Les mutations de KRAS étaient de 43 % dans cette étude de phase III (aucun n'a répondu au panitumumab).

Un programme de contrôle de qualité au niveau européen s'est organisé [125].

La fréquence des mutations est de l'ordre de 35 % à 45 %. Les mutations de KRAS peuvent induire une activation constitutive de la voie Ras-Raf-MAP kinase, l'une des principales voies d'aval de l'EGFR et confère donc une résistance aux anticorps anti-EGFR.

Plus récemment, Di Nicolantonio [126] a montré que le type sauvage de BRAF était aussi nécessaire à la réponse au panitumumab et au cétuximab.

Cela pourrait être utilisé pour la sélection des patients éligibles pour ces traitements [127] d'autant que les mutations de BRAF et KRAS sont réciproquement exclusives [126].

La situation est rendue d'autant plus difficile que ces résultats ne sont pas les mêmes en fonction du type de tumeur. C'est le cas des cancers bronchiques.

Les données de l'étude randomisée FLEX (*First line in lung cancer with Erbitux*) évaluant l'intérêt du cétuximab en combinaison avec une chimiothérapie (cisplatine/vinorelbine) chez 1 125 patients présentant un cancer bronchique de stade IIIB ou IV interpellent [129]. Cette étude a montré l'intérêt de cette association quel que soit le type histologique et le statut KRAS de la tumeur.

Néanmoins, vu l'absence de critères prédictifs de réponse, et la négativité des autres études, il n'a pas été accordé d'AMM.

---

## Durée de traitement

Elle est variable en fonction des situations :

- dans les GIST avancées, l'intérêt de la poursuite de l'imatinib a été démontré ;
- dans les cancers du sein surexprimant HER2 métastatiques, il apparaît primordial lors des différentes lignes de chimiothérapie de poursuivre le blocage de la voie HER2. En situation adjuvante, la durée optimale de traitement par le trastuzumab fait l'objet d'essais thérapeutiques (1 an *versus* 2 ans dans l'essai HERA, 1 an *versus* 6 mois dans l'essai PHARE) ;
- dans les cancers du rein métastatiques avec les antiangiogéniques, il existe un effet rebond incitant à poursuivre des traitements ciblés (inhibiteurs de mTOR ou autre paninhibiteur ciblant VEGFR).

---

## Associations avec la chimiothérapie

Avec les anticorps, on retrouve habituellement une potentialisation que ce soit pour le trastuzumab, le cétuximab, le panitumumab ou le bevacizumab.

Avec les TKI anti-EGFR, il a été rapporté des échecs retentissants dans les cancers bronchiques.

Mais ce n'est pas une règle pour tous les TKI, ainsi le lapatinib a montré son intérêt en association avec la capécitabine [130].

Le T-DM1 utilise le trastuzumab couplé au DM1, dérivé thiolé de la maysantine, agent mitotique très puissant inhibant la polymérisation de la tubuline.

---

## Associations avec la radiothérapie

Dans les cancers des VADS, l'association avec le cétuximab est maintenant utilisée en pratique standard.

Elles font pour les autres traitements ciblés l'objet d'évaluations.

Pour les tumeurs du sein HER2, le trastuzumab peut être poursuivi pendant la radiothérapie.

Avec les anti-angiogéniques, il n'y a pas de données suffisantes pour combiner les traitements de façon concomitante.

## Associations de traitements ciblés

De nombreuses raisons incitent à faire des associations :

- l'existence de mécanismes d'action différents et additifs ;
- le ciblage limité par les anticorps aux protéines de surface alors que les TKI peuvent cibler des protéines intracellulaires ;
- l'intérêt d'un blocage multiple de la même voie de signalisation ou de la signalisation d'aval.

Les stratégies d'inhibitions multicibles peuvent faire appel :

- à des associations de plusieurs médicaments ciblés ;
- au développement de molécules moins spécifiques multicibles (pan-inhibiteurs).

Certaines associations d'anticorps monoclonaux ont été testées sans toujours montrer les bénéfices escomptés, comme dans les cancers colorectaux, pour les associations bevacizumab/chimiothérapie/anticorps monoclonal anti-EGFR.

Deux larges études randomisées ont montré à la fois une absence de bénéfice en termes de survie sans progression et des événements indésirables graves. Le premier a inclus 736 patients (capécitabine, oxaliplatine, bevacizumab plus ou moins cétuximab) [131] et le deuxième 823 patients (oxaliplatine, bevacizumab, panitumumab) [132].

Dans les tumeurs du sein métastatiques surexprimant HER2, plusieurs associations apparaissent prometteuses.

- L'actualisation de l'étude de phase III EGF104900, évaluant le double blocage HER2 [133] comparant le lapatinib seul à la combinaison lapatinib plus trastuzumab chez les patientes progressant sous trastuzumab après plusieurs lignes de traitement (30 % avaient reçu au moins 6 lignes) a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale.
- La combinaison pertuzumab/trastuzumab peut être efficace chez des patientes ayant progressé après l'utilisation des molécules en monothérapie [134].
- La combinaison trastuzumab et bevacizumab en première ligne a montré lors de l'actualisation d'une étude de phase II un taux de RO de 48 pour cent avec un TTP médian de 9,2 mois (IC 95 : 5,4-20,5 mois) et une médiane de survie de 43,8 mois... Une évaluation est en cours dans les cancers du sein inflammatoire avec la chimiothérapie (étude Beverly II).

Enfin, concernant les anti-angiogéniques, les essais dans les cancers du rein, d'association de bevacizumab avec un TKI se sont heurtés à des problèmes de toxicités.

Les combinaisons bevacizumab/inhibiteur de mTOR sont en cours d'évaluation (essai TORAVA).

Pour le moment, seuls les traitements séquentiels sont utilisés en pratique dans les cancers du rein métastatiques.

Tout ceci souligne les résultats imprévisibles d'association de traitements ciblés et l'utilité de faire précéder l'évaluation d'une étude de tolérance.

---

## Associations avec la chirurgie

Avec les anti-angiogéniques, il existe des risques de retard à la cicatrisation. Il est recommandé de respecter un intervalle entre l'arrêt du bevacizumab et la chirurgie d'au moins un mois. Ce délai peut être plus court avec les TKI.

---

## Nouvelles méthodologies dans le développement des essais thérapeutiques des traitements ciblés

### Essais cliniques de phase 0

À l'heure actuelle, l'industrie pharmaceutique souffre d'un important phénomène de redondance et les coûts vont obliger à une évolution des méthodologies de développement.

La FDA a reconnu la nécessité de disposer de nouveaux outils pratiques et notamment pour générer de l'innovation dans le réseau de développement des médicaments afin de rendre ce processus plus efficace et plus productif en produits apportant un bénéfice aux patients.

Les études exploratoires des nouveaux médicaments en cours d'investigation sont des essais cliniques réalisés au début de la phase I impliquant une exposition humaine limitée et dénués de toute intention thérapeutique ou diagnostique.

Elles ont pour but de faciliter la prise de décision concernant l'éventuelle poursuite du développement d'un médicament à un stade antérieur de ce processus, en utilisant des modèles humains pertinents. Elles doivent aussi confirmer des points essentiels tels les mécanismes d'action, la pharmacologie, la biodisponibilité, la pharmacodynamique et les évaluations métaboliques de microdoses. Elles exposent un faible nombre de patients (10 ou moins) pendant un temps court (quelques jours) à une dose limitée (de l'ordre du centième de la dose requise pour produire un effet biologique).

Elles sont en fait plus un outil de découverte qu'un outil de développement.

Pour évaluer l'effet sur une cible, il convient d'identifier un biomarqueur, de développer et valider un test permettant de le mesurer avant de commencer l'étude.

Les critères de jugement doivent être définis en temps réel de façon à retarder le moins longtemps possible l'intervention thérapeutique ultérieure. Elles obligent à disposer en temps réel des résultats de biotechnologies sophistiquées, réservées à des centres experts.

En théorie, les essais de phase 0 pourraient permettre de réduire les coûts en identifiant parmi différents agents comparables les plus prometteurs...

L'essai de phase 0 de l'ABT-588, un inhibiteur de PARP rapporté par Kummar [135], avec des objectifs atteints en cinq mois, peut servir de modèle de développement.

## Vers des traitements personnalisés. Étude avec randomisation adaptée

L'étude BATTLE (*Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung cancer Elimination*) constitue le premier essai avec randomisation « adaptative » [136]. L'intérêt de cette étude est lié surtout à une démarche thérapeutique innovante utilisant le choix des thérapies ciblées en fonction de l'analyse de biomarqueurs avec une évaluation tumorale rapide à huit semaines. La deuxième nouveauté de cette étude est d'ordre méthodologique avec une stratégie de randomisation adaptée aux nouvelles données biologiques disponibles en temps réel permettant ainsi d'enrichir les groupes de répondeurs. Avec le démantèlement génomique des cancers bronchiques en sous-groupes risquant de rendre caduque les grands essais randomisés classiques, BATTLE nous offre l'exemple d'une démarche plus adaptée dans l'avenir à l'évaluation des thérapies ciblées.

### Références

1. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J *et al.* (2001) European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358: 1421-3
2. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD *et al.* (2002) Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 472-80
3. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD *et al.* (2003) Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21: 4342-9
4. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J *et al.* (2004) Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-34
5. Blay JY, Adenis A, Ray-Coquard I *et al.* (2009) Is there a role for discontinuing imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour? *Curr Opin Oncol* 21: 360-6. Review
6. Wesolowski J, Alzogaray V, Reyelt J *et al.* (2009) Single domain antibodies: promising experimental and therapeutic tools in infection and immunity. *Med Microbiol Immunol* 198: 157-74. Review
7. Emile JF, Brahimi S, Coindre J *et al.* (2009) Molecular epidemiology of GISTs : incidence of PDGFRA and KIT exon 9 mutations in the large French population-based study moleGIST. *Proc ASCO, Abstr* 10535
8. Pantaleo MA, Astolfi A, Di Battista M *et al.* (2009) Insulin-like growth factor 1 receptor expression in wild-type GISTs: a potential novel therapeutic target. *Int J Cancer* 125: 2991-4
9. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J (2009) DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 33: 1401-8

10. Duffaud F, Ray-Coquard I, Bui B *et al.* (2009) Time to secondary resistance after interruption of imatinib: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival. Proc ASCO, Abstr 10508
11. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR (2009) American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373: 1058-60
12. Le Cesne A, Blay JY, Bui BN *et al.* (2010) Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naïve patients with locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer* 46: 1344-51
13. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. *et al.* (1987) Human breast cancer, correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235: 177-82
14. Beuzebec P (2004) Indications de l'Herceptin dans le traitement du cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32: 164-72
15. Dieras V, Vincent-salomon V, Degeorges A *et al.* (2007) Trastuzumab (Herceptin) et cancer du sein. Mécanismes de résistance *Bull Cancer* 94: 259-66
16. Slamon D, Leyland-Jones B., Shak S *et al.* (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783-92
17. Seidman A, Hudis C, Pierri MK *et al.* (2002) Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20: 1215-21
18. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR *et al.* (2009) Trastuzumab plus anastrozole *versus* anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol* 27: 5529-37
19. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK *et al.* (2007) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13: 228-33
20. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab *versus* neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375: 377-84
21. Untch M, Rezai M, Loibl S *et al.* (2010) Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28: 2024-31
22. Platini C, Long J, Walter S (2006) Meningeal carcinomatosis from breast cancer treated with intrathecal trastuzumab. *Lancet Oncol* 7: 778-80
23. Geyer CE, Forster J, Lindquist D *et al.* (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355: 2733-43

24. Lin NU, Diéras V, Paul D *et al.* (2009) Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 15:1452-9
25. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z *et al.* (2008) Lapatinib plus paclitaxel. *J Clin Oncol* 26: 5544-52
26. Jones KL, Buzdar AU (2009) Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol* 10: 1179-87. Review
27. Agus DB, Gordon MS, Taylor C *et al.* (2005) Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 23: 2534-43
28. Gianni L, Lladó A, Bianchi G *et al.* (2010) Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 1131-7
29. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY *et al.* (2010) Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 1301-7
30. Krop IE, Beeram M, Modi S *et al.* (2010) Phase I Study of Trastuzumab-DM1, a HER2 Antibody-Drug Conjugate, Given Every 3 Weeks to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28: 2698-704
31. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E *et al.* (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-17
32. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S *et al.* (2007) Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25: 1658-64
33. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F *et al.* (2008) Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 5705-12
34. Amado RG, Wolf M, Peeters M *et al.* (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 1626-34
35. Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* (2010) Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 11: 21-8
36. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F *et al.* (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359: 1116-27
37. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P *et al.* (2008) Gefitinib *versus* vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 26: 4253-60
38. Goss G, Ferry D, Wierzbicki R *et al.* (2009) Randomized phase II study of gefitinib compared with placebo in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *J Clin Oncol* 27: 2253-60

39. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C *et al.* (2004) Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 22: 777-84
40. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH *et al.* (2004) Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 22: 785-94
41. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S *et al.* (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947-57
42. Saijo N, Takeuchi M, Kunitoh H (2009) Reasons for response differences seen in the V15-32, INTEREST and IPASS trials. *Nat Rev Clin Oncol* 6: 287-94. Review
43. Butts CA, Bodkin D, Middleman EL *et al.* (2007) Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin [corrected], with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 5777-84
44. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L *et al.* (2010) Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 28: 911-7
45. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A *et al.* (2009) FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 373: 1525-31
46. Baserga R, Peruzzi F, Reiss K (2003) The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int J Cancer* 107: 873-7. Review
47. Goetsch L, Gonzalez A, Leger O *et al.* (2005) A recombinant humanized anti-insulin-like growth factor receptor type I antibody (h7C10) enhances the antitumor activity of vinorelbine and anti-epidermal growth factor receptor therapy against human cancer xenografts. *Int J Cancer* 113: 316-28
48. Haluska P, Carboni JM, Loegering DA *et al.* (2006) *in vitro* and *in vivo* anti-tumor effects of the dual insulin-like growth factor-I/insulin receptor inhibitor, BMS-554417. *Cancer Res* 66: 362-71
49. Broussas M, Dupont J, Gonzalez A *et al.* (2009) Molecular mechanisms involved in activity of h7C10, a humanized monoclonal antibody, to IGF-1 receptor. *Int J Cancer* 124: 2281-93
50. Haluska P, Shaw HM, Batzel GN *et al.* (2007) Phase I dose escalation study of the anti insulin-like growth factor-I receptor monoclonal antibody CP-751,871 in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 13: 5834-40
51. Carboni JM, Wittman M, Yang Z *et al.* (2009) BMS-754807, a small molecule inhibitor of insulin-like growth factor-1R/IR. *Mol Cancer Ther* 8: 3341-9
52. OMS D, Postel-Vinay S, Molife LR *et al.* (2010) Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase I expansion cohort study. *Lancet Oncol* 11: 129-35

53. Karp DD, Pollak MN, Cohen RB *et al.* (2009) Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the insulin-like growth factor type 1 receptor inhibitor figitumumab (CP-751,871) in combination with paclitaxel and carboplatin. *J Thorac Oncol* 4: 1397-403
54. Stoker M, Gherardi E, Perryman M, Gray J (1987) Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility. *Nature* 327: 239-42
55. Bellon SF, Kaplan-Lefko P, Yang Y *et al.* (2008) c-Met inhibitors with novel binding mode show activity against several hereditary papillary renal cell carcinoma-related mutations. *J Biol Chem* 283: 2675-83
56. Davis IJ, McFadden AW, Zhang Y *et al.* (2010) Identification of the receptor tyrosine kinase c-Met and its ligand, hepatocyte growth factor, as therapeutic targets in clear cell sarcoma. *Cancer Res* 70: 639-45
57. Gordon MS, Sweeney CS, Mendelson DS *et al.* (2010) Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of AMG 102, a fully human hepatocyte growth factor-neutralizing monoclonal antibody, in a first-in-human study of patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 16: 699-710
58. Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E (2005) mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *N Ann Oncol* 16: 525-37. Review
59. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* (2007) Global ARCC Trial. Temsirolimus, interféron alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271-81
60. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *et al.* (2008) RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449-56
61. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P *et al.* (2009) Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2630-7
62. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E *et al.* (2010) Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 28: 69-76
63. Glimelius B, Lahn M, Gawande S *et al.* (2010) A window of opportunity phase II study of enzastaurin in chemo-naïve patients with asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 21: 1020-6
64. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC *et al.* (2010) Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 28: 1168-74
65. Chiappori A, Bepler G, Barlesi F *et al.* (2010) Phase II, double-blinded, randomized study of enzastaurin plus pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 5: 369-75
66. Butowski N, Chang SM, Lamborn KR *et al.* (2010) Enzastaurin plus temozolomide with radiation therapy in glioblastoma multiforme: A phase I study. *Neuro Oncol* 12: 608-13
67. Galanis E, Buckner JC (2010) Enzastaurin in the treatment of recurrent glioblastoma: a promise that did not materialize. *J Clin Oncol* 28: 1097-8

68. Strumberg D, Richly H, Hilger RA *et al.* (2005) Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced, refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 23: 965-72
69. Lorusso PM, Adjei AA, Varterasian M *et al.* (2005) Phase I and pharmacodynamic study of the oral MEK inhibitor CI-1040 in patients with Advanced malignancies. *J Clin Oncol* 23: 5281-93
70. Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM *et al.* (2004) Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, in patients with Advanced malignancies. *J Clin Oncol* 22: 4456-62
71. Adjei AA (2001) Blocking oncogenic Ras signaling for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 93: 1062-74
72. Araujo J, Logothetis C (2010) Dasatinib: A potent SRC inhibitor in clinical development for the treatment of solid tumors. *Cancer Treat Rev* 36: 492-500
73. Fizazi K (2007) The role of Src in prostate cancer. *Ann Oncol* 18: 1765-73
74. Saad F (2009) Src as a therapeutic target in men with prostate cancer and bone metastases. *BJU Int* 103: 434-40. Review
75. Yu EY, Wilding G, Posadas E *et al.* (2009) Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 15: 7421-8
76. Fong PC, Boss DS, Yap TA *et al.* (2009) Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361: 123-34
77. Fong PC, Yap TA, Boss DS *et al.* (2010) Poly(ADP)-Ribose Polymerase Inhibition: Frequent Durable Responses in BRCA Carrier Ovarian Cancer Correlating With Platinum-Free Interval. *J Clin Oncol* 28: 2512-9
78. Frizzell KM, Kraus WL (2009) PARP inhibitors and the treatment of breast cancer: beyond BRCA1/2 ? *Breast Cancer Res* 11: 111
79. Vincent-Salomon A, Macgrogan G, Charaffe-Jauffret E *et al.* (2010) Identification of basal-like carcinomas in clinical practice: "triple zero/BRCA1-like" carcinomas. *Bull Cancer* 97: 357-63
80. Lipton A, Steger GG, Figueroa J *et al.* (2008) Extended efficacy and safety of dénosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 14: 6690-6
81. Fizazi K, Lipton A, Mariette X *et al.* (2009) Randomized phase II trial of dénosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 27: 1564-71
82. Neville-Webbe HL, Coleman RE (2010) Bisphosphonates and RANK ligand inhibitors for the treatment and prevention of metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 46: 1211-22
83. Lipton A, Siena S, Rader M *et al.* (2010) Comparison of dénosumab *versus* zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: An integrated analysis of 3 pivotal trials. *Ann Oncol* 21 (Suppl. 8), 1 249 p.

84. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R *et al.* (2008) Randomized trial of dénosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 4875-82
85. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N *et al.* (2009) Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 361: 745-55
86. Carrol VA, Ashcroft M (2006) Role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha *versus* HIF-2alpha in the regulation of HIF target genes in response to hypoxia, insulin-like growth factor-I, or loss of von Hippel-Lindau function: implications for targeting the HIF pathway. *Cancer Res* 66: 6264-70
87. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR (2007) Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 49: 186-93
88. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G *et al.* (2008) Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther* 4: 602-15
89. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W *et al.* (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-42
90. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ *et al.* (2009) Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 27: 3385-90
91. Sandler A, Gray R, Perry MC *et al.* (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-50
92. Miller K, Wang M, Gralow J *et al.* (2007) Paclitaxel plus bevacizumab *versus* paclitaxel alone for metastatic breast cancer *N Engl J Med* 357: 2666-76
93. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S *et al.* (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interféron alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 28: 2144-50
94. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE *et al.* (2010) Phase III trial of bevacizumab plus interféron alfa *versus* interféron alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 28: 2137-43
95. Vredenburgh JJ, Desjardins A *et al.* (2007) Bevacizumab plus irinotécan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25: 4722-9
96. Norden AD, Young GS, Setayesh K *et al.* (2008) Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of réccurrence. *Neurology* 70: 779-87
97. Guiu S, Taillibert S, Chinot O *et al.* (2008) Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study. *Rev Neurol* 164: 588-94
98. Hasskarl J (2010) Sorafénib. *Recent Results Cancer Res* 184: 61-70
99. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al.* (2008) SHARP Investigators Study Group. Sorafénib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378-90

100. Verslype C, Van Cutsem E, Dicato M *et al.* (2009) The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2008. *Ann Oncol* 20 Suppl 7: vii1-vii6
101. Rosmorduc O, Chevreau C, Dielenseger P *et al.* (2010) Guidelines for treatment of hepatocellular or renal carcinoma with sorafénib. *Gastroenterol Clin Biol* 34: 161-7
102. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) TARGET Study Group. Sorafénib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 125-34
103. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV *et al.* (2009) Phase II trial of sorafénib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 27: 1675-84
104. Gore ME, Szczylik C, Porta C *et al.* (2009) Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 10: 757-63
105. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Sunitinib *versus* interféron alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 115-24
106. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2009) Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 27: 3584-90
107. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J *et al.* (2010) Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28: 1061-8
108. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD *et al.* (2007) Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 11: 956-57
109. Rini BI, Wilding G, Hudes G *et al.* (2009) Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27: 4462-8
110. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD *et al.* (2003) Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21: 4342-49
111. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A *et al.* (2006) EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 42: 1093-103
112. Vincent-Salomon A, MacGrogan G, Couturier J *et al.* (2003) Calibration of immunohistochemistry for assessment of HER-2 in breast cancer: results of the French multicentre GEPFICS study. *Histopathology* 42: 337-47
113. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN *et al.* (2007) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 118-45
114. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D *et al.* (2002) M. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 719-26
115. Vincent-Salomon A, Jouve M, Genin P *et al.* (2002) HER2 status in patients with breast carcinoma is not modified selectively by preoperative chemotherapy and is stable during the metastatic process. *Cancer* 94: 2169-73

116. Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al.* (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-45
117. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S *et al.* (2005) Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 6: 279-86
118. Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S *et al.* (2007) Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 25: 3238-45
119. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R *et al.* (2004) Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-39
120. Paez JG, Jänne PA, Lee JC *et al.* (2004) EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497-500
121. Inoue A, Kobayashi K, Usui K *et al.* (2009) North East Japan Gefitinib Study Group. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:1394-400
122. Ji H, Zhao X, Yuza Y, Shimamura T *et al.* (2006 ) Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 7817-22
123. Lo HW (2010) EGFR-targeted therapy in malignant glioma: novel aspects and mechanisms of drug resistance. *Curr Mol Pharmacol* 3: 37-52
124. Lièvre A, Bachet JB, Boige V (2008) KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 26: 374-9
125. Amado RG, Wolf M, Peeters M *et al.* (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26 :1626-34
125. van Krieken JH, Jung A, Kirchner T *et al.* (2008) KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch* 453 :417-31
126. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F *et al.* (2008) Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 5705-12
127. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G *et al.* (2009) Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 27: 5924-30
128. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F *et al.* (2007) Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 67: 2643-8
129. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A *et al.* (2009) FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 373: 1525-31
130. Geyer CE, Forster J, Lindquist D *et al.* (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355: 2733-43

131. Tol J, Koopman M, Cats A *et al.* (2009) Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 563-72
132. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T *et al.* (2009) A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 672-80
133. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM *et al.* (2010) Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 1124-30
134. Baselga J, Gelmon KA, Verma S *et al.* (2010) Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 28: 1138-44
135. Kummur S, Kinders R, Gutierrez ME *et al.* (2009) Phase 0 clinical trial of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor ABT-888 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 27: 2705-11
136. Kim ES, Herbst RS, Lee J *et al.* (2010) The BATTLE trial (Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination): personalizing therapy for lung cancer. *AACCR*, LB-1



---

## Généralités

Près de 75 % des patients atteints de tumeurs solides malignes reçoivent une radiothérapie curative ou palliative au cours de leur prise en charge thérapeutique. Le principal facteur à considérer dans le traitement des tumeurs par irradiation est la tolérance limitée des organes sains inclus dans le volume d'irradiation, dont la majorité sont lésés pour des doses délivrées inférieures aux doses nécessaires à l'obtention d'une stérilisation tumorale. Outre des effets toxiques aigus, la radiothérapie peut produire des effets secondaires tardifs susceptibles d'une part de limiter la dose-intensité d'irradiation, et d'autre part d'altérer significativement la qualité de vie des patients en rémission tumorale. Enfin, ces toxicités tardives peuvent jouer un rôle majeur dans la survie des patients. L'optimisation des techniques de délivrance de l'irradiation, dont l'objectif reste l'augmentation de l'intensité thérapeutique, majore ces risques tardifs. Ainsi, l'analyse poolée de 57 essais thérapeutiques du Radiation Therapy Oncology Group conduits entre 1968 et 2002 incluant un total de 12 734 patients a montré que, si les bras expérimentaux et de référence étaient identiques en termes de survie (OR = 1,01 ; IC 95 % : 0,96-1,07 ;  $p = 0,50$ ), la mortalité liée au traitement était significativement supérieure dans les bras expérimentaux (OR = 1,76 ; IC 95 % : 1,01-3,07 ;  $p = 0,008$ ) [1].

---

## Définitions

Les effets secondaires de l'irradiation sont dits tardifs s'ils surviennent plus de six mois après la fin du traitement. Ces effets peuvent en fait être observés après une période de latence plus longue, atteignant souvent une dizaine d'années [2-4]. Les effets secondaires des radiations sur les tissus sains peuvent être divisés en : 1) effets déterministes apparaissant pour une dose seuil et dont la sévérité est dose-dépendante, que nous développerons dans ce chapitre ; et 2) effets stochastiques ou probabilistes, correspondant essentiellement aux effets carcinogènes. Ces derniers sont des effets rares à type de cancers secondaires chez les survivants à long terme dont le risque d'apparition est lié directement au volume (et à la dose) d'irradiation. L'exemple classique est celui des cancers bronchiques survenant chez les patients traités pour lymphome médiastinal. Le rôle de la chimiothérapie associée doit alors aussi être évoqué et pris en compte [5].

Classiquement, les facteurs identifiés comme jouant un rôle dans l'apparition d'effets secondaires sont : 1) des facteurs biologiques (nature et organisation du tissu irradié, mise en jeu de cascades moléculaires spécifiques) ; 2) des facteurs techniques et 3) des facteurs individuels (âge, comorbidités, traitements associés, capacités intrinsèques de réparation des lésions radio-induites) [5-7].

## Radiobiologie des tissus sains

### Tissus à renouvellement rapide ou lent

Les tissus sains à renouvellement rapide ont des capacités de réparation qui les apparentent aux tumeurs. Ils sont donc assez peu sensibles au fractionnement, mais le sont à la dose totale délivrée et surtout à la durée totale du traitement : pour une dose totale délivrée identique, les réactions aiguës augmentent si la durée totale du traitement est diminuée. Un effet clinique n'est alors perceptible qu'à partir d'une dose seuil, correspondant à un taux de dépeuplement cellulaire responsable d'altérations de la fonction de l'organe irradié [5-7]. L'intensité des réactions tardives des tissus sains est liée à la dose délivrée par fraction, à l'inverse des réactions précoces, et également à l'intervalle laissé entre les fractions.

À l'inverse, les tissus sains à renouvellement lent devant être au maximum respectés, un intervalle optimum pour permettre une réparation quasi complète est indispensable. De nombreuses incertitudes demeurent concernant la période de réparation ( $T_{1/2}$ ), c'est-à-dire le temps nécessaire pour obtenir la réparation de la moitié des lésions induites. Des variations interindividuelles expliquent la variabilité des résultats des études conduites à ce sujet.

### Organisation des tissus

Les lésions tissulaires tardives conjuguent des atteintes des tissus de soutien et une altération des cellules fonctionnelles de l'organe en cause, ce qui explique la diversité des types de réactions tardives en fonction des organes irradiés. Deux types d'organisation des tissus sont décrits.

Dans les *tissus dits hiérarchisés*, les populations cellulaires responsables du renouvellement (cellules souches) et de la fonction (cellules matures) sont des cellules différentes. Les cellules souches peuvent rester quiescentes ou se diviser, se différencier partiellement (cellules en transit), proliférer et donner finalement des cellules matures, différenciées et fonctionnelles, ayant une durée de vie limitée (par exemple, cellules intestinales, hématopoïèse). Après irradiation, les cellules souches vont entrer dans le cycle cellulaire pour régénérer le tissu [8]. Toute perte cellulaire dans l'un des compartiments (cellules matures, en transit ou cellules souches) va entraîner ce mécanisme compensatoire. Seules les cellules souches peuvent compenser des pertes cellulaires importantes. Les temps de latence pour voir apparaître des effets radio-induits dépendent de la dose délivrée si celle-ci a été suffisamment faible pour ne pas tuer toutes les cellules souches, tout en leur

permettant de se régénérer. Si la dose délivrée est trop forte (au-delà d'une dose seuil), la régénération sera plus longue, avec au maximum une destruction du tissu (nécrose) [5].

Au contraire, les *tissus dits flexibles* ont des cellules fonctionnelles à longue durée de vie qui sont capables de se renouveler, à un degré variable et mal connu (par exemple poumon, foie, moelle épinière).

La manifestation clinique des lésions radio-induites est donc fonction de la « cellule cible » de l'irradiation [9-10]. La destruction de cette cellule cible est responsable des modifications histologiques rencontrées et de leur délai d'apparition, délai fonction de la rapidité des phénomènes compensatoires. La cellule cible peut être définie comme la cellule dont la mort après irradiation altère la fonction normale du tissu auquel elle appartient. La période de latence pour observer un effet donné sera liée à la durée nécessaire pour atteindre un niveau donné de déplétion en cellules fonctionnelles.

---

## Facteurs techniques

Les facteurs techniques interviennent de façon prépondérante dans la survenue des effets secondaires tardifs de la radiothérapie. Les principales variables sont les suivantes.

## Volume irradié

La sévérité clinique des réactions post-radiques aiguës ou tardives dépend du volume de tissus sains irradiés à des doses supérieures à celles de la tolérance fonctionnelle. Afin d'obtenir le contrôle local de la tumeur, il est souvent indispensable de léser à la suite de l'irradiation une fraction d'un organe sain en partie envahi ou au voisinage immédiat de la tumeur. Il est fondamental de préserver autant que faire se peut le tissu fonctionnel pour ne pas compromettre la qualité de vie du patient. Dans certains cas, une atteinte même limitée d'un organe pourra être considérée comme inacceptable. Il s'agit par exemple de la moelle épinière pour laquelle une lésion transverse à type de myélite radique entraînera une parapésie ou une quadriplégie, même à la suite d'une irradiation de très faible volume, si la dose de tolérance est dépassée. Le développement de la radiothérapie de conformation et l'utilisation systématique des histogrammes dose-volumes pour comparer les différents plans de traitement a permis de définir des proportions-seuils prédictives de complications aiguës (NTCP : *Normal Tissue Complication Probability*), pour chaque organe sain inclus dans le champ d'irradiation [11].

## Dose totale délivrée

Comme décrit plus haut, le seuil de dose toxique varie pour chaque organe. Le taux de complications peut varier très significativement pour une augmentation faible de la dose délivrée. On pourra ainsi définir la fréquence d'apparition de complications en fonction du temps.

## Modalités d'irradiation

La durée totale de l'irradiation (étalement), le nombre de fractions et la dose par fraction (fractionnement) sont des paramètres importants de la tolérance des organes sains. En termes de complications tardives, la dose par fraction est un élément primordial.

On appelle « hypofractionnement » la technique utilisant des doses par séance supérieures à 2 Gy, même si cette dose est délivrée chaque jour, car le nombre total de fractions sera, en général, plus faible que celui d'un schéma qui délivrerait des fractions quotidiennes de 2 Gy. Du fait du risque prévisible de complications liées à l'augmentation de la dose par fraction, on réservera cette modalité aux irradiations palliatives antalgiques, décompressives, pour lesquelles un résultat symptomatique veut être obtenu rapidement, ou dans le cadre d'un protocole justifiant ce choix. L'étalement (nombre total de jours de traitement) joue un rôle mineur en matière de complications tardives, alors qu'il joue un rôle majeur pour les complications aiguës.

---

## Facteurs biologiques

### Paradigme historique

Comme détaillé précédemment, jusqu'au milieu des années 1990, la compréhension des effets secondaires de la radiothérapie était basée sur l'hypothèse de la « cellule cible », selon laquelle l'effet cytotoxique immédiat des radiations ionisantes entraînant une déplétion tissulaire en cellules différenciées et cellules basales conduit à une défaillance progressive par absence de renouvellement tissulaire et atteinte vasculaire (infarction et collapsus) [9, 10]. L'effet « spectateur » observé *in vitro*, correspondant à l'apoptose de proche en proche des colonies de cellules tumorales après irradiation focalisée, permet en outre d'expliquer la possibilité d'effet cytotoxique dépassant les limites du champ d'irradiation [12].

Cette hypothèse a l'avantage d'expliquer à la fois les toxicités radiques aiguës et tardives, mais ne permet pas de modéliser le remodelage tissulaire observé après irradiation, et notamment le développement de la fibrose tissulaire. Les données récentes de radiobiologie ont profondément modifié la compréhension des phénomènes de toxicité radique tardive, tant au niveau des cellules saines que des cellules tumorales [13].

## Concepts actuels : fibrose tissulaire radio-induite

La toxicité radique tardive se traduit par l'apparition progressive d'une fibrose tissulaire associée à une atteinte vasculaire avec oblitération des capillaires. La fibrose correspond à une hyperplasie conjonctive avec prolifération de fibroblastes et accumulation de fibres de collagène, entraînant une réduction de la flexibilité et de la compliance des tissus [14-15]. La fibrose peut être responsable de douleurs, essentiellement neuropathiques, d'un lymphoedème, et/ou d'une atrophie tissulaire [13]. Le *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) est la cytokine la plus importante dans le développement de la fibrose [16].

Le développement de la fibrose est progressif et l'intervalle de latence entre l'irradiation et son apparition est loin d'être biologiquement silencieux : il existe une inflammation avec activation de cascades de cytokines dès le début de l'irradiation qui persiste jusqu'à l'expression clinique des toxicités [17]. Les médiateurs cellulaires en cause sont des cellules inflammatoires, stromales, endothéliales, mais aussi parenchymateuses, qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme le *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) et les interleukines 1 et 6 [13]. Les cellules inflammatoires périphériques sont alors recrutées dans le tissu irradié. L'équilibre entre facteurs pro-fibrosants (TGF- $\beta$  et *Connective Tissue Growth Factor* [18, 19] et anti-fibrosants (TNF- $\alpha$  et interféron-gamma [20]) est rompu en faveur des premiers cités. Ce phénomène, observé de façon transitoire au cours des processus normaux de cicatrisation, se poursuit ici sur plusieurs années [21]. Si l'importance de la transition épithélio-mésenchymateuse est connue dans ce phénomène [22], celui des cellules endothéliales et de l'hypoxie tissulaire est encore incertain chez l'homme [23]. L'implication des radicaux libres, si elle est prépondérante dans la toxicité radique aiguë, ne semble pas significative à long terme.

---

## Facteurs individuels

### Variabilité interindividuelle

Plusieurs études historiques ont suggéré l'existence d'une variabilité interindividuelle dans la sensibilité tissulaire aux effets de l'irradiation. Comme les effets radiques sont localisés aux tissus irradiés, il est possible de comparer chez un même individu l'expression des toxicités de chaque faisceau. Ainsi plusieurs études ont montré que les toxicités cutanées – téléangectasies et fibrose dermique – étaient de même niveau ou de même grade dans des faisceaux différents chez un même patient [24]. En revanche, les toxicités tardives étaient peu corrélées entre elles et avec les toxicités aiguës cutanées. Les études ayant recherché une corrélation entre la radiosensibilité aiguë *in vitro* des fibroblastes cutanés normaux et les effets secondaires tardifs de la radiothérapie n'ont pas mis en évidence de résultat significatif ou reproductible [25, 26]. Ces données suggèrent l'existence de facteurs génétiques et physiologiques dans l'expression des toxicités radiques tardives, cependant exprimés de façon variable d'un tissu à l'autre.

## Facteurs génétiques

Les études portant sur les patients porteurs de certaines affections congénitales avec défaut de réparation de l'ADN (*ataxia telangiectasia*, maladie de Li-Fraumeni, *xeroderma pigmentosum*) ont permis de décrire des patients homozygotes hypersensibles aux effets des radiations ionisantes [27]. Ces constatations ont stimulé la recherche de variations de séquence (*Single Nucleotide Polymorphism*) sur les gènes candidats responsables de ces affections, *ATM*, *TP53*, et *XRCC* respectivement. Si de nombreux polymorphismes ont été décrits, les données restent préliminaires, parfois contradictoires, et le plus souvent rapportent un Odds Ratio peu significatif [28].

Les progrès actuels des techniques d'exploration génomique ont conduit au développement d'approches pangénomiques (GWAS : *Genome Wide Association Studies*), permettant l'identification de SNPs associés avec les toxicités radiques par l'utilisation de micro-arrays. Les incertitudes de dosimétrie imposent la sélection de gènes augmentant le risque de toxicité d'un facteur au moins égal à 2. De larges cohortes doivent alors être assemblées pour obtenir une puissance statistique suffisante [29]. Les études actuellement disponibles n'incluent que quelques centaines de patients [28, 30]. Aucun SNP dans les gènes de réparation de l'ADN n'a été identifié à ce jour comme facteur prédictif de toxicité radique.

Parallèlement, la mesure du niveau d'apoptose radio-induite des lymphocytes CD8 a été évaluée depuis quelques années et représente un test rapide et reproductible contrairement aux autres méthodes sus-citées [31].

En conclusion, les facteurs biologiques associés aux effets toxiques tardifs de la radiothérapie sont multiples. Leur compréhension nécessite plusieurs niveaux d'analyse, clinique, histopathologique, cellulaire et moléculaire. Les perspectives actuelles sont l'utilisation de modèles dosimétriques prédictifs de ces toxicités, mais la mise à disposition future de techniques de profilage génomique individuel offre la possibilité de médecine personnalisée, tant pour la radioprotection individualisée que pour le traitement de ces effets secondaires.

## Références

1. Soares HP, Kumar A, Daniels S *et al.* (2005) Evaluation of new treatments in radiation oncology: are they better than standard treatments? *JAMA* 293: 970-8
2. Hopewell JH. Experimental studies of early and late responses in normal tissues. In : Steel G, Adams G, Peckham M, editors. (1983) *The biological basis of radiotherapy*. Elsevier Science Publishers, London ; pp 157-66
3. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, Bolla M (1997) Systèmes d'évaluation des effets tardifs des radiations sur les tissus normaux: l'échelle SOMA-LENT. *Cancer Radiother* 1: 622-7
4. Allan JM, Travis LB (2005) Mechanisms of therapy related carcinogenesis. *Nature Rev Cancer* 5: 943-55
5. Barendsen GW (1982) Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1981-97

6. Thames HD, Hendry JH, Moore JV *et al.* (1989) The high steepness of dose-response curves for late-responding normal tissues. *Radiother Oncol* 15: 49-53
7. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I *et al.* (1989) Fractionation parameters for human tissues and tumors. *Int J Radiat Biol* 5: 701-10
8. Dorr W (1997) Three A's of repopulation during fractionated irradiation of squamous epithelia: Asymmetry loss, Acceleration of stem-cell divisions and Abortive divisions. *Int J Radiat Biol* 72: 635-43
9. Puck TT, Marcus PI (1956) Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med* 103: 653-66
10. Thames HD, Hendry JH (1987) Fractionation in radiotherapy. Taylor & Francis, editors, London
11. Chapet O, Kong FM, Lee JS *et al.* (2005) Normal tissue complication probability modeling for acute esophagitis in patients treated with conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 77: 176-81
12. Prise KM, Schettino G, Folkard M, Held KD (2005) New insights on cell death from radiation exposure. *Lancet Oncol* 6: 520-8
13. Bentzen SM. (2006) Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer* 6: 702-13
14. Remy J, Wegrowski J, Crechet F *et al.* (1991) Long-term overproduction of collagen in radiation-induced fibrosis. *Radiat Research* 125: 14-19
15. Martin M, Remy J, Daburon F (1986) *in vitro* growth potential of fibroblasts isolated from pigs with radiation-induced fibrosis. *Int J Radiat Biol* 5: 821-8
16. Anscher MS, Peters WP, Reisenbichler H *et al.* (1993) Transforming growth factor  $\beta$  as a predictor of liver and lung fibrosis after autologous bone marrow transplantation for advanced breast cancer. *N Engl J Med* 328: 1592-8
17. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP *et al.* (1995) A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 99-109
18. Border WA, Noble NA (1994) Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 331: 1286-92
19. Moussad EE, Brigstock DR (2000) Connective tissue growth factor: what's in a name? *Mol Genet Metab* 71: 276-92
20. Leask A, Abraham DJ (2004) TGF $\beta$  signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 18: 816-27
21. Martin M, Lefaix J, Delanian S (2000) TGF- $\beta$ 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 277-90
22. Kalluri R, Neilson EG (2003) Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 112: 1776-84
23. Vujaskovic Z, Anscher MS, Feng QF *et al.* (2001) Radiation-induced hypoxia may perpetuate late normal tissue injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 851-5
24. Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J (1993) Clinical correlations between late normal-tissue endpoints after radiotherapy: implications for predictive assays of radiosensitivity. *Eur J Cancer* 29A: 1373-6

25. Loeffler JS, Harris JR, Dahlberg WK, Little JB (1990) *In vitro* radiosensitivity of human diploid fibroblasts derived from women with unusually sensitive clinical responses to definitive radiation therapy for breast cancer. *Rad Res* 121: 227-31
26. Johansen J, Bentzen SM, Overgaard J, Overgaard M (1994) Evidence for a positive correlation between *in vitro* radiosensitivity of normal human skin fibroblasts and the occurrence of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 66: 407-12
27. Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF *et al.* (1975) Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 258: 427-9
28. Popanda O, Marquardt JU, Chang-Claude J, Schmezer P (2009) Genetic variation in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation. *Mutat Res* 667: 58-69
29. Wang WY, Barratt BJ, Clayton DG, Todd JA (2005) Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nature Rev Genet* 6: 109-18
30. Chang-Claude J, Popanda O, Tan XL *et al.* (2005) Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 11: 4802-9
31. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S *et al.* (2005) CD4 and CD8 T-Lymphocyte Apoptosis Can Predict Radiation-Induced Late Toxicity: A Prospective Study in 399 Patients. *Clin Cancer Res* 11: 7426-33

---

## Introduction

Lors de leur présentation initiale, environ 30 % des tumeurs malignes solides sont d'emblée métastatiques, généralement incurables. Pour les autres, tumeurs locales ou locorégionales, le traitement curateur sera assuré par la chirurgie dans 60 % des cas, la radiothérapie dans 30 %, et la chimiothérapie dans 5 % [1]. Malgré un traitement apparemment curateur, environ la moitié des patients vont présenter une récurrence locorégionale dans le site initial de la tumeur, ou une métastase, à distance.

---

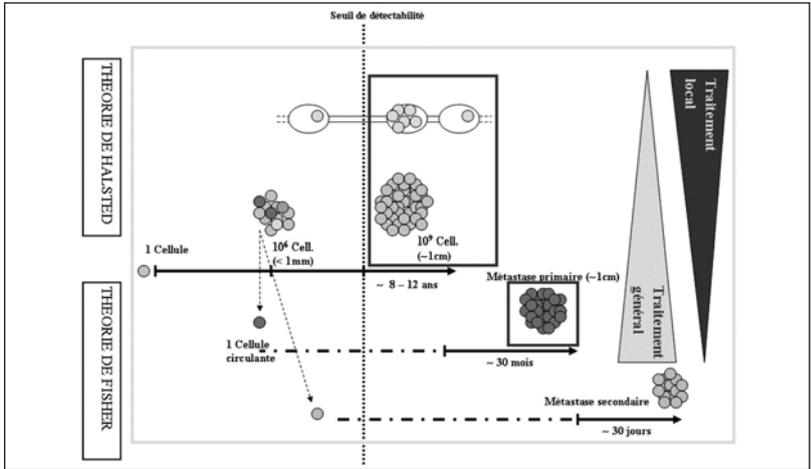
## D'une maladie locale à une maladie « systémique »

En 1894, le Dr William Halsted proposa une théorie portant sur le mode de dissémination des cancers du sein [2]. Cette théorie considérait que l'extension de la tumeur primitive se faisait de façon contiguë depuis le site de la tumeur primitive, vers les aires de drainage ganglionnaire, puis les sites plus à distance (métastases viscérales, osseuses...). Ces principes justifiaient la proposition de traitements locorégionaux dits « agressifs » pour une large variété de tumeurs primitives, tels que la chirurgie radicale monobloc ou de l'irradiation locorégionale à visée curative. À la fin des années 1970, Fisher *et al.* proposèrent une autre théorie, également établie sur la connaissance de l'histoire naturelle du cancer du sein, considérant que la tumeur primitive est une maladie « systémique » [3]. Les tumeurs localisées étant juste une manifestation précoce de cette maladie « systémique » qui, si elle devait métastaser, aurait dû déjà le faire au moment du diagnostic [4]. Dans cette situation, l'extension aux ganglions n'est pas faite de manière ordinaire et contiguë mais de façon indépendante. Elle est alors un marqueur de la maladie métastatique. Dans ces circonstances, un traitement locorégional ne devrait pas affecter la survie (fig. 1).

---

## Contrôles local et à distance et curabilité

Le concept de taux de survie à 5 ans est communément admis dans le milieu médical. Il traduit de façon imparfaite la curabilité d'un cancer. Il permet de situer de manière globale le pronostic d'une affection :



**Fig. 1** – Place d'un traitement local et/ou d'un traitement général dans la carcinogénèse.

- le taux de survie à 5 ans pour une tumeur localisée se situe entre 50 % et 90 % ;
- la présence d'adénopathies régionales diminue la survie à 5 ans de plus de 50 % ;
- le taux de survie à 5 ans pour une tumeur métastatique se situe entre 5 et 20 % [5].

Néanmoins, si la survie globale des patients traduit le plus souvent la guérison, elle inclut également les causes de décès non liées au cancer. Les contrôles local, régional et à distance sont des reflets de la survie spécifique liée au cancer. Contrôles local et à distance sont en pratique courante des critères de substitution de la survie globale qui sont acceptés. Ils reflètent le degré de réduction tumorale et la durée de non-délectabilité de la tumeur (maladie infraclinique). En oncologie, il est parfois pertinent d'introduire un de ces critères pour décrire un bénéfice rendu à un patient. Les contrôles local et/ou à distance d'une tumeur impliquent souvent une toxicité globale pour le patient qui doit rester acceptable. Dans le choix d'une stratégie, curative ou palliative, la notion de « bien-être » du patient doit toujours être intégrée à la décision de traitement et donc associer un objectif de qualité de vie dans le choix des différents traitements.

## Impact du système TNM et des différents modes de rechute

### Classification TNM

Le système de classification Tumor-Node-Metastasis (TNM), utilisé pour la plupart des tumeurs solides, prend en compte la taille tumorale et/ou le degré d'invasion local (T), le nombre, la taille et la topographie des ganglions atteints (N), et la présence ou l'absence de métastases à distance (M). Les métastases de tumeurs provenant de sites différents (poumon, sein...) sont traitées différemment parce qu'il leur est conféré, habituellement, le même comportement que le tissu tumoral d'où elles proviennent. La stadification ganglionnaire a une valeur pronostique souvent importante, mais cette information pour proposer un traitement local,

ciblé (chirurgie, radiothérapie, autres agents physiques locaux) est souvent insuffisante car elle ne prend pas en compte la distance entre ces ganglions envahis ou les sites métastatiques et la tumeur primitive. Pour cette raison, le stade TNM donne certainement une information sur la capacité d'une tumeur à métastaser, mais reste insuffisant pour permettre de s'assurer qu'une tumeur reste dans les limites possibles d'un traitement local.

### **Échecs au niveau du site primitif**

Les échecs locaux constituent toujours une cause importante de non-guérison des patients porteurs de cancers. Il s'agit parfois du seul mode d'échec tumoral (tumeurs cérébrales, hépatocarcinomes, tumeurs cutanées...). Une rechute locale permet cependant dans certains cas un nouveau traitement local à visée curative. La survenue d'une rechute locale est un facteur pronostique péjoratif de risque de rechute à distance [6].

### **Échecs ganglionnaires**

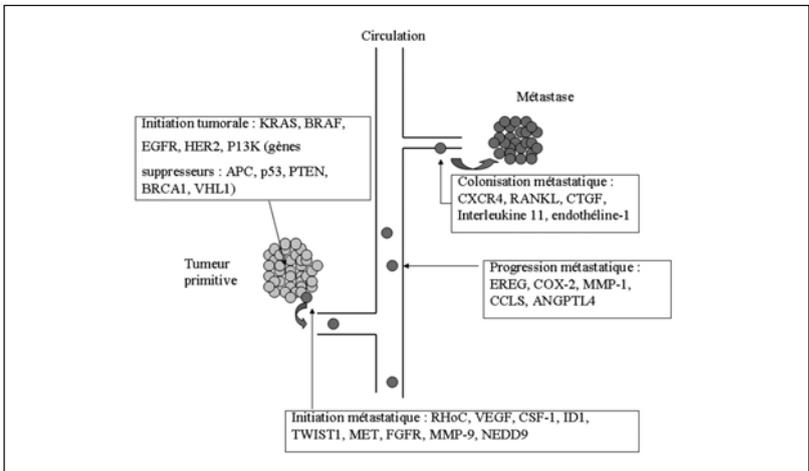
Les échecs ganglionnaires surviennent généralement dans les premiers relais de drainage lymphatique de la tumeur primitive : cervicaux, axillaires, inguinaux, abdomino-pelviens et médiastinaux. Le risque d'envahissement infraclinique existe toujours et doit contraindre à une prise en charge initiale systématique des aires ganglionnaires de drainage. L'évidement ganglionnaire chirurgical permet souvent une meilleure stadification pour évaluer le pronostic et le risque de rechutes régionales et à distance. Une irradiation externe de principe des aires ganglionnaires cliniquement normales mais suspectes d'être microscopiquement envahies est souvent proposée en fonction des données du curage ou en l'absence de curage.

### **Échecs métastatiques**

La survenue d'une extension métastatique constitue la cause majeure d'échec des cancers et en particulier des tumeurs les plus fréquentes comme les cancers du sein ou du poumon. Certaines formes histologiques sont reconnues pour donner plus fréquemment une rechute métastatique première : tumeurs indifférenciées ou anaplasiques, mélanomes malins par exemple. Les métastases arrivent au seuil de détection clinique à partir de localisations métastatiques, présentes au jour du diagnostic mais indétectables.

## Bases du mécanisme métastatique

Les tumeurs primitives sont constituées de populations de cellules hétérogènes dont certaines possèdent des altérations génétiques leur permettant d'envahir les tissus et de traverser les membranes basales puis de disséminer et de coloniser un organe à distance. Les cellules tumorales prolifèrent alors dans de nouveaux habitats tissulaires et finissent par créer des défaillances de l'organe atteint, jusqu'à la mort de l'individu. L'initiation et la progression des tumeurs dépendent de l'acquisition de fonctions spécifiques par les cellules cancéreuses, aussi bien au niveau du site primitif que des sites métastatiques. Les fonctions associées à l'initiation tumorale sont fournies par des activations des protooncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Les fonctions associées à l'initiation d'une métastase impliquent des fonctions permettant à un moment donné à une cellule en transit dans la circulation de s'accrocher, avec un tropisme préférentiel (selon plusieurs mécanismes hypothétiques : théorie du « *seed and soil* », théorie de l'adressage), dans un tissu donné pour réaliser une invasion locale (fig. 2).



**Fig. 2** – Activations des protooncogènes et/ou inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs dans l'initiation tumorale et métastatique.

Dans les modèles animaux, seul un très faible nombre de cellules tumorales circulantes sont capables de s'implanter et de développer des métastases (environ 0,01 %) [7, 8]. Les modèles expérimentaux émettent l'hypothèse d'un « milieu de culture », ou site métastatique potentiel à distance, comme étant un environnement souvent non permissif. Chez l'Homme aussi, des cellules tumorales circulantes ont été identifiées dans le sang des patients atteints de cancer localisés sans que tous ces malades ne développent des métastases. Certains acteurs cellulaires permettent vraisemblablement la possibilité d'interaction entre une cellule cancéreuse et le tissu d'accueil à distance : par exemple, interaction RANKL-RANK ou CXCR4-SDF-1 (fig. 2) qui permettent précocement l'adhésion de cellules cancéreuses (sein ou prostate) dans la moelle osseuse et leur survie. Tandis que les

mécanismes de métastases osseuses et pulmonaires ont été largement étudiés et partiellement compris, peu d'études ont concerné le mécanisme des métastases hépatiques et cérébrales.

Chez les patients présentant une maladie avancée, métastatique, les cellules cancéreuses d'origine mammaire ayant une capacité d'entrée dans la circulation vasculaire peuvent efficacement ressortir au niveau d'un organe spécifique à distance et pénétrer de nouveau dans la circulation pour répéter le processus. L'infiltration tumorale par ses propres cellules circulantes progénitrices est une hypothèse du mécanisme ultérieur d'expansion rapide de la croissance de la tumeur primaire [9]. Cette hypothèse expliquerait la corrélation observée entre une rechute métastatique et la taille tumorale.

---

### **Biologie moléculaire et hétérogénéité des résultats cliniques des traitements : vers un traitement « à la carte »**

La caractérisation des tumeurs repose sur des données morphologiques obtenues grâce à l'histologie standard. La caractérisation de certaines protéines exprimées par les cellules tumorales a permis d'améliorer la classification histologique des tumeurs (par exemple pour les adénocarcinomes d'origine indéterminée, l'expression de la cytokératine 7 qui oriente vers une origine du haut appareil digestif et l'expression de la cytokératine 20 orientant vers une origine colorectale) mais aussi d'apporter des informations importantes pour le traitement (expression HER-2 ou des récepteurs hormonaux pour les cancers mammaires).

Plus récemment encore, la caractérisation moléculaire des tumeurs a permis des progrès dans leur classification. L'analyse génomique (étude de l'ADN tumoral) et transcriptomique (étude de l'ARNm tumoral) apportent une valeur complémentaire à l'histologie plus « traditionnelle ». Pour la génomique, ces informations permettent de mettre en évidence différents degrés de variation au sein d'une même entité histologique et ainsi d'affiner la classification des tumeurs, leur pronostic et de sélectionner des traitements plus appropriés (par exemple la détermination du nombre copie du gène *HER2* par FISH (*Fluorogenic In Situ Hybridization*) ou CISH (*Chromogenic In Situ Hybridization*) qui permet de prédire la sensibilité aux inhibiteurs HER2) ; pour le cancer du côlon et du rectum, la recherche de mutation sur les gènes *K-RAS* et *B-RAF* dans les cellules tumorales permet de prédire la résistance aux anticorps anti-EGFR qui agissent notamment en inhibant la voie MAPK impliquant *K-RAS* et *B-RAF*. L'analyse du profil d'expression transcriptomique des hépatocarcinomes a permis de mettre en évidence une signature moléculaire permettant de prédire le potentiel métastatique de ces tumeurs et donc d'aider à la prise en charge de la maladie [10]. Des résultats similaires, à partir d'autres modèles tumoraux ne semblant pas répondre à la théorie de Halsted, ont été obtenus et devraient nous permettre de savoir si un « programme » métastatique a été mis en place par la tumeur afin de mieux identifier les patients porteurs de tumeurs prémétastatiques. Dans le cas des tumeurs mammaires, des signatures moléculaires en transcriptomique ont été reconnues également afin de permettre d'identifier les patientes ayant un haut risque de rechute locale et les patientes ayant un risque de rechute métastatique [11, 12]. Des essais

cliniques cherchent à évaluer si ces signatures peuvent être utilisées en pratique courante et si elles sont plus efficaces que les techniques histologiques standards pour déterminer les patients nécessitant des traitements adjuvants. L'effet des traitements locaux dans ces différents sous-groupes de patients devra être étudié dans le futur afin de mieux définir la place de chacun des traitements. Deux leçons sont à tirer des études sur les classifications moléculaires des cancers : l'incroyable hétérogénéité biologique des cancers humains et la relation intime mise en évidence entre cette variation biologique et les résultats des essais cliniques. Notre réalité actuelle est de toujours mieux affiner le profil biologique des tumeurs humaines afin de mieux « personnaliser » le traitement local et à distance. En principe, chaque signature moléculaire, chaque gène conférant un potentiel métastatique à une tumeur primitive, sont autant de cibles potentielles pour proposer une thérapie ciblée [13]. Une approche considérant les différentes théories évoquées en permettant la combinaison d'un traitement local avec un traitement préventif du risque métastatique (ou avec combinaison de traitements visant à cibler les différentes étapes du processus métastatique) devrait être testée dans différents essais cliniques (fig. 1).

---

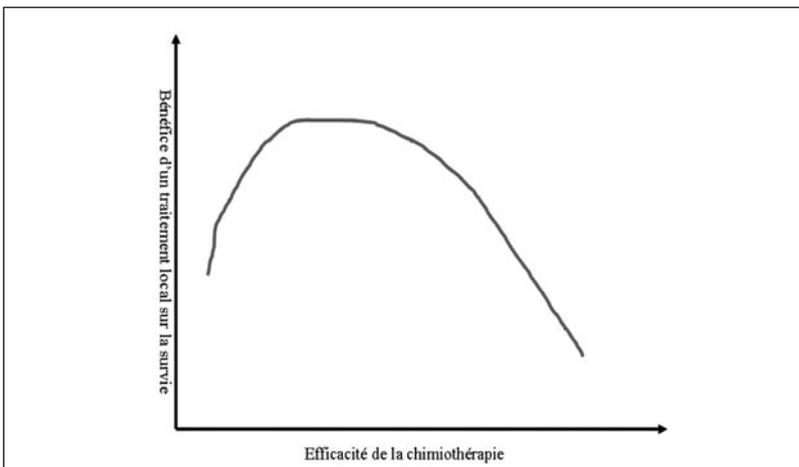
### **Des théories de Halsted et Fisher aux résultats des essais cliniques de phase III, pour mieux comprendre l'impact d'un traitement local sur la survie globale (exemples des cancers du sein et du poumon)**

Selon l'hypothèse de Fisher *et al.* dans laquelle les tumeurs primitives mammaires peuvent être séparées en deux groupes, celles ayant la capacité de métastaser et celles ne possédant pas cette possibilité, le traitement local ne devrait pas avoir d'effet sur la survie globale des patientes puisque la survie est principalement fonction de l'extension de la maladie à distance. Par ailleurs, le bénéfice potentiel de la radiothérapie sur la survie spécifique était gommé par une radiothérapie (cobaltothérapie) non optimale, entraînant surmortalité cardiaque [14, 15]. Dans ce contexte, les traitements de chimiothérapie permettaient d'obtenir une amélioration substantielle de la survie globale des patientes avec une tumeur mammaire localisée [16]. Ainsi, pendant ces trente dernières années, l'importance de la prévention d'une rechute locale était prise en compte après le risque métastatique, car une rechute locale pouvait permettre un nouveau traitement locorégional sans risquer le développement d'une maladie métastatique. Enfin les résultats des principaux essais cliniques randomisés du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP, B04 et B06) n'avaient pas permis de démontrer une amélioration de la survie globale quand l'extension du geste chirurgical ou l'addition d'une radiothérapie était réalisée [17, 18]. Cet ensemble de résultats a largement été interprété à la faveur de la théorie du cancer du sein primitif comme étant une maladie « systémique ». Néanmoins, aux États-Unis, la réduction entre 1990 et 2003 du nombre de décès par cancer grâce aux programmes organisés de dépistage par mammographie (-24 %) indiquait que le moment du diagnostic de la tumeur primitive influençait le développement de métastases, allant à l'encontre de la théorie de Fisher *et al.* [19]. Enfin, de nombreux essais randomisés ont largement démontré un lien entre le contrôle local et la survie globale des patientes

présentant un cancer du sein traité par mastectomie et chimiothérapie adjuvante, quand une radiothérapie locorégionale « moderne » était réalisée ou non, sans compromettre la fonction cardiaque [20-23]. Les résultats d'une méta-analyse portant sur 78 essais randomisés allaient dans le même sens confirmant que le risque de décès par cancer augmentait parallèlement avec le risque de rechute locale [24]. L'effet du traitement local sur la survie globale doit être considéré dans le contexte de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie adjuvantes administrées dans certains essais. Ces traitements réduisent respectivement le risque de rechute locale de 37 % (chez les femmes de moins de 50 ans) pour la chimiothérapie et 50 % pour l'hormonothérapie, mais la réduction la plus importante est obtenue quand ces traitements sont combinés à une radiothérapie, confirmant certainement la coexistence des théories de Halsted et Fisher sous la forme d'un troisième modèle, mixte [16].

Les thérapies systémiques actuelles sont principalement dirigées vers l'envahissement micrométastatique. Si des thérapies systémiques étaient développées afin d'éradiquer une maladie tumorale cliniquement évidente, alors l'influence des traitements locaux sur la mortalité serait probablement réduite. Une hypothèse a été émise sur la relation parabolique entre le bénéfice d'un traitement local sur la survie et l'efficacité d'un traitement systémique (fig. 3). Cette hypothèse considère ainsi que le bénéfice du traitement local sur la survie augmente avec l'effet croissant des thérapies systémiques, mais jusqu'à un certain seuil au-delà duquel ce bénéfice décroît face à celui de la chimiothérapie.

Un autre modèle tumoral devrait être discuté pour considérer l'impact du traitement local sur la survie globale : le cancer du poumon. Une méta-analyse a montré une diminution du risque de rechute locale chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules opéré, quand une radiothérapie postopératoire était réalisée mais avec un effet délétère sur la survie globale [25]. Aucun sous-groupe de patients n'a pu être identifié comme pouvant bénéficier de la radiothérapie sans compromettre sa survie globale. Il est intéressant de noter que l'effet délétère du traitement par radiothérapie n'était pas observé pour des



**Fig. 3** – Courbe hypothétique expliquant le bénéfice du contrôle local d'une tumeur sur la survie en fonction de l'efficacité croissante de la chimiothérapie.

tumeurs de stade III (envahissement ganglionnaire médiastinal) où les volumes d'irradiation sont habituellement les plus larges. Cet effet pourrait être expliqué par une augmentation de la survie spécifique chez des patients présentant une tumeur avancée, qui effacerait l'effet délétère du traitement. Ainsi, pour des tumeurs à un stade précoce (stades I et II), la morbidité pourrait être plus importante que l'effet bénéfique du traitement [26].

Cet effet délétère n'est sans doute plus réel, actuellement grâce aux avancées technologiques de la radiothérapie, qui permettent de diminuer les volumes d'irradiation, et donc de mieux protéger les tissus sains (gating respiratoire, stéréotaxie, radiothérapie guidée par l'image). Par similitude avec le cancer du sein, les auteurs de la méta-analyse PORT avaient conclu à un effet de la chimiothérapie adjuvante supérieur à la radiothérapie postopératoire. Cependant, ces deux traitements ne doivent pas entrer en compétition, mais probablement comme deux modalités synergiques de traitement qui prennent en compte l'évolution d'une tumeur sous différents aspects. Les manœuvres visant à réduire la charge tumorale au niveau local et régional, telles que la radiothérapie, devraient pouvoir accroître la capacité d'un traitement systémique à augmenter la survie (étant admis que la charge tumorale sur le site locorégional de la tumeur primitive est plus importante que l'extension systémique).

Un traitement locorégional ne peut avoir un impact sur la survie que si la maladie microscopique métastatique est contrôlée. Ce synergisme est représenté par la figure 1. Cette complémentarité des deux traitements (chimiothérapie et radiothérapie) est ainsi devenue un standard indissociable dans certains modèles tumoraux tels la maladie de Hodgkin [27] ou le neuroblastome [28, 29].

Le contrôle de la maladie systémique par une chimiothérapie et la connaissance de l'histoire naturelle des cancers du poumon non à petites cellules a fait suggérer qu'un traitement local (irradiation prophylactique encéphalique) du site préférentiel de dissémination systémique (cerveau) pourrait réduire l'incidence de métastases symptomatiques et peut-être modifier « l'histoire » métastatique de cette maladie. Pour des tumeurs localement avancées, répondant à une chimiothérapie, non évolutives après traitement mais n'étant probablement pas considérées comme étant en rémission, cette même irradiation permet d'améliorer significativement la survie globale des patients porteurs de cancer pulmonaire à petites cellules [30]. Cette approche, unique en cancérologie, démontre qu'un traitement local en dehors de la maladie locorégionale permettrait de contrôler des sites à plus haut risque de métastaser, de la même manière qu'un traitement systémique.

---

### Contrôle local et oligométastases

Une maladie oligométastatique (quelques métastases) peut ne pas être associée à une maladie infraclinique permettant ainsi à certains patients de bénéficier d'une stratégie thérapeutique à visée curative [31]. La chirurgie limitée (métastectomies ou segmentectomies) comme la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peuvent être proposées pour des lésions pulmonaires, hépatiques ou même cérébrales, si elles restent en faible nombre et autorisent une réserve fonctionnelle de tissu sain. La résection complète de métastases pulmonaires de sarcomes des tissus

mous, d'ostéosarcomes et de tumeurs rénales peut être curative, même quand elles sont multiples [32]. Les métastases hépatiques réséquées de cancers colorectaux permettent d'obtenir des taux de survie à 5 et 10 ans autour de 30-40 % et 25 % respectivement [33-35]. Les premiers résultats de multiples séries de phase I et II, convergents et encourageants, de la radiothérapie stéréotaxique extracrânienne permettent d'obtenir des taux de contrôle local compris entre 70 % et 100 % à deux ans en présence de métastases pulmonaires ou hépatiques quel que soit le cancer primitif [36, 37]. Mais la survie à cinq ans diminue avec le nombre de métastases et le nombre de traitements locaux administrés, témoignant d'une dissémination occulte progressive.

---

## Conclusion

L'impact du contrôle locorégional sur la survie a été démontré dans plusieurs études contrôlées récentes. L'importance et la qualité des traitements locorégionaux dits « agressifs » doivent imposer un contrôle qualité strict car l'expérience clinique a montré que l'application non optimale d'une des composantes pouvait être délétère par le biais d'une surmortalité toxique. La guérison correspond à un état biologique, cliniquement non détectable. Il s'agit donc d'une notion relative et rétrospective, dont la réalité est d'autant plus probable que le délai de suivi est long.

Les théories de Halsted et Fisher ne sont pas contradictoires. Bien qu'elles soient anciennes et restrictives, leur valeur a été respectivement prouvée dans de nombreux travaux aussi bien en recherche fondamentale qu'en recherche clinique. La biologie moléculaire devrait permettre, dans le futur, l'identification de sous-groupes de patients susceptibles de présenter une évolution locale ou à distance. Des traitements systémiques, dont font partie les nouvelles thérapies ciblées, visant à inhiber le mécanisme métastatique, pourraient permettre d'espérer une meilleure survie sans augmenter l'arsenal thérapeutique, mais en permettant un traitement « à la carte » des tumeurs. Ces nouvelles approches nécessitent leur validation par de larges essais cliniques randomisés qui permettront d'établir la place de ces différents traitements pour chaque sous-groupe de patients. Cependant, les essais cliniques portant sur les agents antimétastatiques rencontrent de nombreux obstacles et nécessitent d'inclure de nombreux patients pour répondre à la question de leur impact sur les rechutes métastatiques. Cette approche pourrait modifier significativement les standards thérapeutiques établis historiquement d'après les stades cliniques de l'UICC [38].

## Références

1. van der Schueren E, Kesteloot K, Cleemput I (2000) Federation of European Cancer Societies. Full report. Economic evaluation in cancer care: questions and answers on how to alleviate conflicts between rising needs and expectations and tightening budgets. Eur J Cancer 36: 13-36

2. Halsted WS (1907) I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 46: 1-19
3. Fisher B (1977) Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 40(1 Suppl): 574-87
4. Fisher B (1980) Laboratory and clinical research in breast cancer--a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 40: 3863-74
5. Daly-Schveitzer N (2008) *Cancérologie clinique*. Paris: Elsevier Masson
6. de Bock GH, Putter H, Bonnema J *et al.* (2009) The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model. *Breast Cancer Res Treat* 117: 401-8
7. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC (2002) Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2: 563-72
8. Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE *et al.* (1998) Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol* 153: 865-73
9. Norton L, Massague J (2006) Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med* 12: 875-8
10. Ye QH, Qin LX, Forgues M *et al.* (2003) Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 9: 416-23
11. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ *et al.* (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1999-2009
12. Paik S, Shak S, Tang G *et al.* (2004) A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351: 2817-26
13. Chiang AC, Massague J (2008) Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 359: 2814-23
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(1995) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med* 333: 1444-55
15. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J *et al.* (1994) Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12: 447-53
16. Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717
17. Fisher B, Jeong JH, Anderson S *et al.* (2002) Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347: 567-75
18. Fisher B, Anderson S, Bryant J *et al.* (2002) 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* 347: 1233-41
19. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006)

20. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J *et al.* (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337: 949-55
21. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ *et al.* (2005) Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97: 116-26
22. Nielsen HM, Overgaard M, Grau CJ *et al.* (2006) Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 79: 147-55
23. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J *et al.* (1999) Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 353: 1641-8
24. Clarke M, Collins R, Darby S *et al.* (2005) Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-106
25. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352: 257-63
26. Marks LB, Prosnitz LR (2000) Postoperative radiotherapy for lung cancer: the breast cancer story all over again. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 625-7
27. Rosenberg SA, Kaplan HS (1985) The evolution and summary results of the Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 5-22
28. Pole JG, Casper J, Elfenbein J *et al.* (1991) High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 9: 152-8
29. Castleberry RP, Smith EI, Cantor A *et al.* (1991) Surgico-pathologic staging of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 9: 189
30. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G *et al.* (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357: 664-72
31. Hellman S, Weichselbaum RR (1995) Oligometastases. *J Clin Oncol* 13: 8-10
32. Kern PA, Pass HI, Roth JA (1987) Surgical treatment of pulmonary metastases. In: Rosenberg SA (ed) *Surgical treatment of metastatic cancer*, JB Lippincott, Philadelphia, p 69-100
33. Fong Y, Salo J (1999) Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 26: 514-23
34. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G *et al.* (2000) Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 231: 487-99

35. Moertel CG (1994) Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 330: 1136-42
36. Slotman BJ, Solberg TD, Verellen D (2006) Extracranial stereotactic radiotherapy and radiosurgery. Taylor & Francis, New York
37. Kavanagh BD, Timmerman RD (2005) Stereotactic body radiation therapy. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
38. Sobin LH, Wittekind C (2002) TNM Classification of malignant tumours, John Wiley & Sons, Hoboken

M. S. Aapro

En Europe et en Amérique du Nord, les patients porteurs d'un cancer du sein sont âgés de plus de 65 ans dans 30 % à plus de 50 % des cas. Dans d'autres régions, comme l'Afrique ou l'Asie du Sud-Est, la population est dans l'ensemble plus jeune et les données épidémiologiques sont fragmentaires, mais la tendance au vieillissement de la population est généralisée (fig. 1). L'incidence du cancer est moindre dans l'ensemble des pays en voie de développement, surtout dans les campagnes, alors que l'incidence augmente dans les populations des villes, se rapprochant peu à peu des taux européens. Et, bien que très nombreux, ces patients âgés ont été souvent exclus des études cliniques jusqu'à récemment. De nombreuses mauvaises raisons sont avancées pour expliquer cette situation, alors que nous savons qu'une personne « moyenne » âgée de 70 ans a une espérance de vie de 15 ans et devrait donc pouvoir bénéficier de tous les traitements disponibles. À situation biologique tumorale égale, les patients âgés ont en effet le même pronostic que les plus jeunes [1], et la controverse sur l'utilité d'un traitement adjuvant est essentiellement liée aux comorbidités qui vont en diminuer ou annihiler l'effet positif [2].

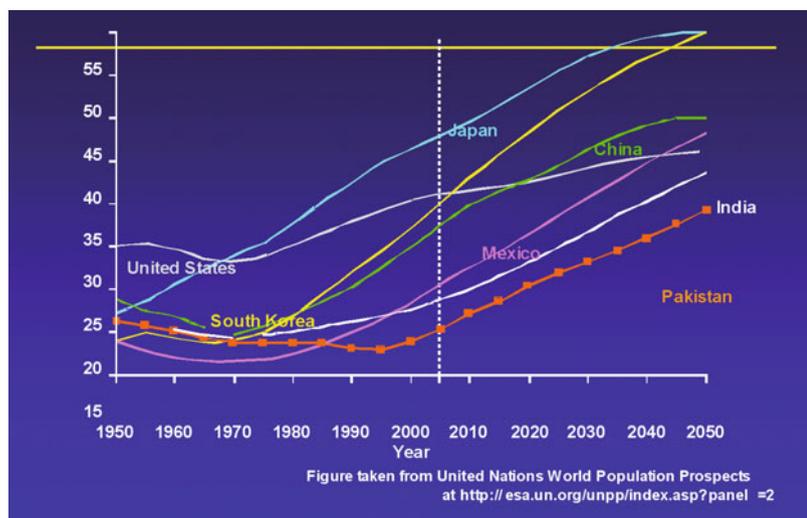


Fig. 1 – Tendence au vieillissement de la population.

## Détection précoce

C'est un sujet fréquemment discuté. Dans ce cadre, il n'existe pas de directives prenant en compte les spécificités de la personne âgée, chez laquelle une comorbidité présentant tous les risques d'entraîner un décès peut rendre futile la détection précoce d'un cancer. Dans de nombreux pays, l'âge limite pour les campagnes nationales de détection précoce du cancer du sein par mammographie est de 70 ans. Il existe cependant un nombre important de données indiquant que cette limite devrait être repoussée au moins à l'âge de 75 ans [3]. Au-delà, la mortalité naturelle des patientes et la tendance des tumeurs à être plus fréquemment moins agressives biologiquement diminuent probablement les bénéfices que l'on peut espérer d'une détection précoce. Comme il est peu probable que des études prospectives de détection précoce puissent être conduites dans la population de 75 ans ou plus, les autorités devront adopter des attitudes pragmatiques et probablement tenir compte de l'état de santé général des personnes de 75 ans ou plus pour justifier ou non le remboursement d'un examen de détection précoce.

## Comorbidité : un élément compliquant l'approche chez la personne âgée

Une raison probable de non-participation des personnes âgées aux programmes de détection précoce et aux études cliniques est l'augmentation des maladies non cancéreuses concomitantes au cancer dans cette tranche d'âge avancé. Il a été bien documenté que, alors que le nombre de patients qui souffrent d'un cancer augmente avec l'âge, le nombre de ceux qui en décèdent diminue alors que l'âge avance, puisque les patients vont décéder d'une autre maladie [4]. Il existe, pour mesurer l'impact de cette comorbidité, de nombreuses méthodes qui ont été bien définies et validées (Charlson, Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics CIRS-G) et mises en corrélation avec la mortalité, la durée de l'hospitalisation et l'invalidité dans de nombreuses études de populations. L'échelle de Charlson se concentre sur une courte liste de maladies sélectionnées et a l'avantage de la simplicité. Elle est basée sur la mortalité à un an chez des patients admis dans le service général d'un hôpital de référence. L'échelle CIRS-G est beaucoup plus complète et permet d'attribuer une importance relative aux différentes comorbidités rencontrées chez le sujet examiné. La structure du CIRS-G ressemble à celle des échelles de toxicité de l'OMS, échelle bien connue des radio-oncologues et des oncologues médicaux.

Cette échelle comprend une évaluation des comorbidités à risque de mortalité et de celles qui n'engendrent pas de mortalité mais affectent potentiellement les conditions de vie du malade. Le CIRS-G classe les comorbidités en 14 systèmes d'organes et donne un degré d'importance à chaque condition entre l'absence de problème (degré 0) et une condition mettant la vie du patient en danger (degré 4). Les scores obtenus peuvent être résumés de différentes manières qui toutes conduisent à un résultat semblable. L'évaluation gériatrique complète de la personne âgée – appelée en anglais *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) – combine ce type d'échelle avec d'autres instruments d'évaluation générale.

Il a été démontré que, dans le cadre oncologique, cette évaluation complète apportait un plus par rapport à la simple évaluation d'un indice de performance selon ECOG. Les chercheurs qui ont rapporté cette donnée ont étudié 363 patients âgés (195 hommes et 168 femmes, âge médian 72 ans) atteints de tumeurs solides (271) ou hématologiques (92). En plus de l'indice de performance, la performance physique de ces patients a été évaluée par l'appréciation codifiée des activités de la vie quotidienne (AVQ ; ADL) et des activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ ; IADL). Dans cette étude, les comorbidités ont été catégorisées selon l'indice de Satariano. Une analyse multivariée a montré que les patients cancéreux âgés ayant un indice de dépendance augmenté selon AVQ (ADL) ou AIVQ (IADL) présentaient un risque double d'avoir un indice de Satariano augmenté par rapport aux patients indépendants. L'évaluation gériatrique complète était fortement associée à l'indice de performance, avec un risque multiplié par 5 d'avoir un indice de performance de 2 ou 3 chez les patients dépendants selon l'évaluation AVQ (ADL) et AIVQ (IADL) (tableaux I et II) [5]. L'utilisation d'une approche aussi complète reste cependant limitée à des centres spécialisés et il est nécessaire d'essayer de simplifier l'évaluation gériatrique complète. La Société internationale d'oncologie gériatrique (SIOG) a de ce fait mis en place un groupe de travail pour évaluer ce type d'approche chez le patient cancéreux. Ce groupe a mis en évidence l'importance du taux d'albumine sanguine, de la clairance calculée à la créatinine et du taux d'hémoglobine dans l'évaluation du malade, mais n'a pas pu retenir un degré d'importance relatif de ces différents éléments, qui doivent tous être pris en compte. Le groupe de travail indique qu'une évaluation gériatrique complète permet, par une approche plus simple, de mettre en évidence des problèmes jusqu'alors inconnus chez les patients, avec le potentiel d'améliorer leur pronostic à moyen terme et de réduire leur durée d'hospitalisation. Un certain nombre de données suggéreraient une amélioration de la survie des malades grâce à l'utilisation de cette approche complète, et même un rapport coût/bénéfice favorable à l'utilisation de ces instruments. Dans le domaine cancérologique, l'utilisation de l'évaluation gériatrique complète est encore mal définie et nécessite des études ultérieures. Les approches simplifiées ont été testées dans des situations d'urgence ou dans des services d'admission hospitaliers, mais leur utilisation est encore mal définie, raison pour laquelle le groupe de travail de la SIOG n'a pas pu recommander un instrument simplifié par rapport à un autre [6]. De tels instruments sont en voie de validation, et il importe de citer le travail ONCODAGE, mené sous l'égide de l'Institut national du cancer par le docteur Pierre Soubeyran.

L'évaluation de la personne âgée demande l'emploi de divers instruments, brièvement exposés ici, et discutés en détail dans un autre ouvrage [7].

**Tableau 1** – Grille ADL [7].

| Grille ADL          |                                                                                            | 1 <sup>re</sup> évaluation | 2 <sup>e</sup> évaluation | 3 <sup>e</sup> évaluation |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                     |                                                                                            | Date :                     | Date :                    | Date :                    |
|                     |                                                                                            | Score :                    | Score :                   | Score :                   |
| Hygiène corporelle  | Autonomie                                                                                  | 1                          | 1                         | 1                         |
|                     | Aide partielle                                                                             | 1/2                        | 1/2                       | 1/2                       |
|                     | Dépendant                                                                                  | 0                          | 0                         | 0                         |
| Habillage           | Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage                                       | 1                          | 1                         | 1                         |
|                     | Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais a besoin d'aide pour se chausser | 1/2                        | 1/2                       | 1/2                       |
|                     | Dépendant                                                                                  | 0                          | 0                         | 0                         |
| Aller aux toilettes | Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller, se rhabiller ensuite                   | 1                          | 1                         | 1                         |
|                     | Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller                | 1/2                        | 1/2                       | 1/2                       |
|                     | Ne peut aller seul aux toilettes                                                           | 0                          | 0                         | 0                         |
| Locomotion          | Autonomie                                                                                  | 1                          | 1                         | 1                         |
|                     | A besoin d'aide                                                                            | 1/2                        | 1/2                       | 1/2                       |
|                     | Grabataire                                                                                 | 0                          | 0                         | 0                         |
| Contenance          | Continent                                                                                  | 1                          | 1                         | 1                         |
|                     | Incontinence occasionnelle                                                                 | 1/2                        | 1/2                       | 1/2                       |
|                     | Incontinent                                                                                | 0                          | 0                         | 0                         |
| Repas               | Mange seul                                                                                 | 1                          | 1                         | 1                         |
|                     | Aidé pour couper la viande ou peler les fruits                                             | 1/2                        | 1/2                       | 1/2                       |
|                     | Dépendant                                                                                  | 0                          | 0                         | 0                         |

**Tableau II** – Grille IADL [7].**Activités courantes****1 Aptitude à utiliser le téléphone**

- 1 Se sert normalement du téléphone
- 1 Compose quelques numéros très connus
- 1 Répond mais ne l'utilise pas spontanément
- 0 N'utilise pas du tout le téléphone

**2 Les courses**

- 1 Fait les courses normalement
- 0 Fait quelques courses normalement (moins de 3 achats)
- 0 Doit être accompagné pour faire des courses
- 0 Complètement incapable de faire des courses

**3 Préparation des aliments**

- Non applicable
- 1 Prévoit, prépare et sert normalement les repas
- 0 Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis
- 0 Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de manière plus ou moins adéquate
- 0 Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir

**4 Entretien ménager**

- Non applicable : n'a jamais eu d'activité ménagère
- 1 Entretien sa maison seul ou avec une aide occasionnelle
- 1 Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits
- 1 Effectue quelques tâches quotidiennes mais ne peut maintenir un état de propreté normal
- 1 A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménager
- 0 Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit

**5 Blanchisserie**

- Non applicable : n'a jamais utilisé de blanchisserie
- 1 Effectue totalement sa blanchisserie personnelle
- 1 Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas
- 0 Toute la blanchisserie doit être confiée à d'autres

**6 Moyens de transport**

- 1 Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture
- 1 Organise ses déplacements en taxi mais n'utilise aucun transport public
- 1 Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné
- 0 Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un

**7 Responsabilité à l'égard de son traitement**

- 1 Est responsable de la prise correcte de ses médicaments
- 0 Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance
- 0 Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées

**8 Aptitude à manipuler l'argent**

- Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent
- 1 Gère ses finances de façon autonome, recueille, ordonne ses revenus
- 1 Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants
- 0 Incapable de manipuler l'argent

---

## Équilibre et mobilité

Les troubles de l'équilibre et les chutes sont fréquents chez le sujet âgé. Plusieurs tests peuvent être utilisés pour évaluer cet aspect important de la capacité d'autonomie du patient. Citons le test « minuté » « *Get Up and Go* » qui peut être pratiqué facilement par le médecin à sa consultation. Le patient est installé dans un fauteuil avec accoudoirs. On lui demande de se lever, de traverser la pièce (3 m), de faire demi-tour, de revenir s'asseoir dans le fauteuil, en moins de 20 secondes. Le risque de chute est coté de 0 (aucun risque) à 5 (risque majeur). Un score supérieur à 3 ou un temps de réalisation supérieur à 20 secondes témoigne d'un risque de chute évident [8]. Un autre test simple est l'appui monopodal tenu pendant plus de 5 secondes, pieds nus sur un sol dur, en faveur d'un excellent équilibre [9].

---

## État nutritionnel

Le Mini Nutritional Assessment (MNA) est un test comportant 30 items, fondé sur l'association de paramètres anthropométriques (index de masse corporelle, circonférence brachiale, circonférence du mollet, perte de poids récente), d'une évaluation globale (autonomie, motricité, fonctions cognitives, maladie aiguë, escarres), de paramètres diététiques (habitudes alimentaires et boissons, anorexie) et d'une évaluation subjective de la santé. La réalisation du test demande de cinq à quinze minutes [10].

---

## Fonction cognitive

Le Mini Mental Status de Folstein (MMS) est un test d'évaluation des fonctions cognitives comportant 30 items qui renseigne sur l'orientation temporo-spatiale, la mémoire, l'attention et les capacités constructives [11]. Le score est influencé par le niveau socioculturel, notamment le nombre d'années d'études effectuées, et par l'âge. Un score inférieur à 24/30 doit entraîner une évaluation par un gériatre.

---

## Dépression

Le Geriatric Depression Scale (GDS) a été bien validé dans une population de sujets âgés et a l'avantage de ne pas comporter de questions portant sur des symptômes physiques qui, chez les sujets âgés, peuvent être en rapport avec de réelles pathologies organiques. Chez les sujets ambulatoires, un score supérieur à 6/15 offre une sensibilité de 92 % et une spécificité de 81 % [12].

---

## Situation socioéconomique

Il importe aussi d'effectuer une évaluation sociale pour connaître la composition et la disponibilité de l'entourage. L'appréciation de la couverture d'assurance et, selon les pays, des revenus, peut être délicate, mais souvent essentielle.

---

## Physiologie du vieillissement

Avec l'âge (mais dès l'adolescence), de nombreuses fonctions corporelles commencent à s'altérer. Cette détérioration progressive a été bien documentée, mais son effet sur la personne en bonne santé est habituellement minime jusqu'à un âge très avancé. Diverses études ont montré que les sujets âgés qui sont suivis de façon soigneuse pour toute pathologie qui pourrait modifier ces fonctions ont moins d'altérations que ce qui a été classiquement observé [13]. Toutefois, une excellente condition générale apparente peut masquer certaines altérations fonctionnelles organiques progressives. Toute maladie ou tout stress peut altérer de façon dramatique le délicat équilibre qui existe entre les réserves fonctionnelles et le fonctionnement physiologique normal. Certaines modifications méritent d'être soulignées dans la discussion sur l'usage des agents chimiothérapeutiques : les modifications rénales et hépatiques, mais aussi les modifications de la masse corporelle et des réserves médullaires [14].

## Fonction rénale

La filtration glomérulaire décroît avec l'âge et plusieurs agents cytotoxiques sont dépendants de cette fonction. Le dosage de la créatinine sérique n'est pas un bon moyen d'évaluer cette perte de fonction car, avec l'âge, la majorité des sujets présentent une diminution de la masse corporelle conduisant à une décroissance de la production de créatinine et à des taux sériques faussement normaux de créatinine. Une telle décroissance n'est cependant pas toujours observée et le calcul de la clairance de la créatinine devrait être toujours réalisé pour chaque patient en utilisant, par exemple, la formule de Cockcroft et de Gault qui est plus fiable dans cette population qu'une évaluation fondée sur la récolte urinaire standard sur 24 heures. Notons que cette formule a des limites [15] et qu'une formule plus simple appelée aMDRD a été récemment recommandée [16]. Citons dans ce contexte l'étude sur l'insuffisance rénale et les médicaments anticancéreux (IRMA) qui a montré une haute prévalence d'anomalies de la fonction rénale chez 4 684 patients atteints de tumeurs solides. Cinquante à 60 pour cent des patients avaient une limitation de la fonction rénale (clairance de moins de 90 mL/min) et 80 % recevaient des médicaments dont le dosage demande une adaptation à la fonction rénale ou qui sont potentiellement néphrotoxiques. L'analyse de la cohorte de 1 553 patients âgés de 65 ans ou plus a montré que près de 20 % des patients

avaient une insuffisance rénale (clairance de moins de 60 mL/min) [17]. Les implications de ces changements de la clairance de la créatinine seront discutées plus loin.

### Fonction hépatique

La fonction hépatique est modifiée de plusieurs façons par le vieillissement : décroissance du flux sanguin, décroissance de la production d'albumine et décroissance de la fonction du cytochrome p450 [18]. Une décroissance du flux sanguin hépatique résulte en une baisse de la clairance hépatique pour les médicaments à extraction hépatique. Les médicaments qui ont un ratio d'extraction plus bas seront plus affectés par les variations de la liaison protéinique, et leur métabolisme hépatique peut augmenter de façon dramatique secondairement à des changements mineurs de la fraction liée aux protéines. La balance entre ces deux éléments conduit à un relatif équilibre et peut ne pas avoir une implication majeure dans l'utilisation de ces agents cytotoxiques. Plus importante est la modification du métabolisme hépatique qui se distingue en réactions de phases I et II. Les réactions de phase I impliquent un métabolisme des médicaments au travers d'une hydroxylation, d'une déalkylation, et d'une réduction impliquant essentiellement les isoenzymes du cytochrome p450. Les réactions de phase II incluent la conjugaison (glucuronidation, sulfatation), acétylation et méthylation. Les réactions de phase I sont probablement modifiées avec l'âge, bien que ce fait soit controversé [19, 20], alors que les réactions de phase II ne le sont pas. Toutefois, comme les sujets âgés reçoivent souvent plusieurs médicaments de façon concomitante, cette polymédication peut conduire à des modifications de la fonction du cytochrome p450 aux implications cliniques potentielles. L'induction du cytochrome p450 par le phénobarbital et les stéroïdes sexuels, et son inhibition par la cimétidine en sont des exemples classiques. La modification des réactions de phase I peut affecter de façon imprévisible les agents cytotoxiques tels que les oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide) qui sont activés, puis désactivés par ce mécanisme.

### Distribution et absorption

Les modifications de la masse corporelle chez le sujet âgé sont caractérisées par un accroissement de la masse graisseuse de 15 à 30 % du poids corporel et par une décroissance de l'eau intracellulaire [20]. Cette modification implique pour les médicaments plus hydrophiles un volume de distribution plus petit et un pic de concentration plasmatique plus élevé (cause possible d'une toxicité cardiaque aux anthracyclines). Les médicaments lipophiles, à l'inverse, ont un volume de distribution accru, un taux de concentration plasmatique plus faible et sans doute une demi-vie terminale allongée. Les conséquences cliniques de ces modifications sont cependant peu claires, car elles peuvent être contrebalancées en partie par la relative hypoalbuminémie du sujet âgé qui, à son tour, accroît l'extraction hépatique. Certains agents cytotoxiques tels que l'étoposide ou les taxoïdes sont fortement liés aux protéines et peuvent être déplacés par une utilisation concomitante de

salicylés ou de probénicidé résultant en concentration plus élevée de médicaments libres. Il doit être souligné que les données concernant les modifications d'absorption médicamenteuse après une administration orale chez le sujet âgé sont contradictoires et que la diminution de la sécrétion gastrique acide, souvent citée comme fréquemment observée, est probablement faible chez les patients sans comorbidité [18]. Toutefois, la gastrite atrophique est un état fréquemment rencontré chez le sujet âgé de plus de 80 ans et peut conduire à une diminution de l'absorption des folates, de l'étoposide et de plusieurs autres agents administrés oralement [21, 22]. Ce dernier élément est encore très mal étudié dans le cadre des nouveaux médicaments « ciblés » employés par voie orale, dont la variabilité de disponibilité peut être impressionnante (par exemple en cas de prise simultanée de nourriture, l'aire sous la courbe de l'erlotinib est accrue de 34-109 %).

### Réserves médullaires

De nombreux agents cytotoxiques sont myélotoxiques et une myélotoxicité imprévisible peut être observée chez les sujets âgés, même lorsque les doses sont ajustées en fonction des différences pharmacocinétiques attendues. Ces observations sont fréquentes chez le sujet fragile (dénutri) [23], mais peuvent aussi être dues à un syndrome myélodysplasique méconnu.

### Neurotoxicité

De nombreux agents cytotoxiques (vincalcaloïdes et épipodophyllotoxines, taxoïdes, dérivés du platine) sont neurotoxiques. Les personnes âgées sont particulièrement à risque de handicap du fait d'une perte de la sensibilité périphérique, et de l'ototoxicité qui peut conduire à une hypoacousie clinique [24]. Différents moyens de prévention de cette neurotoxicité ont été suggérés, tels que l'utilisation de l'acide glutamique contre la toxicité induite par la vincristine [25]. Toutefois, cette notion n'apparaît pas idéale au vu de la possible toxicité des glutamates [26]. L'emploi du glutathion, discuté plus loin, a été bien documenté comme pouvant diminuer la toxicité neurologique des dérivés du platine, mais le produit n'est disponible commercialement que dans de rares pays européens [27]. Les sujets âgés sont aussi plus à même de développer une toxicité neurologique centrale, fait de première importance lorsque l'on doit utiliser la fludarabine [28].

### Diminution de la fonction cardiaque

La personne âgée souffre souvent de problèmes cardiaques, et l'emploi de médicaments pouvant diminuer la contractilité cardiaque (anthracyclines non liposomales et trastuzumab principalement, mais pas exclusivement) demande une attention particulière. Les patients les plus à risque sont les diabétiques, les hypertendus et bien entendu ceux avec des antécédents cardiovasculaires. Des recom-

mandations internationales proposent une évaluation systématique de la fraction d'éjection cardiaque et l'emploi, quand cela est possible, de médicaments moins cardiotoxiques [29].

---

## Principes de traitement médical

### Chirurgie

Il est frappant de constater que, bien souvent, les équipes n'hésitent pas à intervenir sur une fracture de la hanche alors qu'elles tergiversent pour une opération curative d'un cancer du côlon. Bien que la chirurgie du cancer soit bien tolérée même à un âge très avancé, des études montrent que le simple fait de l'âge avancé va diminuer la fréquence du geste chirurgical, conduisant à un sous-traitement qui peut avoir des conséquences tout à fait défavorables [30]. Notons par exemple que le risque de mortalité opératoire dans la population très âgée a été rapporté comme étant de 1 % à 2 % [31, 32] et est essentiellement dépendant de la présence de maladies concomitantes qui doivent être correctement évaluées lors d'une approche chirurgicale électorale.

Les techniques modernes d'anesthésiologie diminuent considérablement les complications durant le geste chirurgical et les difficultés post-anesthésie rencontrées chez la personne âgée, et de ce fait ne constituent pas un élément limitant [33].

Actuellement, les chirurgiens disposent en plus d'une méthode d'évaluation qui comprend des instruments discutés ci-dessus et d'autres méthodes traditionnelles des anesthésistes et cardiologues, qui dans leur ensemble forment le PACE (*Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly*). Le PACE permet de prédire avec fiabilité le risque de complications postopératoires. Cela étant, les patients à risque peuvent être surveillés de façon adaptée, mais il reste à démontrer que l'adaptation du suivi au niveau du risque influencera favorablement la morbidité [34, 35].

### Radiothérapie

La personne âgée peut et doit bénéficier des mêmes principes de traitement radio-oncologique que la personne plus jeune. Parfois les difficultés de mobilisation, de maintien immobile, ou de transport au centre de radiothérapie posent des problèmes. Certains schémas de traitement raccourcis sont possibles, en fonction de la biologie de la tumeur sous-jacente [36].

### **Cancer du sein**

La radiothérapie après une tumorectomie est un standard, mais certains groupes discutent sa valeur si le cancer opéré est endocrino-sensible. Dans ces cas, qui bénéficient d'une hormonothérapie adjuvante, le risque de rechute locale est faible et, même si la radiothérapie peut le diminuer ultérieurement, il n'a pas été possible de démontrer un avantage en termes de survie. La patiente peut donc opter pour un risque de rechute modeste pour éviter plusieurs semaines de traitement postopératoire, ou peut en tout cas refuser le complément d'irradiation sur le lit tumoral et la cicatrice (boost), si une radiothérapie périopératoire ou avec schéma raccourci n'est pas disponible. Elle pourra aussi choisir une mastectomie, après laquelle une radiothérapie n'a démontré de bénéfice que dans des situations à haut risque de rechute.

### **Cancer de la prostate**

Soixante-dix pour cent des patients atteints d'un cancer de la prostate sont âgés de 65 ans ou plus.

De même que pour les patientes avec cancer du sein, il est essentiel de vérifier si les comorbidités ne diminuent pas l'espérance de vie au point que le traitement d'un cancer de la prostate lentement évolutif devienne inutile pour le malade, lequel décèdera d'une autre cause, avant la survenue des complications potentielles de la maladie cancéreuse. Il a été bien démontré qu'après radiothérapie curative, il n'y a pas de différence de mortalité liée au cancer entre les patients de 70 ou 75 ans ou plus et ceux plus jeunes. Les progrès techniques, dont l'IMRT, ont permis de diminuer les volumes irradiés et de diminuer la morbidité pelvienne post-thérapeutique.

### **Traitement médicamenteux**

L'évaluation précise du statut physiologique d'une personne âgée n'est pas réalisable par des moyens cliniques simples et sa discussion approfondie aurait dépassé le cadre de ce volume [37]. Elle fait appel à des critères intermédiaires sauf pour la mesure de la clairance rénale. Il existe une corrélation entre le statut fonctionnel et la toxicité de toutes les thérapeutiques anticancéreuses. Pour une thérapie médicamenteuse déterminée, l'oncologue aura ainsi à peser différents facteurs avant de décider de son utilisation. Une fois le choix fait, les doses et le schéma d'administration nécessiteront certaines adaptations. Nous soulignons dans cet ouvrage les particularités des agents cytotoxiques. Il importe de retenir que l'hormonothérapie, chez l'homme [38] comme chez la femme [39], a aussi des effets toxiques d'importance pour la personne âgée, telle l'augmentation du risque d'ostéoporose, déjà fréquente dans les deux sexes, avec fractures consécutives, justifiant l'administration de bisphosphonates ou, depuis peu, de dénosumab [40].

Les petites molécules globalement classées comme inhibiteurs de la tyrosine kinase (erlotinib, géfitinib, sorafénib, sunitinib, lapatinib, imatinib, dasatinib), les anticorps monoclonaux (bevacizumab, cétuximab, panitumumab, trastuzumab, rituximab, ibrutumomab tiuxetan, tositumomab) et les agents divers (bortézomib,

thalidomide, lenalidomide) ont chacun un spectre d'action et un profil de toxicité différents, et ont rarement été étudiés spécifiquement chez la personne âgée. Globalement, leur toxicité est augmentée chez le sujet âgé [41].

### **Anomalie du fonctionnement hépatique**

En présence d'anomalies du fonctionnement hépatique conduisant à des taux élevés de bilirubine, un ajustement des doses sera nécessaire pour divers médicaments. Chez le sujet âgé, la littérature est cependant plus pauvre que pour le sujet plus jeune et les adaptations reposeront surtout sur des considérations théoriques. Les antimétabolites, les épipodophyllotoxines (si la fonction rénale est normale) et la plupart des agents alkylants ne semblent pas plus toxiques dans cette situation, mais les doses d'anthracycline et d'anthraquinones (sauf l'idarubicine) doivent être réduites de 50 % si la bilirubine est supérieure à 1,5 mg/dL, et de 75 % si la bilirubine est supérieure à 3 mg/dL. L'idarubicine, elle, ne nécessite pas d'adaptation du fait d'une excrétion rénale de l'idarubicinol, son métabolite actif [42, 43]. L'idarubicinol nécessite en revanche une adaptation de doses soigneuse en cas d'insuffisance rénale, toutefois les règles d'adaptation ne sont pas encore disponibles. Le métabolite 4-d-acétyl de la vinblastine est cytotoxique et nécessite une réduction de doses selon les mêmes règles que les anthracyclines en cas d'altération de la fonction hépatique. Les taxoïdes font aussi l'objet d'une métabolisation hépatique et doivent être utilisés selon des règles précises, indiquées clairement par le fabricant du médicament. Habituellement, il est recommandé d'utiliser le docétaxel à 75 % de la dose en cas d'anomalie simultanée des phosphatases alcalines et des transaminases, même en présence de taux de bilirubine normaux.

### **Anomalie de la fonction rénale**

La nécessité d'une évaluation de la fonction rénale rigoureuse est évidente lorsque doivent être utilisés des agents pouvant être influencés par ce paramètre [44]. La formule de Cockcroft et Gault est utilisable grâce à des abaques et a démontré sa fiabilité jusqu'à l'âge de 75 ans et probablement au-dessus de cet âge. Plusieurs formules existent qui peuvent aider le clinicien à adapter la dose de médicaments à la clairance de la créatinine, particulièrement en ce qui concerne le carboplatine [45] et le méthotrexate [46]. Pour ce dernier, une étude utilisant des adaptations de doses selon cette formule a démontré des taux de réponse identiques et moins de toxicité chez les patientes âgées de plus de 65 ans, traitées pour un cancer du sein [46]. Une intéressante publication fondée sur les paramètres pharmacocinétiques connus de la plupart des agents cytotoxiques nous autorise à penser que le métabolisme hépatique des taxanes, de la doxorubicine, de l'épirubicine et des vincalcaloïdes permet en principe leur utilisation à pleines doses en cas d'altération de la fonction rénale. Une formule fondée sur la fraction de médication active qui est excrétée au niveau rénal nous autorise à adapter la posologie de la plupart des agents cytotoxiques ayant ces caractéristiques [47]. Les épipodophyllotoxines peuvent probablement être utilisées à pleines doses jusqu'à une clairance de 25 à 30 mL/min, si la fonction hépatique est normale. La bléomycine, la carmustine, le cisplatine, le 2-CDA, les dérivés de la camptothécine, la cytarabine, la fludarabine, l'ifosfamide et les autres agents nécessitent une réduction de doses dès que la clai-

rance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, limite communément admise. Malheureusement, très peu de publications concernent l'administration de ces agents chez les patients à la fonction rénale altérée et particulièrement chez les sujets âgés. Cela laisse planer un doute sur la pertinence de nos prédictions puisque plusieurs mécanismes différents peuvent être impliqués dans le métabolisme médicamenteux *in vivo*. Le cas du dichlorométhotrexate en est un bon exemple puisque sa clairance rénale décroît de façon parallèle à la décroissance de la clairance de la créatinine, alors que sa clairance corporelle totale est inchangée [48]. Il est en outre important de noter que les patients âgés de plus de 70 ans ne sont pas différents des sujets plus jeunes lorsqu'on les évalue pour une néphrotoxicité induite par le cisplatine [49]. Il en est de même pour les patients âgés de plus de 80 ans [50]. De la sorte, si l'on souhaite éviter un risque de thrombocytopenie, l'utilisation du cisplatine à la place du carboplatine peut être envisagée chez le sujet âgé qui peut tolérer une hyperhydratation réalisée avec précaution. Il importe de souligner que l'emploi d'agents potentiellement néphrotoxiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs Cox-2, est fréquent chez le sujet âgé et qu'il faut en tenir compte, même si de bonnes études d'interaction médicamenteuse manquent [51].

### **Agents cytoprotecteurs**

À côté des modifications du schéma d'administration des médicaments (administration hebdomadaire des taxanes, perfusion plutôt qu'utilisation en bolus des anthracyclines), d'autres moyens existent pour prévenir la toxicité non hématologique de la chimiothérapie chez le sujet âgé, telle l'addition d'agents cytoprotecteurs (glutathion, amifostine, dexrazoxane). L'amifostine est un thiophosphate qui diminue la fréquence de certains effets toxiques du cisplatine, du carboplatine et de la mitomycine, et peut-être du paclitaxel. Il est particulièrement actif sur la toxicité médullaire de ces agents utilisés en combinaison et a démontré son utilité dans la prévention de la néphrotoxicité liée à de fortes doses de cisplatine. Cet agent peut modifier la pharmacocinétique des anthracyclines et n'a pas encore été étudié complètement chez les sujets âgés [52].

Le glutathion est un thiol naturel qui peut prévenir la cytotoxicité induite par les radiations et les agents chimiques. Le glutathion a été donné en une perfusion intraveineuse courte à des doses de 1 500 à 3 000 mg/m<sup>2</sup>, suivie, 30 à 60 min plus tard, de cisplatine. Une neurotoxicité et une néphrotoxicité moindres ont été observées dans le groupe traité par glutathion [53, 54]. Cet agent devrait être mieux évalué à l'avenir du fait de son coût modeste et de l'absence d'effet toxique.

Le dexrazoxane diminue la formation des radicaux libres et prévient ainsi la cardiotoxicité des anthracyclines. Cet agent est actuellement utilisé chez les patients atteints de cancer avancé sensibles aux anthracyclines, chez qui une poursuite du traitement est indiquée. Son utilisation chez le sujet âgé n'a pas été spécifiquement étudiée [55, 56]. En cas d'indication à une anthracycline chez la personne âgée avec limitation fonctionnelle cardiaque, on pourrait plutôt employer une anthracycline liposomale, éventuellement pégylée [57].

## Conclusion

La détection précoce du cancer chez les patients âgés avec comorbidité, ainsi que le traitement du cancer chez les patients très âgés qui ont plusieurs maladies concomitantes restent des domaines encore peu évalués. La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement curatif de la personne âgée qui présente un cancer, et il n'y a que peu de situations où elle ne puisse être entreprise. La radiothérapie garde la même importance chez le patient âgé, même si dans certaines conditions un risque modeste de rechute locale pourrait justifier de ne pas la pratiquer. Une barrière artificielle d'âge ne peut améliorer la tolérabilité des hormonothérapies ou chimiothérapies et traitements ciblés chez la personne âgée. Tous les traitements doivent être adaptés à l'état physiologique du malade.

Les sujets âgés ne vieillissent pas de façon uniforme, et différents paramètres doivent être évalués dans l'approche thérapeutique afin de choisir les meilleures options. L'utilisation d'agents cytotoxiques chez les sujets âgés demeure tout à fait empirique du fait de l'absence d'études ciblées. Les avantages et les possibles inconvénients de l'utilisation en monothérapie des agents de chimiothérapie n'ont pas été bien documentés dans des études de phase III en comparaison avec une polychimiothérapie [58, 59]. Nous souffrons particulièrement de la pauvreté des données chez les patients fragiles du fait de leur âge avancé (au-dessus de 85 ans) ou du fait d'une comorbidité significative. Jusqu'à ce que de telles études soient disponibles, le clinicien peut utiliser à titre individuel des monothérapies ou des combinaisons en fonction du but palliatif ou potentiellement curatif du traitement. Le clinicien devra particulièrement s'attacher à détecter de possibles toxicités à long terme inattendues telles que la diminution de la capacité de réparation de l'ADN chez le sujet âgé [60]. Ce type de modifications considéré comme pharmacodynamique est juste un autre exemple des modifications pharmacodynamiques qui peuvent probablement expliquer une moindre tolérance du 5-fluorouracil en cas d'âge avancé [61], alors qu'il y a une influence du sexe ou de l'âge sur la pharmacocinétique du 5-fluorouracil [62]. Pour conclure, il faut cependant souligner que les cytotoxiques employés en monothérapie sont bien tolérés chez les patients âgés en bonne condition, comme cela a été bien démontré dans des études de phase I et de phase II [63].

## Références

1. Droz JP, Aapro M, Balducci L (2008) Overcoming challenges associated with chemotherapy treatment in the senior adult population. *Crit Rev Oncol Hematol* 68: S1-8
2. Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A (1990) Adjuvant systemic therapy for breast cancer in the elderly: competing causes of mortality. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 8: 519-26
3. Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R *et al.* (2006) Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 118: 2020-5

4. Extermann M, Aapro M (2000) Assessment of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 14: 63-77
5. Repetto L, Fratino L, Audisio RA *et al.* (2002) Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 20: 494-502
6. Extermann M, Aapro M, Bernabei R *et al.* (2005) Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 55: 241-52
7. Rainfray M (2002) Évaluation gérontologique standardisée. In: *Cancer du sujet âgé*, Morère JF et Rainfray M, eds. Paris: Springer
8. Podsiadlo D, Richardson S (1991) The timed "Up and Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 39: 142-8
9. Vellas B, Rubenstein LZ, Ousset PJ *et al.* (1997) One-leg standing balance and functional status in a population of 512 community living elderly persons. *Aging Clin Ex Res* 9: 95-8
10. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ (1997) Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology (suppl: nutrition)*: 21-60
11. Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40: 922-35
12. Scheikh JI, Yesavage JA (1986) Geriatric depression scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 5: 161-73
13. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW (1995) Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33: 278-85
14. Hurria A, Lichtman SM (2008) Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br J Cancer* 98: 517-22
15. Marx GM, Blake GM, Galani E *et al.* (2004) Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann Oncol* 15: 291-5
16. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM *et al.* (2007) Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol* 18:1314-21
17. Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N *et al.* (2009) Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Renal insufficiency and anti-cancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol* 70: 124-33
18. Russell RM (1992) Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr* 55: 1203-7
19. Durnas C, Loi C, Cusack BJ (1990) Hepatic drug metabolism and aging. *Clin Pharmacokinetic* 17: 236-63
20. Tumer N, Scarpese PJ, Lowenthal DT (1992) Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32: 271-302
21. Johnson SL, Mayerson M, Conrad KA (1985) Gastrointestinal absorption as a function of age: xylose absorption in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther* 38: 331-5

22. Aapro MS (1996) Oral etoposide and palliative treatment for small-cell lung cancer. *Lancet* 348: 559-60
23. Lipschitz DA (1995) Age-related declines in hematopoietic reserve capacity. *Semin Oncol* 22(suppl. 1): 3-5
24. Hussain M (1993) Neurotoxicity of antineoplastic agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 14: 6175-8
25. Jackson DV, Wells HB, Atkins JN *et al.* (1998) Amelioration of vincristine related neuro-toxicity by glutamic acid. *Am J Med* 84: 1016-22
26. Bittigau P, Ikonomidou C (1997) Glutamate in neurologic diseases. *J Child Neurol* 12: 471-85
27. Cavaletti G, Zanna C (2002) Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer* 38: 1832-7
28. Adkins JC, Peters DH, Markham A (1997) Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs* 53: 1005-37
29. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain E *et al.* (2010) Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper. *Ann Oncol* [Epub ahead of print]
30. Wazer DE, Erban JK, Robert NJ *et al.* (1994) Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. *Cancer* 74: 878-83
31. Amsterdam E, Birkenfield S, Gilad A, Krispin M (1987) Surgery for carcinoma of the breast in women over 70 years of age. *J Surg Oncol* 35: 180-3
32. Svastics E, Sulyok Z, Besznyak I (1989) Treatment of breast cancer in women older than 70 years of age. *J Surg Oncol* 41: 19-21
33. Samain E, Schauvliège F, Marty J (2003) Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 46: 115-20
34. PACE participants, Audisio RA, Pope D *et al.* (2008) Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 65: 156-63
35. Audisio RA, Zbar AP, Jaklitsch MT (2007) Surgical management of oncogeriatric patients. *J Clin Oncol* 25: 1924-9
36. Horiot J-C (2007) Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol* 25: 1930-1935
37. Extermann M, Aapro M, Bernabei R *et al.* (2005) Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 55: 241-52
38. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B (2009) Medscape. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 6: 76-85
39. Crivellari D, Spazzapan S, Puglisi F *et al.* (2010) Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities. *Crit Rev Oncol Hematol* 73:92-8
40. Santini D, Fratto ME, Galluzzo S *et al.* (2009) Are bisphosphonates the suitable anticancer drugs for the elderly? *Crit Rev Oncol Hematol* 69: 83-94

41. Gonsalves W, Ganti AK (2010) Targeted anti-cancer therapy in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* [Epub ahead of print]
42. Robert J, Hoerni B (1983) Age-dependence of the early phase pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer Res* 43: 4467-9
43. Leoni F, Ciolli S, Giuliani C *et al.* (1995) Attenuated dose idarubicin in acute myelocytic leukemia of the elderly. Pharmacokinetic study and clinical results. *Br J Haematol* 90: 169-74
44. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V *et al.* (2007) International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 43: 14-34
45. Calvert DH, Newell DR, Gumbrell LA *et al.* (1989) Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7: 1748-56
46. Gelman RS, Taylor SG (1984) Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in women greater than 65 years old with advanced breast cancer. The elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 2: 1406-14
47. Kintzler PE, Dorr RT (1995) Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guide-lines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 21: 33-64
48. Burkowski JM, Dürr M, Donehower RC *et al.* (1994) Relation between age and clearance rate of nine investigational anticancer drugs from phase I pharmacokinetic data. *Cancer Chemother Pharmacol* 33: 493-6
49. Hrusheshky JM, Shimp W, Kennedy BJ (1984) Lack of age-dependent cisplatin nephrotoxicity. *Am J Med* 76: 579-80
50. Thyss A, Saudes L, Otto J *et al.* (1994) Renal tolerance of cisplatin in patients more than 80 years old. *J Clin Oncol* 12: 2121-5
51. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M (2005) Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 55: 117-42
52. Spencer CM, Goa KL (1995) Amifostine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential as a radioprotector and cytotoxic chemo-protector. *Drugs* 50: 1001-31
53. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E *et al.* (1995) Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 13: 26-32
54. Smyth JF, Bowman A, Perren T *et al.* (1997) Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol* 8: 569-73
55. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A *et al.* (1992) ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 10: 117-27
56. Lopez M, Vici P, Di Lauro L *et al.* (1998) Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 16: 86-92

57. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M *et al.* (2004) CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) *versus* conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 15: 440-9
58. Witherby SM, Muss HB (2005) Special issues related to breast cancer adjuvant therapy in older women. *Breast* 14: 600-11
59. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A *et al.* (2005) Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 23: 3125-37
60. Rudd GN, Hartley JA, Souhami RL (1995) Persistence of cisplatin induced DNA inter-strand crosslinking in peripheral blood mononuclear cells from elderly and younger individuals. *Cancer Chemother Pharmacol* 35: 323-6
61. Stein BN, Petrelli N, Douglass HO *et al.* (1995) Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. *Cancer* 75: 11-7
62. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E *et al.* (1992) Influence of age and sex on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol* 10: 1171-5
63. Monfardini S, Sorio R, Kaye S (1994) Should elderly cancer patients be entered into dose-escalation studies? *Ann Oncol* 5: 964-5

**Partie II**  
-  
**Effets secondaires**



Le patient cancéreux peut présenter des complications très diverses liées à son traitement. Ce chapitre, axé sur l'urgence, aura pour objet de mettre en évidence les plus importantes ou les plus spécifiques d'entre elles (à l'exception de celles couvertes ailleurs dans ce livre), le lecteur étant invité à se référer au site web en accès libre [www.oncorea.com](http://www.oncorea.com) pour des informations complémentaires, notamment sur les attitudes pratiques.

Nous commencerons par revoir la vision du pronostic qui s'est améliorée cette dernière décennie pour le patient atteint de cancer et d'une complication sévère justifiant l'admission en unité de soins intensifs (USI) puis nous décrivons une série d'urgences et de complications iatrogènes sélectionnées sur la base de leur importance, que ce soit en termes de fréquence ou de spécificité.

---

## Le pronostic en cas de complication sévère

Que ce soit en rapport direct avec la maladie ou avec son traitement, le pronostic du patient cancéreux admis à l'USI a été pendant très longtemps considéré comme très mauvais, rendant discutable son admission surtout lorsque des métastases existent. Ainsi dans une enquête réalisée aux États-Unis à la fin des années 1980 [1], les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules ou de SIDA sont plus souvent considérés comme à ne pas réanimer que ceux non atteints. Diverses études récentes [2-9] dont les résultats doivent évidemment être interprétés dans le contexte précis de leur réalisation et de la pratique médicale dans l'institution hospitalière, ont montré que les scores de gravité et de défaillances organiques permettent d'approcher, sans permettre un pronostic individuel, la mortalité observée à l'USI ou à l'hôpital. Le score de gravité décrit par les Américains pour une population spécifique de patients atteints de cancer [2] semble le meilleur.

De plus, nos travaux [3] ont permis de montrer que, dans ce type de population de patients cancéreux atteints d'une complication médicale grave (iatrogène ou non) justifiant une admission à l'USI, le pronostic immédiat en termes de mortalité hospitalière était essentiellement influencé par les perturbations physiopathologiques induites par la complication comme les traduisent les indices de gravité et non par les paramètres liés à l'affection néoplasique sous-jacente. Ce sont cependant ces derniers qui conditionnent la survie après le retour à domicile (tableau I). Ces résultats signifient que les critères d'admission de tels patients à l'USI ne doivent pas être basés sur les caractères du cancer comme l'extension (locorégionale ou métastatique), le type (hématologique ou solide) ou la phase du

**Tableau I** – Facteurs pronostiques pour la survie chez le patient cancéreux admis en réanimation pour une complication médicale [3].

| Variable            | Mortalité hospitalière | Survie après la sortie d'hospitalisation |
|---------------------|------------------------|------------------------------------------|
| APACHE II           | < 0,001                | NS                                       |
| IGS II              | < 0,001                | NS                                       |
| Extension du cancer | NS                     | 0,008                                    |
| Phase du cancer     | NS                     | 0,0002                                   |

NS : non significatif.

traitement (diagnostique, curative ou contrôle). Ceci n'est évidemment vrai que si les malades sont l'objet de la même pratique que la nôtre, c'est-à-dire que les patients au stade des soins palliatifs ne sont *a priori* jamais référés à l'USI. Cette remarque est importante car dans certains milieux, aux États-Unis par exemple, la décision d'admission sera prise non pas sur la base des données objectives de l'affection néoplasique mais sur l'avis des proches ou du clergé, ce qui aboutit à la réanimation inutile de patients au stade terminal et explique en partie les mortalités plus élevées observées. Notre analyse a été confirmée par une série de travaux portant sur le pronostic de diverses populations de patients atteints de cancer admis en soins intensifs [4-9].

Pour les cas plus limites, le concept de réanimation d'attente a été proposé [10]. Des travaux ont évalué, en utilisant les scores de gravité, la probabilité de décéder 72 heures après l'admission [11-12]. Les patients qui avaient amélioré leur score à 72 heures voyaient leur chance de survivre augmenter, au contraire de ceux dont le score s'aggravait. Ces observations ont conduit au concept de réanimation d'attente. Il s'adresse au patient à qui l'on désire donner une chance mais sans s'acharner s'il n'y a pas d'amélioration après 72 heures, celle étant évaluée par des scores de gravité comme l'IGS II, le SOFA, l'ODIN, le LODS.

## L'arrêt cardiorespiratoire

Avec le même *a priori*, il a été longtemps considéré que la réanimation cardiorespiratoire (RCR) était un traitement futile chez le patient atteint d'un cancer métastatique. Cette opinion provient d'une compilation de résultats publiés dans la littérature [13] où le taux de succès était faible pour le patient atteint de tout cancer (7/243 ou 3 %) et nul en cas de métastases (0/117). Ces résultats ne sont en fait pas vérifiés dans les séries publiées par les équipes de réanimation des hôpitaux cancérologiques [14-17] où les taux de succès de la RCR pour un arrêt survenant lors de l'hospitalisation sont de l'ordre de 10 %, ce qui correspond aux chiffres habituellement décrits dans les populations générales de patients hospitalisés.

Nous avons étudié les résultats de la RCR dans une série de 49 patients médicaux atteints de cancer [15] et montré que le succès ne dépend pas du type de tumeur, ni de son extension, ni de son stade fonctionnel mais bien de la cause de l'arrêt cardiaque. En effet, le taux de succès est élevé s'il est directement dû à une toxicité cardiovasculaire médicamenteuse mais est en pratique nul s'il est la conséquence ultime d'une série de complications comme lors d'un choc septique. En

fait, les résultats espérés sont identiques à ceux du patient ordinaire : la RCR n'est véritablement efficace que lorsque l'arrêt cardiaque résulte d'un problème aigu comme décrit dans la publication initiale.

---

## Les syndromes systémiques

Divers syndromes systémiques peuvent être la conséquence de l'affection cancéreuse ou de son traitement : le syndrome de réponse inflammatoire systémique, les syndromes d'hyperviscosité et de leucostase, le syndrome de lyse tumorale, le syndrome de fuite capillaire, les réactions anaphylactiques. Les aspects liés à l'iatrogénéité peuvent être résumés de la façon suivante.

### **Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (ou SIRS pour *systemic inflammatory response syndrome*)**

Il est lié à la libération précoce de médiateurs de l'inflammation entraînant dans un premier temps un état hyperdynamique avec débit cardiaque élevé et résistances systémiques basses. Il peut se compliquer d'un syndrome de défaillance multiviscérale [18]. Si la principale cause de ce type de choc est l'infection (sepsis), un tel état hémodynamique peut se rencontrer avec le cancer lui-même ou l'administration thérapeutique de cytokines.

L'administration de cytokines à visée anticancéreuse, éléments de la cascade inflammatoire pouvant l'activer à leur tour, peut induire un SIRS et un choc distributif avec un syndrome de défaillance multiviscérale [19]. L'interleukine-2 est l'exemple le mieux documenté dans ce domaine [20], donnant un syndrome de fuite capillaire avec hypotension, oligurie, œdème pulmonaire... Le tableau hémodynamique est similaire à celui du choc septique avec résistances vasculaires basses, débit cardiaque élevé et augmentation de la consommation d'oxygène.

Une autre situation pouvant donner un état similaire est la greffe de moelle osseuse. De par la toxicité du traitement de conditionnement et la libération de cytokines lors de la maladie du greffon contre l'hôte, elle est responsable d'une toxicité endothéliale responsable de fuite capillaire se manifestant par une prise de poids. Le tableau peut dégénérer en syndrome de défaillance multiviscérale de mauvais pronostic [21, 22].

Le choc septique est une des principales causes de mort chez le patient cancéreux [23]. Il existe peu de littérature spécifique sur le sujet, sauf pour noter la mortalité élevée en cas de neutropénie [24]. Il faut savoir que la neutropénie ne protège pas contre la survenue d'un SDRA et d'un syndrome de défaillance multiviscérale [25]. Les différentes infections responsables d'un sepsis chez le cancéreux sont décrites plus loin (neutropénie fébrile, fongémies...).

Notons que l'évaluation hémodynamique, si elle permet d'affirmer le tableau hyperdynamique souvent d'ailleurs cliniquement évident, ne permet pas de différencier les causes infectieuses ou non infectieuses. Les arguments issus de l'examen clinique seront donc déterminants pour le choix thérapeutique. En cas de doute, il conviendra de couvrir le patient par une antibiothérapie empirique à large spectre.

## Les syndromes d'hyperviscosité et de leucostase

Ce sont des complications de certaines hémopathies malignes. Le syndrome de leucostase [26] peut s'observer en cas d'hyperleucocytose  $> 100\ 000/\text{mm}^3$ , essentiellement dans les leucémies hyperleucocytaires mais aussi rarement sous traitement par G-CSF et GM-CSF ou dans le syndrome de l'acide rétinolique. Le tableau clinique sera celui d'une détresse respiratoire associée à une encéphalopathie. Le traitement reposera sur la leukaphérèse à réaliser en urgence, associée à de l'oxygénothérapie et à un éventuel support ventilatoire. En cas de syndrome de l'acide rétinolique, une corticothérapie sera indiquée.

## Le syndrome de lyse tumorale

Il résulte de la libération massive et brutale d'ions et de molécules intracellulaires, le plus souvent suite à l'administration d'un traitement anticancéreux chez un patient porteur d'une masse tumorale importante et très sensible à l'effet du traitement comme une leucémie aiguë lymphoblastique, bien qu'il puisse rarement s'observer spontanément [27]. Le tableau clinique associera divers troubles métaboliques : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphatémie avec hypocalcémie, augmentation du taux des LDH circulants, dont les conséquences sont la précipitation de cristaux (urates, phosphates de calcium) et le développement d'une insuffisance rénale aiguë, de néphrocalcinose, lithiase urinaire et troubles de la conduction, voire arrêt cardiaque. D'autres complications potentielles de la lyse tumorale aiguë sont des troubles de l'hémostase secondaires à la libération d'activités procoagulantes (CIVD) ou protéolytiques (fibrinolyse primitive), des atteintes rénales tubulaires et glomérulaires secondaires au taux élevé de lysozyme, des pneumopathies alvéolaires aiguës secondaires à la lyse blastique *in situ* ou la perforation d'organes creux sièges d'une infiltration tumorale massive. Le traitement (à instaurer si possible préventivement) consistera initialement à combattre l'hyperuricémie par une hyperdiurèse et l'administration d'un hypo-uricémiant (l'urate-oxydase). Dans une deuxième phase, le traitement cytotoxique antitumoral sera débuté, au mieux après contrôle de la situation métabolique initiale et obtention d'une hyperdiurèse correcte. Ensuite, en fin de traitement cytotoxique, il faudra combattre l'hyperphosphaturie et l'hyperkaliémie par maintien de l'hyperdiurèse sodée, en ayant éventuellement recours à l'épuration extra-rénale qui devra également être appliquée en cas de développement d'une hyperkaliémie massive ou d'une insuffisance rénale aiguë.

## Le syndrome de fuite capillaire

Il est dû à l'atteinte des cellules endothéliales et se caractérise par une hyperperméabilité capillaire [28] avec un tableau clinique d'hypotension, tachycardie, œdème pulmonaire, vasodilatation, œdèmes périphériques, oligurie, insuffisance rénale. On le rencontre lors de thérapies aux cytokines (interleukine-2, GM-CSF

à hautes doses) ou par certains agents chimiothérapeutiques (docétaxel, gemcitabine) ou de traitements toxiques sur les cellules endothéliales (chimiothérapie intensive, conditionnement de greffe de moelle).

Le traitement de conditionnement et la production de cytokines lors de la maladie du greffon contre l'hôte dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques entraînent une agression sur les tissus de l'hôte : les épithéliums et surtout l'endothélium vasculaire. Il en résulte un syndrome de fuite capillaire [21, 29] se manifestant initialement par une prise de poids répondant mal à l'administration de diurétiques (furosémide). Cette toxicité endothéliale à la base d'une microangiopathie thrombotique pourra se manifester par différentes atteintes organiques : pulmonaire (œdème lésionnel non hémodynamique, pouvant évoluer vers le SDRA), rénale (syndrome hémolyse-urémie), hépatique (maladie veino-occlusive, maladie du greffon contre l'hôte aiguë), neurologique centrale (encéphalopathie). Infections, hémorragies sur troubles de coagulation, effets médicamenteux toxiques pourront majorer ces diverses atteintes. Il pourra en résulter un syndrome de défaillance multiviscérale [30] de mauvais pronostic mais qu'il convient de réanimer [31].

L'approche thérapeutique sera essentiellement symptomatique, nécessitant parfois la mise en route de techniques de support vital.

## Les réactions allergiques

Les traitements anticancéreux, notamment la chimiothérapie (asparaginase, taxanes, dérivés du platine...) et les anticorps monoclonaux (rituximab, cétuximab...) peuvent entraîner des réactions allergiques graves, notamment anaphylactiques [32]. Le tableau peut être varié avec urticaire, hypotension, asthme, œdème laryngé, angioœdème, eczéma, vomissements, douleurs abdominales. Le traitement de la réaction anaphylactique reposera sur l'adrénaline et la corticothérapie. Pour les agents à très haut risque de telles réactions comme le paclitaxel ou le docétaxel, une prémédication à base de corticoïdes et d'antihistaminiques est recommandée.

## Les complications cardiovasculaires

### États de choc

Devant un état de choc, il conviendra chez le patient cancéreux de penser aux chocs septique, obstructif par tamponnade, anaphylactique (voir *supra*) et cardiogénique (voir *infra*).

L'immunodépression et la neutropénie prédisposent à des infections opportunistes graves pouvant se compliquer de choc septique dont le pronostic est particulièrement réservé [23, 33].

Un choc obstructif par tamponnade péricardique associant dans un même tableau de l'hypotension artérielle et des signes de décompensation droite est une urgence compliquant fréquemment certaines néoplasies (cancers bronchique,

mammaire). Sa survenue peut être favorisée par une thrombopénie secondaire au traitement anticancéreux, provoquant une hémorragie intrapéricardique de la tumeur. Le diagnostic sera confirmé par une échographie cardiaque et le traitement reposera sur le drainage de l'épanchement.

### Complications cardiaques

Les anthracyclines sont responsables de cardiomyopathies aiguës mais surtout chroniques dont la fréquence de survenue est d'autant plus importante que la dose totale cumulée administrée est élevée [34]. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale cumulée de 550 mg/m<sup>2</sup> (450 mg/m<sup>2</sup> en cas d'irradiation de l'aire précordiale ou médiastinale) pour l'adriamycine et de 900 à 1 000 mg/m<sup>2</sup> pour l'épirubicine. Cette toxicité peut se manifester tardivement, plusieurs mois ou années après l'administration du médicament, et être potentialisée par d'autres agents, eux-mêmes cardiotoxiques comme le trastuzumab [35, 36].

Myocardite, arythmies supraventriculaires et ventriculaires, mort subite, péricardite et pathologie ischémique coronarienne sont des complications rapportées avec de nombreux agents anticancéreux (tableau II).

**Tableau II** – Cardiotoxicité des traitements.

| Type de toxicité         | Agents                                                                                                                                       |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insuffisance cardiaque   | anthracyclines (adriamycine, épirubicine), trastuzumab, ifosfamide, cyclophosphamide, 5-fluorouracile, interleukine-2, interféron, sunitinib |
| Myocardite               | cyclophosphamide, ifosfamide                                                                                                                 |
| Mort subite              | 5-fluorouracile                                                                                                                              |
| Péricardite              | cyclophosphamide, cytosine arabinoside, radiothérapie thoracique                                                                             |
| Arythmie                 | 5-fluorouracile, gemcitabine, ifosfamide, amsacrine, paclitaxel, cisplatine, interféron, cyclophosphamide, capécitabine                      |
| Angor/ischémie/infarctus | 5-fluorouracile, carmustine, vinorelbine, vincristine, interleukine-2, radiothérapie thoracique                                              |

### Thromboses artérielles

Les thromboses artérielles survenant au cours des traitements anticancéreux sont plutôt le fait de la chimiothérapie (5-fluorouracile, cisplatine, gemcitabine, vincalcaloïdes) que de l'hormonothérapie ou de la radiothérapie. Elles peuvent se manifester sous la forme d'angor et d'infarctus myocardique, d'AVC ischémique [37], d'infarctus rénal ou mésentérique, d'artériopathie périphérique avec ischémie distale des membres. Elles surviennent le plus souvent au cours des premiers cycles de chimiothérapie. En cas de facteurs de risques cardiovasculaires, une attitude préventive impliquant la réalisation d'un bilan vasculaire avant traitement du cancer, le traitement des lésions significatives et la correction des facteurs de risque existants seront envisagés.

## Thromboses veineuses et embolies pulmonaires

Source d'embolie pulmonaire, les thromboses veineuses sont fréquentes dans le cancer et associées à un mauvais pronostic. La chimiothérapie et l'hormonothérapie se sont avérées des agents déclenchants [38, 39]. Le traitement reposera sur l'administration d'héparine de bas poids moléculaire [40]. Celles-ci sont plus efficaces sans augmenter le risque hémorragique que les antivitamines K pour réduire le risque de récurrence de thrombose. De plus, cette approche s'avère plus maniable en cas de thrombopénie suite à la chimiothérapie [41]. Si la thrombose est due à la chimiothérapie, l'anticoagulation, d'une durée minimale de 3 à 6 mois, sera poursuivie jusqu'à la fin de la chimiothérapie. Si elle récidive dans le contexte d'un cancer actif, elle sera poursuivie jusqu'à rémission du cancer.

## Les complications des cathéters veineux centraux

L'utilisation fréquente de cathéters veineux centraux chez le cancéreux, temporaires de courte durée, tunnelisés (Hickman) ou totalement implantés, peut se compliquer de thromboses, d'infections, et d'extravasation [42].

Un syndrome cave supérieur (SCS) peut être lié à une thrombose sur cathéter veineux central. En cas de SCS sur cathéter, si le caillot date de moins de 5 jours, une thrombolyse accompagnée ou non d'une angioplastie percutanée transluminale peut être envisagée. Une anticoagulation diminuera le risque de progression du caillot et d'embolie pulmonaire. Les complications infectieuses sont multiples : infection cutanée locale, bactériémie, thrombophlébite septique et endocardite des valves droites [43, 44]. Des ruptures avec migration du cathéter de dispositifs totalement implantables peuvent survenir, particulièrement en cas de positionnement sous clavier.

---

## Les complications neurologiques

Les encéphalopathies, se manifestant par de la confusion mentale, des convulsions et des troubles de la vigilance, peuvent être causées par la radiothérapie cérébrale, la chimiothérapie (ifosfamide, 5-fluorouracile, cisplatine, méthotrexate, cytosine arabinoside), les immunosuppresseurs (corticostéroïdes, cyclosporine), les antipsychotiques et les morphiniques. Les encéphalopathies médicamenteuses sont en général réversibles et de courte durée. Le traitement est avant tout de soutien : arrêt du médicament incriminé, hydratation, antiépileptiques en cas de convulsions. La naloxone peut être administrée en cas d'intoxication morphinique. Dans l'encéphalopathie à l'ifosfamide, l'activité du bleu de méthylène a été suggérée. Si le traitement par ifosfamide veut être ultérieurement poursuivi, un traitement préventif incluant bleu de méthylène, perfusion de soluté de glucosé et thiamine sera proposé [45, 46].

## Les complications pulmonaires

Les complications pulmonaires iatrogènes [47] sont multiples (tableau III). Il sera très important d'établir un diagnostic étiologique vu les possibilités de traitement spécifique. Elles peuvent être liées au traitement (chimiothérapie, thérapeutiques ciblées, radiothérapie, greffe de moelle) ou être favorisées par l'immunosuppression induite par le traitement. Deux causes de pneumopathies diffuses plus particulières seront abordées.

**Tableau III** – Complications pulmonaires iatrogènes.

| Type de complication                              | Causes                                                                                                 |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bronchospasme aigu</b>                         | <b>vinorelbine, paclitaxel, cisplatine</b>                                                             |
| Pneumopathies interstitielles                     |                                                                                                        |
| – Médicamenteuse                                  | erlotinib, gefitinib                                                                                   |
| – Hémorragie alvéolaire                           | aspergillose pulmonaire, hémorragies alvéolaires diffuses                                              |
| – Leucostase pulmonaire                           | G(M)-SCF, récupération hématologique dans le contexte d'une greffe de moelle                           |
| – Pneumopathie interstitielle idiopathique        | greffe de moelle                                                                                       |
| – Pneumopathie aux leucoagglutinines              | transfusions                                                                                           |
| – Infectieuse                                     | favorisée par l'immunosuppression :<br>aspergillose, cytomégalovirus, <i>Pneumocystis jiroveci</i> ... |
| Fibroses pulmonaires                              | bléomycine, mitomycine, cyclophosphamide, nitrosourées, radiothérapie                                  |
| Pneumopathies à éosinophiles                      | méthotrexate, bléomycine                                                                               |
| Cedème pulmonaire lésionnel/SDRA                  | cytosine arabinoside, interleukine-2, gemcitabine, acide rétinoïque, pneumopathie de lyse tumorale     |
| Pleurésies/ épanchement pleuraux                  | mitomycine, docétaxel, méthotrexate, insuffisance cardiaque                                            |
| Protéinoase alvéolaire                            | chimiothérapies intensives (surtout chez le patient leucémique)                                        |
| Pneumonie radique                                 | radiothérapie                                                                                          |
| Bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée | radiothérapie, chimiothérapies intensives avec greffe de moelle                                        |
| Maladie veino-occlusive pulmonaire                | chimiothérapies intensives avec greffe de moelle                                                       |
| Pneumopathies d'hypersensibilité                  | méthotrexate                                                                                           |

La pneumopathie de lyse tumorale résulte d'une atteinte alvéolaire diffuse responsable d'une détresse respiratoire survenant lors de l'initiation d'une chimiothérapie pour une leucémie aiguë [48]. Elle s'observe de 10 heures à 20 jours après le début de la chimiothérapie et peut se compliquer d'hémorragie alvéolaire diffuse. Le traitement sera celui de tout SDRA.

Le tableau clinique de l'hémorragie alvéolaire chez le cancéreux peut être silencieux ou associer dyspnée, hémoptysies, anémie aiguë et peut évoluer vers un SDRA. Le mécanisme en est souvent multiple : augmentation de la pression capil-

laire pulmonaire, lésions de la membrane alvéolo-capillaire (infections, infiltration néoplasique, toxicité du traitement, microangiopathie en cas de greffe de moelle), troubles de l'hémostase. Le diagnostic sera posé sur la base des images radiologiques et de l'examen du lavage bronchoalvéolaire. Après exclusion d'une aspergillose pulmonaire avant tout, on traitera le patient avec une corticothérapie à haute dose [49]. Les troubles de coagulation devront être corrigés et un support ventilatoire mis en œuvre.

---

## Les complications digestives

Les complications digestives sont multiples : mucosite, obstruction et iléus, diarrhée sévère, nausées et vomissements, typhlite, ictère obstructif, maladie veino-occlusive hépatique, ascite, perforations digestives (bevacuzimab).

### Nausées et vomissements

Les nausées et vomissements sont des complications fréquentes de la chimiothérapie, l'exemple type étant le cisplatine. Le principe du traitement dépendra du moment des vomissements par rapport à l'administration du traitement : antagonistes des récepteurs de la sérotonine (vomissements aigus), inhibiteur des récepteurs NK1 de la substance P (vomissements aigus et tardifs), gastroprokinétiques en association avec corticoïdes (vomissements tardifs), anxiolytiques (vomissements anticipés). Il faudra y associer une éventuelle rééquilibration hydroélectrolytique et la correction des autres facteurs étiologiques.

### Typhlite ou entérocolite du neutropénique

La typhlite est une complication potentiellement sévère de la neutropénie [50]. Le tableau clinique est variable, allant de la neutropénie fébrile avec diarrhée aqueuse, à un tableau de douleurs abdominales diffuses ou localisées pouvant se compliquer de perforation digestive, d'abcès, de pneumatose intestinale, d'hémorragie digestive, d'obstruction et de choc septique. L'attitude thérapeutique sera si possible conservatrice : mise au repos des intestins (aspiration digestive, alimentation parentérale), antibiothérapie intraveineuse à large spectre (couvrant les anaérobies), examens radiologiques (tomodensitométrie, échographie) répétés avec ponction transpariétale des collections identifiées. Une intervention chirurgicale sera envisagée en cas de complication ou de sepsis prolongé [51].

### Maladie veino-occlusive hépatique

La VOD (*veno-occlusive disease*) débute le plus souvent dans les 15 jours suivant l'administration d'une chimiothérapie intensive et d'un régime de conditionnement d'une allogreffe de moelle osseuse. Elle résulte d'une toxicité endothéliale qui

provoque des dépôts de fibrinogène et de facteur VIII et une occlusion et sclérose veineuse fibreuse dans les sinusoides et nécrose hépatocellulaire responsable d'une défaillance hépatique. Le tableau clinique évocateur repose sur le trépid : prise de poids avec ascite, ictère avec hyperbilirubinémie et hépatomégalie douloureuse. Elle peut évoluer vers un syndrome de défaillance multiviscérale. Le pronostic est réservé. La survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD pour *graft versus host disease*) peut aggraver le tableau. Le diagnostic formel sera posé par biopsie hépatique par voie transjugulaire, approche qui permettra également de mesurer le gradient de pression hépatique, supérieur à 10 mmHg en cas d'hypertension portale et facteur pronostique [52]. Le traitement sera surtout préventif et reposera sur l'administration de petites doses intraveineuses d'héparine [52-54] ou d'acide ursodéoxycholique ou de prostaglandine E1 [55, 56]. En présence d'une VOD avérée, l'approche thérapeutique ne peut être que symptomatique.

---

### L'extravasation de médicaments cytostatiques

Il s'agit d'une urgence à traiter dans le quart d'heure vu le risque de nécrose ! Les facteurs de gravité sont liés à la localisation (dos de la main en raison du risque de nécrose lié à la finesse de la peau et pli du coude vu la gêne fonctionnelle) et au médicament (notamment : anthracyclines, vincalcaloïdes, épipodophylotoxines, mitomycine C, méchloréthamine). Le traitement consistera à changer la perfusion, aspirer le maximum de produit, désinfecter la surface d'extravasation, ajouter un éventuel antidote (DMSO, dexrazoxane [57], froid pour les anthracyclines) et faire un pansement occlusif alcoolisé. Une alternative est la liposuction chirurgicale.

---

### Les complications hématologiques

L'aplasie médullaire est une des complications iatrogènes les plus fréquentes de la chimiothérapie et plus rarement de la radiothérapie (conventionnelle ou liée à l'administration de produits radioactifs) pouvant entraîner neutropénie fébrile (NF), hémorragie sur thrombopénie et anémie parfois sévère. Ce risque est accru par des facteurs propres au cancer (infiltration médullaire...) ou au traitement (altérations des barrières digestives ou cutanées...). Le risque de NF dépend de la durée (< ou > 7 jours) et de l'intensité de la neutropénie (risque majeur si neutrophiles < 100/mm<sup>3</sup>) [58], fonctions du schéma de chimiothérapie utilisé [59]. Les manifestations de l'infection survenant en neutropénie sont multiples : fièvre, bactériémie, sepsis et choc septique, défaillance organique multiviscérale, SDRA, toutes pouvant aboutir au décès [60]. L'infection responsable de la NF peut être ou non cliniquement et/ou microbiologiquement documentée. De nombreux pathogènes ont été documentés en cas de NF, l'étiologie étant influencée par le type d'immunosuppression : bactéries, champignons (*Candida albicans* et *non albicans*, *Aspergillus sp*, *Pneumocystis jiroveci*...), virus (*Herpes simplex* ou *zoster*, CMV...) et plus rarement parasites (*Toxoplasma gondii*...). Une antibiothérapie

empirique à large spectre, couvrant *Pseudomonas aeruginosa*, doit être débutée le plus rapidement possible après documentation bactériologique. Le choix du mode d'administration, oral ou intraveineux, dépend de la possibilité d'ingestion des antibiotiques et du risque de développer une complication sévère qui peut être évalué en utilisant une échelle d'évaluation telle celle du MASCC [61]. Une équivalence entre traitement oral et intraveineux a été montrée pour les patients à faible risque [62]. Le choix du traitement intraveineux de première intention sera un  $\beta$ -lactame à large spectre ou un carbapénème [63] associé ou non à un aminoglycoside [64] ; l'adjonction systématique d'un glycopeptide en première intention n'est pas justifiée [65]. La mortalité en cas de NF installée ne semble pas influencée par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques de la lignée blanche [66]. La place des traitements antifongiques, antiviraux et prophylactiques (antibiotiques, facteurs de croissance) est à discuter en fonction de la pathologie de base (greffe de moelle osseuse, leucoses...).

Le risque d'hémorragie devient significatif en cas de thrombopénie  $< 50\ 000/\text{mm}^3$  mais peut survenir à des valeurs plus élevées en cas de facteurs de risque associés (CIVD, anomalies plaquettaires...). Le traitement consiste en la transfusion de plaquettes en cas de saignement. En l'absence de risque hémorragique supplémentaire, une transfusion prophylactique est recommandée en cas de thrombopénie  $< 10\ 000/\text{mm}^3$  [67].

L'anémie peut être due à une atteinte médullaire suite au traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie. Les érythropoïétines ont permis de diminuer les transfusions de concentrés érythrocytaires, surtout en cas de chimiothérapie à base de dérivés du platine [68]. Les principales causes d'anémie hémolytique liées au traitement sont décrites dans le tableau IV.

**Tableau IV** – Principales causes d'anémie hémolytique liées au traitement chez le patient cancéreux.

| Catégories       | Mécanisme                               | Facteurs favorisants                                            | Traitement de choix   |
|------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Mécanique        | MAT                                     | MMC<br>greffe de moelle                                         | Plasmaphérèse         |
| Chimiothérapie   | 1. MAT                                  | MMC, CDDP, VBL,<br>BLM, melphalan,<br>chlorambucil, gemcitabine | Plasmaphérèse         |
|                  | 2. Adsorption de complexes immuns       | fludarabine, interféron                                         |                       |
|                  | 3. Dysrégulation immunitaire            | AraC, 6thioguanine, VBL                                         |                       |
|                  | 4. Atteinte membrane GR (stomatocytose) |                                                                 |                       |
| Greffe de moelle | 1. Anémie microangiopathique            | GVH, CspA, RT rénale,<br>CT intensive                           | Plasmaphérèse         |
|                  | 2. Incompatibilité ABO                  | donneur incompatible                                            | Échanges plasmatiques |

MAT = anémie microangiopathique ; MMC = mitomycine C ; CDDP = cisplatine ; VBL = vinblastine ; BLM = bléomycine ; GVH = graft versus host disease ; CspA = ciclosporine A ; RT = radiothérapie ; CT = chimiothérapie.

---

## Les complications métaboliques

Les complications métaboliques chez le cancéreux [69] peuvent être dues à une toxicité directe du traitement (hyponatrémie, hypomagnésémie) ou à un effet du traitement sur la tumeur (hypercalcémie, crise carcinoïde, syndrome de lyse tumorale...)

Plusieurs agents de chimiothérapie ont été associés au développement d'une hyponatrémie [70], liée le plus souvent au développement d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ou à une perte urinaire de sodium par atteinte tubulaire (essentiellement le cisplatine). Les médicaments le plus souvent incriminés sont les vincalcaloïdes (vincristine, vinblastine), les agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan) et les dérivés du platine (cisplatine et dans une moindre mesure le carboplatine). En dehors de l'éviction du médicament incriminé, le traitement sera adapté à l'étiologie (déplétion, SIADH), à la profondeur de l'hyponatrémie et aux symptômes associés [71]. De nouvelles molécules, les vaptans, sont en cours d'investigation pour le traitement du SIADH [72].

---

## L'hypercalcémie

L'hypercalcémie est une complication très fréquente en rapport avec des métastases osseuses ou due à un syndrome paranéoplasique. Le tableau clinique consiste en polydipsie, polyurie, nausées, vomissements, déshydratation, troubles du comportement, confusion, troubles de la conscience. Il faudra envisager le transfert en réanimation en cas d'arythmies cardiaques, de calcémie > 14 à 15 mg/dL, d'insuffisance cardiaque, de troubles de la conscience. Le traitement associera la réhydratation du patient avec au moins 3 litres de NaCl 0,9 % pendant 24 à 48 heures et l'administration de biphosphonates comme le pamidronate, ou le zoledronate, à commencer après réhydratation.

---

## Les complications rénales et des voies urinaires

Une insuffisance rénale obstructive résultant d'un obstacle mécanique partiel ou complet des voies urinaires peut être la conséquence de traitements anticancéreux : rétrécissement urétéral postopératoire, œdème urétéral ou fibrose vésicale sur radiothérapie, caillots (cystite hémorragique, hémorragie urétrale favorisée par la thrombopénie). Le traitement consiste à lever l'obstacle : sonde vésicale ou cathéter suspubien (obstruction basse), sonde urétérale en double J ou néphrostomie percutanée (obstacle haut). La complication du traitement de l'insuffisance rénale obstructive est le syndrome de levée d'obstacle dû, lors de la dérivation urinaire, à une reprise brutale de la diurèse pouvant entraîner une polyurie (diurèse osmotique) avec risque de choc et de troubles ioniques majeurs (Na, K, Ca, P, Mg).

Les principales étiologies de l'insuffisance rénale aiguë organique liées au traitement sont détaillées dans le tableau V. Le traitement est préventif pour certains agents comme le cisplatine (hyperhydratation) et le méthotrexate (hyperhydratation, et alcalinisation des urines pour les hautes doses). En présence d'une insuffisance rénale, il faut éviter les substances néphrotoxiques, adapter la posologie des médicaments, e.a. les agents anticancéreux [73] et en cas de nécessité pratiquer une épuration extrarénale, efficace chez le cancéreux [74, 75].

Les cystites hémorragiques iatrogènes chez le cancéreux sont principalement dues aux antimétabolites comme le cyclophosphamide (complication essentiellement observée avec de hautes doses) et l'ifosfamide (*via* un catabolite, l'acroléine toxique pour l'urothélium) [76] et aux infections à polyomavirus BK ou adénovirus compliquant une greffe de moelle osseuse [77, 78]. Elle peut aussi être observée après radiothérapie et en cas de troubles de coagulation (thrombopénie par aplasie médullaire sur chimiothérapie). Les manifestations sont cystalgies, hématurie entraînant parfois un choc hémorragique, caillottage vésical pouvant occasionner une obstruction des voies urinaires et insuffisance rénale [79]. Pour le cyclophosphamide ou l'ifosfamide, l'action est avant tout préventive par administration de mesna. Le traitement de la cystite hémorragique consiste à corriger les troubles de coagulation, à assurer une analgésie adéquate, une hyperhydratation avec diurèse forcée, une irrigation vésicale pour éviter la formation de caillots et à cautériser par voie cytoscopique d'éventuelles lésions. En cas d'hémorragie non contrôlée, une cystectomie peut devoir être réalisée. Certains traitements ont été testés en cas d'infection virale (cidofovir, ribavirine...) [78]. Le rôle des instillations intravésicales d'alum ou d'autres substances est controversé de par l'absence d'études contrôlées et du risque de morbidité à long terme.

**Tableau V** – Principales étiologies de l'insuffisance rénale organique liées au traitement chez le patient cancéreux.

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Uropathies obstructives</b> | – Syndromes de précipitations intratubulaires : acide urique et hyperphosphatémie (lyse tumorale), médicaments (méthotrexate)<br>– Obstruction des voies urinaires                                                                                                                                                          |
| <b>Traitement</b>              | – Radiothérapie<br>– Agents cytotoxiques : cisplatine, nitrosourées, mitomycine C, ifosfamide, méthotrexate, 5-azacytidine...<br>– Agents biologiques : interleukine-2, interférons<br>– Antibiotiques : aminoglycosides, amphotéricine B, acyclovir, foscarnet, sulfamidés<br>Divers : cyclosporine A, contrastes iodés... |
| <b>Atteintes vasculaires</b>   | – Microangiopathies : syndrome hémolyse-urémie, liée au traitement (mitomycine C, cisplatine, carboplatine, gemcitabine...), greffes de moelle allogéniques                                                                                                                                                                 |
| <b>Nécrose tubulaire aiguë</b> | – Troubles hémodynamiques intrarénaux d'origine médicamenteuse : AINS, IEC<br>– Médicaments : aminoglycosides, amphotéricine B, contrastes iodés, cisplatine...                                                                                                                                                             |

## Conclusion

Dans une population de patients cancéreux atteints d'une complication médicale grave (iatrogène ou non) justifiant une admission à l'USI, le pronostic immédiat en termes de mortalité hospitalière est essentiellement influencé par les perturbations physiopathologiques induites par la complication comme les traduisent les indices de gravité et non par les paramètres liés à l'affection néoplasique sous-jacente.

Divers syndromes systémiques peuvent être la conséquence du traitement anti-cancéreux : le syndrome de réponse inflammatoire systémique, les syndromes d'hyperviscosité et de leucostase, le syndrome de lyse tumorale, le syndrome de fuite capillaire, les réactions anaphylactiques.

L'aplasie médullaire est une des complications iatrogènes les plus fréquentes chez le cancéreux pouvant entraîner neutropénie fébrile, hémorragie sur thrombopénie et anémie parfois sévère.

Certaines complications sont fort spécifiques au traitement du cancer (comme l'extravasation) ou à des médicaments particuliers (comme l'encéphalopathie sur ifosfamide).

Il existe des traitements particuliers pour certaines de ces complications iatrogènes (comme l'urate-oxydase pour le syndrome de lyse tumorale).

## Références

1. Wachter RM, Luce JM, Hearst N, Lo B (1989) Decisions about resuscitation: inequities among patients with different diseases but similar prognoses. *Ann Intern Med* 111: 525-32
2. Groeger JS, Lemeshow S, Price K *et al.* (1998) Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 16: 761-70
3. Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T (2000) Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 2786-92
4. Azoulay E, Moreau D, Alberti C *et al.* (2000) Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 26: 1817-23
5. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M *et al.* (2000) Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 1322-8
6. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T *et al.* (2002) Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 28: 1294-300
7. Massion PB, Dive AM, Doyen C *et al.* (2002) Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 30: 2260-70

8. Maschmeyer G, Bertschat FL, Moesta KT *et al.* (2003) Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2-year period. *Eur J Cancer* 39: 783-92
9. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM *et al.* (2003) Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 31: 104-12
10. Azoulay E, Afessa B (2006) The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med* 32: 3-5
11. Groeger JS, Glassman J, Nierman DM *et al.* (2003) Probability of mortality of critically ill cancer patients at 72 h of intensive care unit (ICU) management. *Support Care Cancer* 11: 686-95
12. Lamia B, Hellot MF, Girault C *et al.* (2006) Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med* 32: 1560-8
13. Faber-Langendoen K (1991) Resuscitation of patients with metastatic cancer. Is transient benefit still futile? *Arch Intern Med* 151: 235-9
14. Vitelli CE, Cooper K, Rogatko A, Brennan MF (1991) Cardiopulmonary resuscitation and the patient with cancer. *J Clin Oncol* 9: 111-5
15. Sculier JP, Markiewicz E (1993) Cardiopulmonary resuscitation in medical cancer patients: the experience of a medical intensive-care unit of a cancer centre. *Support Care Cancer* 1: 135-8
16. Varon J, Walsh GL, Marik PE, Fromm RE (1998) Should a cancer patient be resuscitated following an in-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 36: 165-8
17. Ewer MS, Kish SK, Martin CG *et al.* (2001) Characteristics of cardiac arrest in cancer patients as a predictor of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Cancer* 92: 1905-12
18. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [see comments]. *Crit Care Med* 20: 864-74
19. Sculier JP, Bron D, Verboven N, Klustersky J (1988) Multiple organ failure during interleukin-2 administration and LAK cells infusion. *Intensive Care Med* 14: 666-7
20. Diana D, Sculier JP (1990) Haemodynamic effects induced by intravenous administration of high doses of r-Met Hu IL-2 [ala-125] in patients with advanced cancer. *Intensive Care Med* 16: 167-70
21. Nurnberger W, Willers R, Burdach S, Gobel U (1997) Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 74: 221-4
22. Haire WD (2002) Multiple organ dysfunction syndrome in hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med* 30(5 Suppl): S257-S262
23. Sculier JP, Weerts D, Klustersky J (1984) Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20: 55-60

24. Malik I, Hussain M, Yousuf H (2001) Clinical characteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: need for better strategies. *J Infect* 42: 120-5
25. Sculier JP (1995) Indications for intensive care in the management of infections in cancer patients. In: Klustersky J, editor. *Infectious complications of cancer*. Kluwer Academic Publishers p. 233-44
26. Ablin AR (1984) Supportive care for children with cancer. Guidelines of the Childrens Cancer Study Group. Managing the problem of hyperleukocytosis in acute leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 6: 287-90
27. Dombret H (1993) Syndrome de lyse tumorale aiguë. In: Leclercq B, Sculier JP, editors. *Réanimation en cancérologie*. Paris: Masson, p. 115-29
28. Ravaud A, Negrier S, Lakdja F *et al.* (1991) Effets secondaires de l'interleukine 2. *Bull Cancer* 78: 989-1005
29. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A (1996) Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant* 18: 177-84
30. Haire WD, Ruby EI, Gordon BG *et al.* (1995) Multiple organ dysfunction syndrome in bone marrow transplantation. *JAMA* 274: 1289-95
31. Pene F, Aubron C, Azoulay E *et al.* (2006) Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 24: 643-9
32. O'Brien ME, Souberbielle BE (1992) Allergic reactions to cytotoxic drugs--an update. *Ann Oncol* 3: 605-10
33. Park HY, Suh GY, Jeon K *et al.* (2008) Outcome and prognostic factors of patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit for septic shock. *Leuk Lymphoma* 49: 1929-34
34. Shan K, Lincoff AM, Young JB (1996) Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 125: 47-58
35. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al.* (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783-92
36. Martin M, Esteva FJ, Alba E *et al.* (2009) Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 14: 1-11
37. Graus F, Rogers LR, Posner JB (1985) Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 64 :16-35
38. Saphner T, Tormey DC, Gray R (1991) Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 9: 286-94
39. Barcelo R, Lopez-Vivanco G, Mane JM *et al.* (2000) Distal ischemic changes related to combination chemotherapy with cisplatin and gemcitabine: description of four cases. *Ann Oncol* 11: 1191-4
40. Lee AY, Levine MN, Baker RI *et al.* (2003) Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 349: 146-53
41. Falanga A, Zacharski L (2005) Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 16: 696-701

42. Kurul S, Saip P, Aydin T (2002) Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol* 3: 684-92
43. Samaras P, Dold S, Braun J *et al.* (2008) Infectious port complications are more frequent in younger patients with hematologic malignancies than in solid tumor patients. *Oncology* 74: 237-44
44. Martino P, Micozzi A, Venditti M *et al.* (1990) Catheter-related right-sided endocarditis in bone marrow transplant recipients. *Rev Infect Dis* 12: 250-7
45. Kasper B, Harter C, Meissner J *et al.* (2004) Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide? *Support Care Cancer* 12: 205-7
46. Pelgrims J, De Vos F, Van den BJ *et al.* (2000) Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer* 82: 291-4
47. Quoix E, Mornex F, Milleron B, Pauli G (1997) Manifestations respiratoires radio- et chimio-induites. *Rev Mal Respir* 14: 341-53
48. Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH (1982) Leukemic cell lysis pneumonopathy. A complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer* 50: 2763-70
49. Metcalf JP, Rennard SI, Reed EC *et al.* (1994) Corticosteroids as adjunctive therapy for diffuse alveolar hemorrhage associated with bone marrow transplantation. University of Nebraska Medical Center Bone Marrow Transplant Group. *Am J Med* 96: 327-34
50. Davila ML (2007) Neutropenic enterocolitis: current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep* 9: 116-20
51. Gorschluter M, Mey U, Strehl J *et al.* (2005) Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 75: 1-13
52. Lassau N, Auperin A, Leclerc J *et al.* (2002) Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. *Transplantation* 74: 60-6
53. Attal M, Huguet F, Rubie H *et al.* (1992) Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood* 79: 2834-40
54. Song JS, Seo JJ, Moon HN *et al.* (2006) Prophylactic low-dose heparin or prostaglandin E1 may prevent severe veno-occlusive disease of the liver after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korean children. *J Korean Med Sci* 21: 897-903
55. Gluckman E, Jolivet I, Scrobohaci ML *et al.* (1990) Use of prostaglandin E1 for prevention of liver veno-occlusive disease in leukaemic patients treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 74: 277-81
56. Simon M, Hahn T, Ford LA *et al.* (2001) Retrospective multivariate analysis of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: possible beneficial use of low molecular weight heparin. *Bone Marrow Transplant* 27: 627-33
57. Mouridsen H, Langer S, Buter J *et al.* (2007) Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol* 18: 546-50
58. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ (1966) Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328-40

59. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ *et al.* (2006) American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 24: 5091-7
60. Kefford RF, Cooney NJ, Woods RL *et al.* (1981) Causes of deaths in an oncology unit. *Eur J Cancer Clin Oncol* 17: 1117-24
61. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB *et al.* (2000) The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18: 3038-51
62. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T *et al.* (1999) A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341: 305-11
63. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L (2006) Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 57: 176-89
64. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003) Beta lactam monotherapy *versus* beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326: 1111
65. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA *et al.* (2005) Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 5: 431-9
66. Clark OA, Lyman GH, Castro AA *et al.* (2005) Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23: 4198-214
67. Rebulli P, Finazzi G, Marangoni F *et al.* (1997) The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 337: 1870-5
68. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G *et al.* (2005) Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 489-98
69. Odell WD (1997) Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol* 24: 299-317
70. Berghmans T (1996) Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 4: 341-50
71. Decaux G, Soupart A (2003) Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 326: 25-30
72. Decaux G, Soupart A, Vassart G (2008) Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 371: 1624-32
73. Kintzel PE, Dorr RT (1995) Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 21: 33-64
74. Berghmans T, Meert AP, Markiewicz E, Sculier JP (2004) Continuous venovenous haemofiltration in cancer patients with renal failure: a single-centre experience. *Support Care Cancer* 12: 306-11
75. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M *et al.* (2007) Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 33: 765-72

76. Furlanut M, Franceschi L (2003) Pharmacology of ifosfamide. *Oncology* 65 (Suppl 2):2-6
77. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C *et al.* (2001) Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 32: 1325-30
78. Dropulic LK, Jones RJ (2008) Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 41: 11-8
79. Russo P (2000) Urologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 27: 284-98



## Considérations microbiologiques

La prévention des infections se réalisera de manière différente selon les facteurs qui y prédisposent. Mais, de manière globale, certaines approches sont utilisables chez tous les patients : 1) tentative d'améliorer les défauts immunitaires du patient ; 2) réduction de l'acquisition des pathogènes potentiels ; 3) suppression des micro-organismes qui colonisent le patient et sont susceptibles d'être responsables, plus tard, d'une infection ; et 4) réduction de toute manœuvre qui pourrait léser les barrières anatomiques naturelles.

Comme indiqué dans le tableau I, les différentes anomalies des mécanismes de défense sont associées à des infections causées par des germes différents. L'expression clinique de ces infections peut également être variable en fonction du type d'atteinte des mécanismes de défense de l'hôte. Toutefois, il existe de nombreuses exceptions à ces règles générales et, par ailleurs, le nombre de pathogènes qui peuvent être impliqués dans les infections chez le patient atteint de cancer est certainement beaucoup plus grand que ce qui est rapporté, de manière synthétique, dans le tableau I.

En particulier, les cliniciens doivent être conscients que le type de pathogènes, responsables d'infections chez le patient neutropénique, a considérablement changé au cours des dernières décades. Alors que dans les années 1970, la plupart des infections chez le patient neutropénique étaient dues aux bacilles à Gram négatif, actuellement, ceux-ci sont remplacés, un peu partout, par des bactéries à Gram positif, en particulier *Staphylococcus epidermidis* et divers types de *Streptococcus viridans*.

Les raisons pour ces changements ne sont pas absolument claires ; une meilleure hygiène à l'hôpital, l'utilisation de cathéters intraveineux laissés en place de manière prolongée et l'utilisation, à titre prophylactique, des fluoroquinolones sont, parmi d'autres, certains facteurs qui auraient pu expliquer ce changement d'écologie [1].

De plus, il faut savoir que de nouveaux pathogènes, quasiment inconnus il y a quelques années, font progressivement leur apparition chez le patient cancéreux : toutefois, ce phénomène est plus lent et moins important que la rapide émergence de ces pathogènes chez les patients atteints du SIDA. Enfin, les pathogènes qui sont responsables d'infection chez des patients atteints de cancer et, d'autres pathologies immunosuppressives, sont de plus en plus résistants à nos moyens thérapeutiques. Cette résistance peut être intrinsèque, comme c'est le cas de la résistance de *Candida krusei* aux imidazolés ou elle peut être acquise, comme en témoignent les épidémies récentes d'infections dues à des entérocoques résistants

**Tableau I** – Facteurs prédisposant aux infections chez les patients atteints de cancer.

| Défaut des mécanismes de défense | Pathogènes                        | Types cliniques d'infection                                            |
|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Granulocytopenie                 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     | Bactériémie, <i>ecthyma gangrenosum</i>                                |
|                                  | <i>Klebsiella pneumoniae</i>      | Pneumonie, bactériémie                                                 |
|                                  | <i>Escherichia coli</i>           | Infection urinaire, digestive (diverticulite) ou des voies biliaires   |
|                                  | <i>Staphylococcus aureus</i>      | Cellulite, furoncle, infection de PAC                                  |
|                                  | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | Infection de cathéter                                                  |
|                                  | <i>Streptococcus sp.</i>          | Pharyngite, bactériémie                                                |
|                                  | <i>Candida sp.</i>                | Fongémie                                                               |
|                                  | <i>Aspergillus sp.</i>            | Pneumonie, sinusite                                                    |
|                                  | <i>Zygomycetes sp.</i>            | Pneumonie, sinusite                                                    |
|                                  | Immunodéficience cellulaire       | <i>Listeria monocytogenes</i>                                          |
| <i>Salmonella sp.</i>            |                                   | Entérite                                                               |
| <i>Mycobacterium sp.</i>         |                                   | Pneumonie                                                              |
| <i>Nocardia sp.</i>              |                                   | Pneumonie/abcès cérébraux                                              |
| <i>Legionella pneumophila</i>    |                                   | Pneumonie                                                              |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>   |                                   | Méningite                                                              |
| <i>Varicella-zoster</i>          |                                   | Vésicules cutanées                                                     |
| <i>Herpes simplex virus</i>      |                                   | Vésicules cutanéomuqueuses                                             |
| <i>Cytomegalovirus</i>           |                                   | Pneumonie interstitielle, hépatite, encéphalite, colite, pancyclopénie |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i>     |                                   | Pneumonie interstitielle                                               |
| <i>Toxoplasma gondii</i>         |                                   | Abcès cérébraux                                                        |
| <i>Strongyloides stercoralis</i> | Colite, hyperinfection            |                                                                        |
| Immunodéficience humorale        | <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | Bactériémie                                                            |
|                                  | <i>Haemophilus influenzae</i>     | Pneumonie                                                              |
|                                  | <i>N. meningitidis</i>            | Méningite                                                              |

à la vancomycine chez les patients ayant été traités avec des céphalosporines et/ou des glycopeptides. C'est la raison pour laquelle une surveillance épidémiologique constante est nécessaire chez des patients dont les mécanismes de défense naturelle contre l'infection sont altérés, de manière à détecter à temps l'émergence de pathogènes inhabituels et, en particulier, de leur éventuelle résistance aux thérapies courantes.

Chez les patients présentant une neutropénie prolongée (> 20 jours), le risque d'infection fongique invasive, notamment l'aspergillose, est tout à fait réel. Les infections virales (HSV, VZV, CMV, EBV et autres) se voient surtout chez les patients immunodéprimés, notamment mais non exclusivement, à la suite d'une transplantation de cellules souches médullaires ; cette immunosuppression prédispose également à des pathogènes plus rares (*Pneumocystis jiroveci*).

### Amélioration des mécanismes de défense et prévention des infections

Le développement des facteurs stimulant la granulopoïèse (G-CSF) a permis de nouvelles approches préventives des infections liées aux neutropénies induites par l'administration de chimiothérapie [2]. Les agents stimulants la granulopoïèse sont probablement utiles pour réduire la sévérité et la durée des granulocytopenies prolongées, comme celles que l'on observe après une transplantation autologue ou allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques. De manière plus générale, l'utilisation de ces agents est indiquée chez tout patient

recevant une chimiothérapie agressive, dont on pense qu'elle entraînera une neutropénie fébrile dans  $\geq 20\%$  des cas. Dans ces conditions, la prévention effective de la neutropénie fébrile peut être réalisée chez 60 % des patients. On pense, de plus en plus, que cette limite de 20 % pour le risque de neutropénie fébrile est trop élevée, notamment chez les patients âgés et chez ceux qui présentent des comorbidités importantes et/ou multiples. L'utilisation de ces facteurs peut également prévenir l'infection chez un patient qui a présenté, déjà, avec le même type de chimiothérapie, de la fièvre au cours d'une neutropénie ; dans ces circonstances, l'utilisation de G-CSF permet de réadministrer, chez la plupart des patients, la même dose de chimiothérapie dans des délais normaux sans devoir recourir à une réduction de dose ou à un espacement de l'administration [3].

En ce qui concerne les déficiences de l'immunité cellulaire, il n'y a pas de prévention que l'on puisse utiliser de routine encore que, récemment, il a été possible de transférer des cellules immunocompétentes à des patients immunodéprimés et d'obtenir ainsi une protection contre les infections à virus cytomégalique. Ces techniques pourraient être étendues à d'autres pathogènes. L'utilisation des vaccins est une autre possibilité pour prévenir les infections ; toutefois, l'immunisation active n'a pas été toujours couronnée de succès chez les patients atteints de cancer, en partie à cause d'une production insuffisante d'anticorps. Par ailleurs, l'utilisation des vaccins contenant des pathogènes atténués est déconseillée. Les vaccinations ont un rôle tout particulier chez les patients ayant subi une transplantation allogénique de moelle et ce sujet sera discuté plus tard.

Chez les patients présentant un défaut de l'immunité humorale, on peut prévenir les complications infectieuses par l'administration régulière d'immunoglobulines par voie intraveineuse. À côté des immunoglobulines non spécifiques, on peut recourir, dans certains cas, à des immunothérapies passives spécifiques dirigées contre certaines bactéries mais surtout contre des virus comme celui de la varicelle.

Une autre manière de prévenir les infections chez les patients atteints de cancer est de réduire l'acquisition de pathogènes potentiels et/ou de supprimer ces micro-organismes. La réduction de l'acquisition de pathogènes, comme les bacilles à Gram négatif, peut être obtenue par une hygiène très soignée, en particulier le lavage répété des mains et l'isolement du patient dans un environnement semi-stérile, où aucune alimentation non cuite ne sera servie. Dans ces conditions, il faut faire particulièrement attention aux contaminations *via* l'eau ou l'air ; des épidémies causées par *Legionella pneumophila* ont été associées à la contamination de réservoirs d'eau dans certains hôpitaux et des épidémies d'infections à *Aspergillus sp.* ont été décrites dans des hôpitaux, au sein desquels, ou à proximité desquels, des travaux de construction étaient réalisés. La suppression des pathogènes potentiels est généralement réalisée par une antibiothérapie prophylactique. Différents schémas ont été préconisés mais, aujourd'hui, la prévention des infections à bacilles à Gram négatif chez les patients neutropéniques est réalisée le plus efficacement par l'utilisation des fluoroquinolones [4]. La prévention des infections dues aux germes à Gram positif est moins aisée mais sans doute moins nécessaire, car ces infections sont moins virulentes que celles causées par les bacilles à Gram négatif. Comme les infections à germes Gram positif sont surtout associées à l'usage de cathéters intraveineux et/ou à des atteintes de muqueuses, la prévention doit porter principalement à ce niveau.

La chimioprévention a pour complication majeure l'émergence de microbes résistant aux agents antimicrobiens utilisés pour cette prévention.

Le mécanisme du développement de cette résistance et les facteurs qui la rendent cliniquement et épidémiologiquement importante ne sont pas entièrement connus ; toutefois, l'utilisation de la chimioprévention n'est pas le seul facteur responsable pour l'émergence de bactéries résistantes, puisque les antibiotiques sont largement surutilisés dans la communauté, tant chez l'homme que chez l'animal.

La prophylaxie des infections à *Candida sp.* peut être réalisée par l'emploi du fluconazole ; ceci est formellement indiqué chez les leucémiques et chez les patients ayant reçu une greffe de moelle ou de cellules souches. En ce qui concerne la prévention de l'aspergillose, chez les patients à risque élevé, on peut utiliser soit l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole ainsi que l'isolement strict, en unité à air filtré, si possible.

Chez les patients présentant des déficiences de leur immunité cellulaire, et en particulier chez ceux qui reçoivent des greffes allogéniques de moelle osseuse, les infections virales sont fréquentes. La prévention des infections à *Herpes simplex* (HSV) peut être réalisée par l'utilisation d'acyclovir. La prévention des infections à cytomégalovirus (CMV) est basée principalement sur l'utilisation des transfusions CMV négatives chez les receveurs CMV négatifs. Chez les patients CMV positifs, l'acyclovir prophylactique et une détection précoce du virus dans le sang, de manière à commencer sans tarder un traitement par ganciclovir ou foscarnet, est probablement l'approche optimale.

Les modalités pour prévenir l'infection chez les patients atteints de cancers, en particulier, lorsqu'ils sont neutropéniques, sont résumées dans le tableau II. Il faut souligner ici que ces recommandations sont dans un état constant de modification et doivent être adaptées à l'émergence de résistance et/ou au développement de nouveaux problèmes cliniques comme, par exemple, l'apparition d'effets secondaires qui sont relativement fréquents chez ces patients souvent poly- et multitraités.

Une prévention des complications tardives est particulièrement importante chez des patients recevant des transplantations allogéniques de moelle osseuse. Après que le patient soient sortis de l'hôpital, il convient de les maintenir sous une prophylaxie par cotrimoxazole pendant plusieurs mois, aussi longtemps qu'un traitement immunosuppresseur est requis ; les bactéries encapsulées et *Pneumocystis jiroveci* peuvent être ainsi efficacement prévenues. Si le cotrimoxazole n'est pas toléré, il convient de recourir à l'administration de pentamidine par inhalation.

On pratiquera également une vaccination contre la diphtérie, le tétanos, le pneumocoque, le méningocoque et l'hépatite B. L'efficacité peut être vérifiée par la mesure du taux des anticorps six à huit semaines après l'immunisation. Le vaccin poliomyélitique tué peut être administré une à deux années après la transplantation. La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, qui se fait à l'aide de virus atténués mais vivants, ne doit pas être administrée à un patient allogreffé présentant une maladie du greffon contre l'hôte chronique ; ces vaccins peuvent être donnés à tous les autres patients mais seulement deux ans après la transplantation ; cette recommandation n'est toutefois pas admise par tout le monde.

## Les approches thérapeutiques empiriques

La décision d'instaurer une antibiothérapie chez le patient cancéreux fébrile nécessite une évaluation anamnétique, clinique, microbiologique, biologique et éventuellement radiologique. Il s'agit de déterminer si le patient est neutropénique ou pas, s'il a une immunodéficience humorale ou cellulaire, s'il reçoit un traitement immunosuppresseur, s'il est splénectomisé, s'il y a un foyer infectieux, clinique ou radiologique, et s'il existe des signes de sepsis tels que tachypnée, tachycardie, hypotension ou marbrures.

Concernant le patient neutropénique ( $PMN \leq 500$  cellules/ $\mu L$ ), à cause de la diminution de la réaction inflammatoire, les symptômes et les signes de l'infection sont atténués ou même absents. La fièvre ( $T^\circ \geq 38,3$  °C ou bien deux pics de  $T^\circ > 38$  °C dans les 24 h et séparés par au moins 2 h) est souvent la seule manifestation précoce de l'infection, et constitue le signal pour l'initiation du traitement empirique. C'est ce concept, introduit dans les années 1960, qui a permis de réduire de manière dramatique la mortalité liée à la neutropénie fébrile. Jusqu'au début des années 1980, un traitement combiné associant une  $\beta$ -lactamine et un aminoglycoside a constitué le traitement empirique de choix. Ceci était justifié par la prédominance des bactéries à bacille Gram négatif comme responsables de la majorité des infections sévères. Par ailleurs, les  $\beta$ -lactamines disponibles à cette époque avaient une activité intrinsèque relativement modeste sur *Pseudomonas aeruginosa*. Cependant, à partir du milieu des années 1980, et parallèlement au changement épidémiologique vers une prédominance de bactéries à Gram positif comme cause des bactériémies, plusieurs études comparatives ont montré une équivalence entre une monothérapie par  $\beta$ -lactamine et sa combinaison avec un aminoglycoside. En fait, l'introduction de nouvelles  $\beta$ -lactamines avec une meilleure activité contre les bacilles à Gram négatif, en particulier contre *Pseudomonas aeruginosa*, a contribué à réduire le rôle du traitement combiné avec un aminoglycoside potentiellement toxique pour l'oreille et les reins. Plus récemment, à partir du milieu des années 1990, l'attitude consistant en une hospitalisation systématique et une antibiothérapie intraveineuse pour les patients neutropéniques a commencé à changer en faveur d'une prise en charge adaptée au risque. Des règles prédictives du taux de complications associées à l'épisode de neutropénie fébrile ont été élaborées et une catégorisation en risque faible (< 5 %) ou risque élevé a été établie [5]. Par conséquent, un choix de traitement par voie orale et une sortie rapide à domicile ont été proposés aux patients avec neutropénie fébrile à faible risque de complications, tandis que le patient avec un risque élevé de complications sera traité en hospitalisation avec une antibiothérapie intraveineuse. Le score MASCC peut prédire, dans une certaine mesure, la présence d'une bactériémie au cours d'un épisode de neutropénie fébrile ; de toute manière, un score défavorable est associé avec un risque élevé de complications et de décès, en cas de bactériémie ; en particulier, s'il s'agit de bacilles à Gram négatif [6].

### Traitement empirique du patient en neutropénie fébrile à faible risque

Plusieurs systèmes d'évaluation ont été élaborés pour déterminer le risque de complications mais celui du score MASCC permet de sélectionner les patients à faible risque avec une bonne sensibilité et spécificité [5]. La question suivante est de savoir si le patient à faible risque peut bénéficier d'un traitement oral. En effet, plusieurs conditions supplémentaires doivent être remplies comme l'absence de mucite orale, de diarrhée ou de vomissements. Deux larges études prospectives [7, 8], randomisées ont comparé antibiothérapie orale et intraveineuse chez des patients en neutropénie fébrile à faible risque de complications. L'association amoxicilline-clavulanate avec la ciprofloxacine a été utilisée dans les deux études et a montré une efficacité équivalente à celle des antibiotiques intraveineux.

Une étude récente de l'EORTC a comparé la moxifloxacine orale au régime associant amoxicilline-clavulanate plus ciprofloxacine dans le traitement empirique de la neutropénie fébrile à faible risque. Ceci a pu montrer que la moxifloxacine était aussi efficace que la combinaison amoxicilline-clavulanate avec ciprofloxacine, tout en réduisant le nombre de comprimés à 1 par jour [9]. L'antibiothérapie orale a permis une prise en charge ambulatoire après une évaluation et observation à l'hôpital pendant une courte période de 2 à 24 heures [10].

### Traitement de la neutropénie fébrile à haut risque

Il implique une hospitalisation et un traitement par antibiothérapie intraveineuse. Une  $\beta$ -lactamine active contre les bactéries à Gram négatif incluant le *Pseudomonas aeruginosa* reste la base autour de laquelle s'articule toute la prise en charge. Le choix de la  $\beta$ -lactamine va dépendre de plusieurs facteurs, parmi lesquels l'épidémiologie locale de l'institution a un rôle déterminant et notamment le pourcentage de sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa*, et l'incidence de bactéries productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi [11]. Parmi les  $\beta$ -lactamines, il est important de faire la distinction entre des molécules comme la ceftazidime, le céfépime ou pipéracilline-tazobactam parmi lesquelles la probabilité de résistance croisée est élevée [12], et les carbapénèmes comme l'imipénème ou le méropénème qui gardent une bonne activité en cas d'émergence de résistance aux autres  $\beta$ -lactamines. Pour autant que l'incidence de base des bacilles à Gram négatif producteurs de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) soit faible dans l'institution, une stratégie séquentielle peut être appliquée où des molécules comme ceftazidime, céfépime ou pipéracilline-tazobactam seraient utilisées en première ligne, en réservant les carbapénèmes pour la deuxième ligne. Parmi les molécules de première ligne, certains avantages théoriques du céfépime et de la pipéracilline-tazobactam sur la ceftazidime ont été avancés, notamment une meilleure activité contre les streptocoques et staphylocoques oxacilline-sensibles [13].

Dans certaines situations cliniques telles que mucite orale sévère ou gingivite nécrosante, typhlite, abcès péri-anal et chez le patient avec allogreffe de cellules souches (17 % de bactériémies dues à des anaérobies), une couverture des germes anaérobies s'impose [14-16]. Si des molécules telles que pipéracilline-tazobactam

ou les carbapénèmes couvrent bien la majorité des anaérobies, il n'en est pas de même pour les céphalosporines ou l'aztréonam, auxquelles il faut associer du métronidazole dans ces conditions.

### **Y a-t'il encore un rôle pour la combinaison $\beta$ -lactamine-aminoglycoside dans le traitement empirique ?**

Cette question a été examinée dans deux méta-analyses portant sur des études comparatives entre monothérapie et traitement combiné [17-18]. La conclusion était qu'il n'y a aucun avantage et un excès de toxicité dans le traitement combiné. Cependant, il est important de signaler que la mortalité est la plus élevée dans le sous-groupe de patients avec sepsis, variant entre 18 et 40 % alors qu'elle n'est que de l'ordre de 2,8 % pour les patients sans sepsis [19]. Si un bénéfice quelconque du traitement combiné est à espérer, c'est au sein du groupe des patients septiques qu'il faut le rechercher. Malheureusement, aucune des études n'a ciblé spécifiquement cette population. Dès lors, si pour la majorité des épisodes de neutropénie fébrile, un traitement combiné n'est pas justifié, d'après les données actuelles, pour le groupe de patients avec sepsis et mortalité élevée, le bénéfice d'un traitement combinant  $\beta$ -lactamine et aminoglycoside pourrait contrebalancer la toxicité potentielle d'un tel régime.

### **Qu'en est-il de l'adjonction empirique d'un glycopeptide ?**

Parmi les bactéries à Gram positif, rares sont celles qui causent une infection fulminante avec une morbidité et une mortalité élevée. C'est parfois le cas des *Streptococcus viridans*, du pneumocoque et du *Staphylococcus aureus*, qui nécessitent une couverture optimale d'emblée [20]. Là aussi, l'épidémiologie locale, et notamment la résistance à la pénicilline et à l'oxacilline de ces micro-organismes, qui peut être variable d'une institution à l'autre, va jouer un rôle important. Une revue Cochrane récente [21], portant sur treize études randomisées comparant l'intérêt de l'adjonction d'un antibiotique anti-Gram positif au régime empirique initial, n'a montré aucun bénéfice en termes d'échec, de superinfections à germe Gram positif ou de mortalité globale. Cependant, il existe des circonstances où un glycopeptide doit être ajouté d'emblée. C'est le cas des patients connus pour être colonisés par un staphylocoque doré oxacilline-résistant, si ce dernier est endémique dans l'unité ou l'institution, si le patient présente des lésions cutanées susceptibles d'être causées par des staphylocoques résistants, tels que folliculite, furonculose ou cellulite autour d'un orifice de perfusion ou du réservoir d'un Port-a-cath, et si la résistance des *Streptococcus viridans* à la pénicilline est élevée dans l'institution [22].

### Quand et comment modifier l'antibiothérapie initiale chez un patient avec une neutropénie fébrile persistante ?

Peu d'études ont abordé cette question de manière spécifique. D'après une étude du groupe anti-infectieux de l'EORTC, le temps moyen de défervescence sous monothérapie par pipéracilline-tazobactam était de cinq jours [23]. Dès lors, pour des patients qui restent fébriles, qui sont hémodynamiquement stables et chez qui l'on n'a pas isolé de germe résistant, il semble raisonnable d'attendre cinq jours pour effectuer des modifications de l'antibiothérapie initiale. En revanche, chez ceux qui manifestent des signes de sepsis, d'hypotension ou autres manifestations de détérioration clinique, à n'importe quel moment, il est recommandé de changer pour une molécule qui n'a pas de résistance croisée avec celle utilisée initialement. Le plus souvent, il s'agira d'un changement vers un carbapénème. Simultanément, une investigation complémentaire doit être entreprise, comprenant un test sérologique pour le dosage de galactomannane, un CT-scan du thorax et sinus, ainsi que d'autres tests à la recherche d'une infection virale ou parasitaire.

### Qu'en est-il du traitement antifongique empirique ?

Le traitement empirique antifongique chez le patient avec une neutropénie fébrile persistante malgré une antibiothérapie à large spectre se justifie par le fait que le diagnostic précoce des infections fongiques invasives est difficile à établir avec, comme conséquence, un délai dans le traitement adéquat et un excès de mortalité. Ce concept du traitement empirique antifongique est basé sur deux études des années 1980, avec un nombre limité de patients et comparant amphotéricine B avec un placebo, et montrant une diminution de mortalité due aux infections fongiques. Ces études ont été réalisées à une époque où la prophylaxie antimycotique était inefficace et des tests de diagnostic précoce tels que ELISA pour l'antigène galactomannane et PCR pour la détection de l'*Aspergillus* étaient inexistants, ce qui soulève la question de la validité actuelle de ce concept. En effet, la prophylaxie antimycotique dont nous disposons actuellement, les nouveaux tests biologiques et le diagnostic radiologique ont contribué à réduire la nécessité du traitement empirique antifongique [24-26]. Ce qui fait que la tendance actuelle évolue plutôt vers une stratégie où l'initiation du traitement antifongique se base sur un élément diagnostique (ELISA-galactomannane ou CTscan) en plus de la persistance de pyrexie.

Le choix de l'agent antifongique entre une formulation d'amphotéricine B, la caspofungine ou le voriconazole, va dépendre de plusieurs facteurs. En effet, le type de prophylaxie antifongique reçue peut avoir une valeur indicative : le fluconazole n'est pas actif sur l'*Aspergillus*, et peut exercer une pression sélective pour les *Candida krusei* et *glabrata* ; le voriconazole a été impliqué dans l'émergence de *Zygomycetes* ; également, la présentation clinique peut influencer ce choix ; par exemple, l'atteinte rhinocérébrale est plus suggestive d'une zygomycose de même que la présence d'un infiltrat pulmonaire nodulaire avec dosage répétitif négatif du galactomannane. La présence d'une altération des tests hépatiques ou d'une insuffisance peut également influencer le choix de l'agent antifongique.

En ce qui concerne le traitement empirique des infiltrats pulmonaires chez les patients cancéreux, il est important de prendre en compte les éléments épidémiologiques, le mode d'installation, le type d'immunodéficience sous-jacente et le type d'infiltrat radiologique. Seule l'intégration de ces éléments permet de sélectionner un traitement empirique adéquat. Des algorithmes basés sur ces éléments ont déjà été établis [27]. De même, le traitement empirique des infections du système nerveux central chez le patient cancéreux dépend également du type d'immunodéficience sous-jacente et de la présentation clinique : méningite, méningo-encéphalite ou lésion(s) focale(s). L'association d'une couverture des germes encapsulés avec un anti-*Listeria* et un anti-*Herpes* est souvent préconisée pour les méningites ou méningoencéphalites, tandis qu'une association de carbapénème, voriconazole plus pyriméthamine-clindamycine est préconisée en cas de lésions focales.

### Présentation clinique des infections chez les patients atteints de cancer

Les infections respiratoires sont extrêmement fréquentes chez les patients immunocompromis et/ou granulocytopéniques. Environ un tiers des patients neutropéniques avec pneumonie confirmée ne présentent pas de toux, d'expectorations et n'ont pas de râles à l'auscultation [28]. En revanche, plus de 50 % vont présenter une bactériémie associée. Les patients avec une aspergillose pulmonaire peuvent manifester une douleur thoracique pleurétique qui mime une embolie pulmonaire. Certaines manifestations extrapulmonaires peuvent être utiles comme une diarrhée, protéinurie, hyponatrémie et altération des tests hépatiques, en cas de légionellose. Également, la présence d'infiltrats alvéolaires plurifocaux est suggestive de cette dernière infection. Chez un patient immunodéprimé, la présence d'éosinophilie, de prurit, de diarrhée et d'infiltrats alvéolaires diffus peut indiquer une strongyloïdose [29]. Par contre, la présence de nodules sous-cutanés, d'abcès cérébraux associés à des infiltrats réticulo-nodulaires est compatible avec une nocardiose [30]. Le CTscan thoracique est supérieur à la radiographie standard, pour montrer le type d'infiltrat radiologique (comblement alvéolaire, nodule cavitare ou pas, infiltrat interstitiel ou miliaire) et la topographie exacte afin d'orienter la bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire [31].

Un écoulement nasal, un épistaxis, un œdème de la joue avec douleur à la pression, ou un œdème périorbitaire, suggèrent une sinusite. Au CTscan, l'effraction de la paroi et l'extension de l'infection vers les tissus avoisinants peut indiquer une origine mycotique. Une zone de nécrose noirâtre au niveau de la muqueuse nasale ou de la peau en regard du canal lacrymal constitue un argument en faveur d'une zygomycose sinusale [32]. Les caractéristiques et l'approche recommandée dans le cas des infections respiratoires opportunistes non bactériennes sont résumées dans le tableau II.

Le tube digestif, dont l'épithélium se renouvelle rapidement, est très sensible à la chimiothérapie, ce qui favorise la survenue fréquente de mucites parfois sévères. La cavité buccale est une source importante de bactériémies avec des germes de la flore orale tels que *Streptococcus viridans*, *Fusobacterium* et *Stomatococcus* [16, 33]. En cas de gingivite nécrosante, des infections à *Anaerobes* stricts du genre

**Tableau II** – Caractéristiques cliniques et thérapies spécifiques des pneumonies non bactériennes chez le patient cancéreux.

| Organisme                        | Aspects cliniques                                                                                                                                                                                                                                              | Traitements                                                                                                                                     |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Aspergillus sp.</i>           | Début brutal, douleur thoracique ; ulcération cutanée (rare) ; abcès cérébraux ; infiltrats nodulaires souvent multiples, ressemblant à des infarctus pulmonaires, signe du halo et cavitation fréquente, particulièrement bien visibles sur le CTscan         | Voriconazole : dose de charge :<br>2 × 6 mg/kg/jour<br>puis 2 × 4 mg/kg/jour                                                                    |
| <i>Zygomycetes</i>               | Début brutal et évolution souvent fulminante ; ulcération nécrotique au niveau du palais ; lésion cutanée ressemblant à l' <i>Ecthyma gangrenosum</i> ; nodules sous-cutanés en cas de dissémination : aspect radiologique semblable à celui de l'aspergillose | Formulation lipidique d'amphotéricine B<br>3-5 mg/kg/j plus débridement chirurgical                                                             |
| <i>Coccidioides immitis</i>      | Voyage dans des zones endémiques, pneumonie progressive souvent aiguë, dissémination miliaire possible                                                                                                                                                         | Amphotéricine B : 1-1,5 mg/kg par jour i.v. jusqu'à 2-2,5 g dose totale                                                                         |
| <i>Histoplasma capsulatum</i>    | Hépatosplénomégalie ; infiltrats bronchopneumoniques avec disséminations miliaires mais la radiographie du thorax peut être normale                                                                                                                            | Amphotéricine B (comme pour la coccidio-idomycose) ; ketoconazole ou itraconazole 400 mg/jour p.o.                                              |
| <i>Fusarium sp.</i>              | Semblable à l'aspergillose ; les ulcérations cutanées sont fréquentes ; peut être isolé à partir d'hémocultures                                                                                                                                                | Résistant à l'amphotéricine B ; voriconazole 2 × 6 mg/kg/j i.v. 1 <sup>er</sup> jour, puis 2 × 4 mg/kg/j i.v. ou posaconazole 4 × 200 mg/j p.o. |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i>     | Début subaigu, dyspnée, infiltrat interstitiel avec aspect caractéristique de verre dépoli au CT-scan ; BAL souvent positif pour recherche du pathogène (examen direct, PCR)                                                                                   | TMP-SMX (20 et 100 mg/kg) i.v. ou pentamidine 4 mg/kg par jour i.v., TMP<br>3 × 300 mg et dapsone 100 mg/jour p.o.                              |
| <i>Rhodococcus equi</i>          | Contact avec les animaux : lésions cavitaires des lobes supérieurs                                                                                                                                                                                             | Érythromycine + rifampicine                                                                                                                     |
| <i>Strongyloides stercoralis</i> | Urticaire et prurit ; manifestations gastro-intestinales : éosinophilie souvent présente mais peut manquer ; infiltrat alvéolaire diffus                                                                                                                       | Ivermectine 200 µg/kg/j p.o. pendant 3 jours                                                                                                    |
| CMV                              | Début subaigu, principalement chez les greffés ; hypoxie et pneumonie interstitielle                                                                                                                                                                           | Ganciclovir 5 mg/kg i.v. 2 ×/jour, ou foscarnet 90 mg/kg i.v. 2 ×/jour                                                                          |
| HSV et VZV                       | Début subaigu ; lésions cutanées et muqueuses peuvent précéder la pneumonie, l'atteinte pulmonaire peut être interstitielle focale ou multifocale                                                                                                              | Acyclovir 10-12,5 mg/kg i.v. 3 ×/jour pendant 10 jours                                                                                          |
| Adénovirus                       | Conjonctivite subaiguë ; hématurie ; infiltrat pulmonaire diffus et épanchement pleural                                                                                                                                                                        | Cidofovir 5 mg/kg/semaine i.v.                                                                                                                  |
| Virus syncytial respiratoire     | Début subaigu ; atteinte respiratoire supérieure et infiltrats diffus bilatéraux                                                                                                                                                                               | Ribavirine 200 mg 3×/jour pendant 7 jours                                                                                                       |

*Bacteroides* ont été rapportées. Des mucites herpétiques liées à des réactivations d'*Herpes simplex* sont également assez fréquentes.

La candidose oropharyngée se caractérise par un exsudat blanc nacré causé principalement par *Candida albicans* qui chez la plupart des patients cancéreux reste sensible au fluconazole. Dans certains cas, une œsophagite mycotique est

associée à la candidose oropharyngée, responsable de dysphagie et de dénutrition. *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, et plus exceptionnellement *Aspergillus* et *Zygomycetes* peuvent aussi causer une œsophagite nécrosante et hémorragique.

Les patients cancéreux sont plus susceptibles de développer une gastroentérite qu'une personne normale. L'infection est plus sévère, accompagnée fréquemment de bactériémie et a tendance à récidiver. On observe actuellement une prépondérance de *Campylobacter*. La colite à *Clostridium difficile* est fréquente chez les patients cancéreux qui reçoivent de multiples cures d'antibiotiques. Le plus souvent, la présentation clinique se limite à une diarrhée accompagnée de crampes abdominales et pyrexie. Rarement, il y a une évolution vers un côlon toxique avec issue fatale. En général, la réponse au métronidazole ou à la vancomycine orale est rapide. Pour les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, avec déficit de l'immunité cellulaire, une colite peut être liée à une réactivation de CMV qui peut être, soit isolée, soit associée à un tableau de virémie, pancytopenie, hépatite et pneumonie interstitielle. *Strongyloides stercoralis*, un nématode cosmopolite mais plus fréquent dans les régions tropicales, peut être responsable de colite ulcérée et favorise des bactériémies récidivantes à bacilles Gram négatif. Un cycle d'auto-infection peau-intestin peut s'installer dans des conditions d'hygiène précaire. Souvent, les patients rapportent un antécédent de pyrexie avec urticaire et diarrhée. En cas d'immunosuppression, un tableau d'hyperinfection a été rapporté associant des douleurs abdominales sévères, iléus et obstruction avec pneumonie diffuse et éventuellement méningite à éosinophiles. La cholangite est favorisée par une tumeur de la tête du pancréas, un cholangiocarcinome ou une prothèse biliaire et associe ictère, frissons et douleur à l'hypochondre droit. Une bactériémie concomitante survient dans 50 % des cas. Elle peut se compliquer par des abcès hépatiques.

Une atteinte particulière de l'intestin chez le patient neutropénique est la typhlite ; il s'agit d'une affection rare mais typique, qui survient généralement au cours d'un traitement d'une néoplasie hématologique. Elle est caractérisée par une inflammation et un œdème de la muqueuse intestinale qui peut progresser jusqu'à la nécrose ; la localisation est en général l'iléon terminal, le cæcum et le côlon droit. Une neutropénie sévère accompagne ce type d'atteinte qui par ailleurs se manifeste par de la fièvre, des crampes abdominales et une diarrhée aqueuse. L'abdomen est généralement sensible et la radiographie montre le plus souvent un iléus paralytique et un épaississement de la paroi de l'intestin. La bactériémie d'accompagnement est fréquente et due le plus souvent aux bacilles à Gram négatif. Le traitement idéal est à base d'antibiotiques et de soins supportifs ; l'intervention n'est indiquée qu'en cas de perforation. La mortalité de ce type d'affection est très élevée, supérieure à 50 %.

Les infections du système nerveux central sont relativement rares chez les patients atteints de cancer ; elles ne représentent qu'un pour cent de la morbidité neurologique. Toutefois, il est important de les diagnostiquer à temps, étant donné que la plupart de ces infections peuvent être traitées avec succès. Les infections du système nerveux central peuvent être imitées par les métastases, les accidents cérébro-vasculaires, la carcinomatose méningée, l'épidurite néoplasique et les encéphalopathies induites par la chimiothérapie ou représentant des syndromes paraneoplasiques (encéphalite limbique). La méningite bactérienne est très rare, même chez les patients sévèrement neutropéniques. Chez les patients immunodé-

primés, il faut envisager, comme cause de méningite, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* et *Nocardia asteroides* ; tous ces germes sont susceptibles de causer une méningite, une méningo-encéphalite ou des abcès cérébraux. Chez les malades graulocytopéniques de longue durée, *Aspergillus sp.* doit être ajouté à la liste comme une cause relativement fréquente d'abcès cérébral ; dans ces conditions, l'atteinte pulmonaire est pratiquement constante ; *Aspergillus sp.* et *Mucor sp.* peuvent également causer des atteintes cérébrales par extension à partir des sinus, site fréquent d'infection par ces pathogènes.

La leuco-encéphalopathie multifocale progressive est une maladie démyélinisante causée par le polyomavirus JC. Chez les patients atteints de cancer, cette leuco-encéphalopathie a été principalement décrite chez les patients atteints de lymphomes. Elle se manifeste classiquement par la triade d'hémianopsie, d'hémi-parésie et de démence, associée à des hypodensités sous-corticales bien visibles au CTscan mais surtout à la résonance magnétique nucléaire. Le traitement des infections neurologiques opportunistes est résumé dans le tableau III.

**Tableau III – Thérapie des infections neurologiques.**

| Pathogène                      | Thérapie                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Listeria monocytogenes</i>  | Ampicilline 3 g i.v. 4 ×/j + gentamicine 1 mg/kg i.v.<br>Alternative : TMP-SMX 480-2 400 mg/j i.v.                                                        |
| <i>Toxoplasma gondii</i>       | Pyriméthamine-sulfadiazine, 50 mg-8 g/j p.o. pendant 5 semaines<br>Alternatives : Clindamycine – Pyriméthamine ou Dapsone-Pyriméthamine                   |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Amphotéricine B 0,7 – 1 mg/kg i.v. + 5 Fluorocytosine 100 mg/kg/j<br>Alternatives : fluconazole 6-12 mg/kg/j p.o. ou i.v., ou itraconazole 5 mg/kg/j p.o. |
| Jakob-Creutzfeldt virus        | Pas de traitement disponible                                                                                                                              |
| <i>Aspergillus sp.</i>         | Amphotéricine B 1 mg/kg ; chirurgie si possible                                                                                                           |
| HSV                            | Acyclovir 10 mg/kg i.v. 3×/j pendant 10-14 jours<br>Alternative : foscavir 2 × 90 mg/kg/j i.v.                                                            |
| CMV                            | Ganciclovir 2 × 5 mg/kg/j i.v. pendant 21 jours<br>Alternative : foscavir 2 × 90 mg/kg/j i.v.                                                             |
| HHV6                           | Ganciclovir 2 × 5 mg/kg/j i.v. pendant 21 jours<br>Alternative : foscavir 2 × 90 mg/kg/j i.v.                                                             |
| Polyomavirus JC                | Leuco-encéphalite progressive multifocale. Pas de traitement                                                                                              |
| Tuberculose                    | INH – rifampicine – pyrazinamide (+ pyridoxine)                                                                                                           |
| Zygomycose                     | Formulation lipidique d'amphotéricine B : 3 à 5 mg/kg/j i.v. avec débridement chirurgical<br>Alternative : posaconazole 4 × 200 mg/j p.o.                 |

## Références

1. Lyman GH, Kuderer NM (2003) Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 1: 23-35
2. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007) Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 25: 3158-67
3. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R *et al.* (2006) EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Europ J Cancer* 42: 2433-53
4. Leibovici L, Pau M, Cullen M *et al.* (2006) Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 107: 1743-51
5. Klastersky J, Paesmans M, Rubinstein ER *et al.* (2000) The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18: 3038-51
6. Klastersky J, Ameys L, Maertens J *et al.* (2007) Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Ag suppl* 1: S51-9
7. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J (1999) Oral intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341: 312-8
8. Freifeld A, Marchiagiani D, Walsh T *et al.* (1999) A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341: 305-11
9. Kern WV, Marchetti O, Drgona L *et al.* (2008) Oral moxifloxacin *versus* amoxicillin/clavulanic acid for low risk febrile neutropenia - A prospective, double-blind, randomized, multicentre EORTC Infectious Diseases Group (IDG) Trial (protocol 46001, IDG Trial XV. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 19-22 avril
10. Innes HE, Smith DB, Reilly SMO *et al.* (2003) Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer; a prospective randomized controlled single centre study. *Br J Cancer* 89: 43-9
11. Aoun M (2007) Empiric therapy for febrile neutropenia: what are the choices ? *Expert Rev Anti Infect Ther* 5: 507-15
12. Van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC *et al.* (2005) Antibiotic rotation and development of Gram-negative antibiotic resistance. *Am J Respir Care Med* 171: 480-7
13. Owens RC, Owens CA, Holloway WJ (2000) Reduction in vancomycin consumption in patients with fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 31: 291 (abstract n° 458)
14. Lark RL, McNeil SA, van der Hyde K *et al.* (2001) Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33: 338-43

15. Zahar JR, Farhat H, Chachaty E *et al.* (2005) Incidence and clinical significance of anaerobic bacteraemia in cancer patients: a 6-year retrospective study. *Clin Microbiol Infect* 11: 724-9
16. Fanourgiakis P, Vekemans M, Georgala A *et al.* (2003) Febrile neutropenia and *Fusobacterium* bacteremia: clinical experience with 13 cases. *Support Care Cancer* 11: 332-5
17. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A (2002) Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2: 231-42
18. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L (2003)  $\beta$ -lactam monotherapy *versus*  $\beta$ -lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systemic review and meta-analysis. *Br Med J* 326: 1111
19. Aoun M, Georgala A, Barette *et al.* (2003) Focus on sepsis syndrome (SS) in febrile neutropenia (FN). International Symposium on Febrile Neutropenia, Brussels, Belgium, 17-19 décembre
20. Elting LS, Rubinstein EB, Rolston KV, Bodey GP (1997) Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 24: 247-59
21. Borok MPS, Fraser S, Vidal L *et al.* (2006) Review additional anti-Gram-positive antibiotics do not reduce all-cause mortality in cancer and febrile neutropenia. *ACP Journal Club* 144: 3
22. Practice Guidelines Committee of the Infectious Diseases Society of America (1995) Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 44 (R12): 1-13
23. Cometta A, Kern WV, De Bock *et al.* (2003) Vancomycin *versus* placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 37: 382-9
24. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ *et al.* (2007) Posaconazole *vs* fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356: 348-59
25. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G *et al.* (2005) Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenia patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 41: 1242-50
26. Cordonnier C, Pautas C, Maury S *et al.* (2006) Empirical *versus* pre-emptive antifungal therapy in high-risk febrile neutropenic patients: a prospective randomized study. *Blood* 108; abstract 2019
27. Aoun M, Klasterky J (2001) Infections respiratoires au cours des aplasies chimio-induites. *Rev Mal Respir* 18: 125-35
28. Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH (1973) Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* 79: 528-34
29. Bialek R (2005) Parasitic Diseases in Pediatric Cancer Patients. *Klin Pädiatr* 217: S85-90
30. Pruit AA (2003) Nervous system infections in patients with cancer. *Neurol Clin* 21 : 193-219
31. Kuhlman JE, Fishman EK, Hruban RH *et al.* (1989) Disease of the chest in AIDS: CT diagnosis. *RadioGraphics* 9: 827-57

32. Kontoyiannis DP, Lewis RE (2006) Invasive zygomycosis: update of pathogenesis, clinical manifestations and management. *Infect Dis Clin North Am* 20: 581-607
33. Fanourgiakis P, Georgala A, Vekemans M (2003) Bacteremia due to *Stomatococcus mucilaginosus* in neutropenic patients in the setting of a cancer institute. *Clin Microbiol Infect* 9: 1068-72



---

## Généralités

Le succès de la radiothérapie dépend principalement, et classiquement, 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 [1]. La préservation de la qualité de ces tissus est donc une préoccupation majeure intégrée dans la prise en charge quotidienne et le suivi des patients. L'utilisation des probabilités de complications des tissus sains (NTCP) lors de la dosimétrie préthérapeutique reflète cette préoccupation [2].

Deux types d'effets secondaires déterministes radio-induits sont pris en compte : les réactions aiguës, qui apparaissent au cours ou au décours immédiat de la radiothérapie puis disparaissent habituellement sans laisser de séquelles [3] ; les effets secondaires tardifs, survenant au-delà d'un délai de trois à six mois, qui peuvent être transitoires ou irréversibles et peuvent impacter de façon significative la qualité de vie des patients [3, 4]. Paradoxalement, ces derniers sont plus difficiles à évaluer de façon détaillée et exhaustive.

Les traitements par irradiation sont actuellement prescrits selon des protocoles généraux sans tenir compte d'un phénotype ou d'un génotype particulier. Il existe pourtant une variabilité interindividuelle dont les bases biologiques ont été discutées dans un chapitre précédent. Des tests prédictifs de radiosensibilité des tissus sains sont en cours de validation afin d'identifier quels patients sont intrinsèquement à haut risque de toxicité radique tardive [5].

---

## Classifications historiques

Plusieurs classifications des toxicités tardives de la radiothérapie ont été successivement proposées (tableau I) [6]. Historiquement, le système développé par l'Organisation mondiale de la santé dans le *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment* a été largement utilisé mais il concernait plus particulièrement la morbidité aiguë, ne consacrant qu'un seul paragraphe aux effets tardifs.

La classification des effets tardifs proposée en 1984 par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a été utilisée par les deux groupes dans de nombreux essais et couvre pratiquement tous les types de réactions tardives [7].

**Tableau 1** – Classifications utilisées depuis 1979 par les différents protocoles de chimiothérapie ou de radiothérapie.

| Classification          | Critères | Organes | Modalités                | Évaluation       |
|-------------------------|----------|---------|--------------------------|------------------|
| 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 |

Cependant, ce système n'a pas été clairement testé pour sa fiabilité, sa reproductibilité et sa validité dans le cadre d'études multicentriques, en l'absence de définitions objectives, précises et détaillées pour chaque effet tardif des traitements.

### Le système SOMA-LENT

Le système *Subjective Objective Management Analytic* (SOMA)/*Late Effects of Normal Tissues* (LENT), proposé en 1995, est également le résultat d'une collaboration internationale, incluant l'EORTC et le RTOG [2, 8-10]. Cet effort apparaissait comme une nécessité pour standardiser et améliorer l'enregistrement des données, afin d'avoir la capacité à décrire et évaluer la toxicité de façon uniforme à des intervalles de temps réguliers et définis.

Le système SOMA-LENT comporte quatre domaines : évaluation subjective, objective, efficacité des traitements mis en œuvre et examens complémentaires. Un score compris entre 1 et 4 est attribué à chaque item. La fréquence des symptômes est également prise en compte dans l'évaluation.

### Le système du National Cancer Institute

Le National Cancer Institute (NCI) américain a développé depuis le début des années 1980 une classification appelée *Common Toxicity Criteria system* (CTC v1.0) afin d'aider à l'évaluation et la graduation des effets secondaires de la chimiothérapie [11]. Cette classification a été actualisée en 1998 (CTC v2.0), puis en 2002 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, v3.0) en incluant les effets secondaires tardifs [12, 13]. Le CTCAE v3.0 présente plusieurs avantages par rapport aux anciennes échelles d'évaluation des toxicités : levée des discordances entre les classifications précédentes [14], simplicité avec cotation identique des effets précoces et tardifs sans prise en compte du délai d'apparition, validation par un panel multidisciplinaire international élargi incluant le RTOG, l'EORTC,

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*).

Un dernier avantage de cette classification est la meilleure intégration des toxicités multifactorielles dans le cadre des traitements multimodaux associant la radiothérapie à la chimiothérapie ou à la chirurgie, voire aux thérapeutiques ciblées. Le système du NCI permet une uniformisation de l'évaluation des toxicités aiguës et tardives de ces traitements, sans préjuger de leur origine.

En outre, l'état préthérapeutique du parenchyme irradié peut être pris en compte. Un bon exemple est représenté par le cancer du poumon où des dégâts potentiels sont observables au niveau du parenchyme « sain ». En fait, ce parenchyme, dans la majorité des cas n'est pas « sain » mais déjà altéré par le tabagisme, ce qui augmente la difficulté d'évaluer la toxicité radio-induite potentielle.

En pratique, le CTCAE v3.0 fournit un ensemble de descripteurs de toxicités aux cliniciens, dans un but d'identification et de classification. En général, la durée n'est pas partie intégrante des critères du classement pour un effet donné. Les effets indésirables sont quantifiés selon leur gravité avec un score de 1 à 5.

La classification CTCAE v3.0 ne permet donc pas d'évaluer le niveau global de toxicité d'un programme thérapeutique. Ainsi un grand nombre d'effets indésirables est enregistré au niveau individuel pour n'importe quel traitement antitumoral, et il est nécessaire d'interpréter ces données pour caractériser le profil de tolérance d'une thérapeutique. Cela peut se faire par regroupement des effets secondaires de diverses manières, comme effets hématologiques ou non hématologiques, ou effets cliniquement significatifs ou non cliniquement significatifs. La validité de tels regroupements, fréquemment rapportés, doit être évaluée. De même, le niveau de toxicité permettant de considérer un traitement comme « acceptable » pour un patient donné n'est pas défini et doit être fait patient par patient en fonction de l'appréciation clinique réalisée dans la phase préthérapeutique.

---

## Les difficultés dans l'évaluation et l'enregistrement des effets secondaires

Pour un patient donné, l'incidence des effets tardifs n'est pas toujours en augmentation, elle peut être corrigée ou abaissée avec le temps, et disparaître dans le cas d'un effet transitoire (poumon, moelle épinière...). Il faut faire la distinction entre « ressentir un effet secondaire à un moment donné » et vivre avec pendant une longue période de temps. Aucun des systèmes précédemment décrits n'intègre cette notion. Les effets sont évalués comme des événements toujours irréversibles.

La possibilité de réversibilité d'un effet secondaire radique est un facteur fondamental au regard de la qualité de vie des patients, et la meilleure façon de les rapporter sur une base ajustée au temps pourrait donc être d'évaluer la prévalence des effets secondaires chez les patients encore vivants plutôt que l'incidence cumulative de probabilité de faire l'expérience d'une complication [15, 16]. La prévalence des effets secondaires chez les patients survivants peut diminuer, soit à la suite de la disparition d'un effet, soit parce que ceux qui ont une complication meurent plus rapidement que les autres, elle est de ce fait le paramètre préférablement utilisé.

L'évolution des symptômes justifie donc une évaluation régulière des patients qui est toujours demandée dans le cadre des essais thérapeutiques en définissant les intervalles de temps aux termes desquels les patients doivent être suivis.

---

### Effets secondaires tardifs et qualité de vie

Malgré de meilleurs taux de survie après le diagnostic de cancer, peu de groupes coopérateurs ont mis en place des essais prospectifs posant spécifiquement la question des effets tardifs chez les survivants. L'impact des effets tardifs sur la qualité de la vie peut être sévère et il existe un vrai besoin d'évaluer cet impact à long terme. Cet impact est probablement plus important en termes de qualité de vie que celui de la qualité de vie pendant la durée du traitement ou pendant la période qui lui fait immédiatement suite. Les échelles proposées représentent des instruments qui pourraient servir à évaluer plus précisément la qualité de vie, surtout s'ils sont couplés à des questionnaires spécifiques.

---

### Tests de prédiction des toxicités radiques tardives

Le test d'apoptose lymphocytaire CD8 radio-induite pourrait être utile pour prédire le risque de toxicités radio-induites [5]. En pratique, un tube de sang hépariné de 5 mL est prélevé chez des patients traités par radiothérapie externe curative. Chaque prélèvement est préparé puis irradié à une dose unique de 8 Gy. Quarante-huit heures après, les lymphocytes sont sélectionnés et le taux d'apoptose est mesuré par cytométrie en flux. Une étude incluant 399 patients a été conduite afin de valider ce test [5]. Tous les patients ont été suivis régulièrement et les toxicités tardives ont été répertoriées et classées selon la classification RTOG/EORTC. La majorité des patients présentait un cancer du sein, un cancer ORL ou un cancer de la prostate. Les taux de toxicités tardives de grade 2 et 3 ont été respectivement de 31 % et de 7 %. Un taux bas d'apoptose lymphocytaire radio-induite a ainsi été statistiquement corrélé au pourcentage de toxicités tardives de grade  $\geq 2$  ( $p < 0,0001$ ). Un taux élevé a été retrouvé chez tous les patients n'ayant pas présenté de toxicité de grade 3 ( $p < 0,0001$ ). Ces premiers résultats 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. En outre, la combinaison des données du test d'apoptose lymphocytaire radio-induite avec un génotypage des Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) associés à un risque accru de toxicité radique, décrits dans le chapitre sur les bases biologiques des effets secondaires de la radiothérapie, pourrait avoir un intérêt [17]. Ainsi sur les 393 patients inclus dans l'étude prospective présentée ci-dessus, la probabilité de développer une toxicité de grade 3 était significativement supérieure chez les patients avec plus de 4 SNPs associés à un risque. Le nombre de SNPs et le taux d'apoptose lymphocytaire radio-induite étaient inversement liés. Des études confirmatoires sont en cours [18].

## Références

1. Emami B, Lyman J, Brown A *et al.* (1991) Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 109-22
2. SOMA-LENT (1995) LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1049-92
3. Lartigau E, Dubray B, Mornex F (1997) Biological mechanisms of late effects of ionizing radiations. *Cancer Radiother* 1: 669-76
4. Dubray B (1995) Late complications of radiotherapy. Role of the time factor. *Bull Cancer Radiother* 82: 98-100
5. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S *et al.* (2005) CD4 and CD8 T-Lymphocyte Apoptosis Can Predict Radiation-Induced Late Toxicity: A Prospective Study in 399 Patients. *Clin Cancer Res* 11: 7426-33
6. World Health Organization (1979) WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization
7. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1341-46
8. SOMA-LENT (1995) LENT SOMA Tables: Table of contents. *Radiother Oncol* 35: 17-60
9. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J *et al.* (1995) EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1043-47
10. Rubin P, Constine S, Fajardo LF *et al.* (1995) RTOG late effects working group. Overview: late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1041-2
11. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M *et al.* (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-14
12. Trotti A, Byhardt R, Stetz J *et al.* (2000) 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* 47: 13-47
13. Trotti A, Colevas AD, Setser A *et al.* (2003) CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13: 176-81
14. Denis F, Garaud P, Bardet E *et al.* (2003) 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* 55: 93-8
15. Pepe MS, Longton G, Thornquist M (1991) A qualifier Q for the survival function to describe the prevalence of a transient condition. *Stat Med* 10: 413-21
16. Peters LJ, Withers HR, Brown BW (1995) Complicating issues in complication reporting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 1349-51
17. Azria D, Ozsahin M, Kramar A *et al.* (2008) Single Nucleotide Polymorphisms, Apoptosis and the Development of Severe Late Adverse Effects Following Radiotherapy. *Clin Cancer Res* 14: 6284-8

18. Ho AY, Atencio DP, Peters S *et al.* (2006) Genetic predictors of adverse radiotherapy effects: the Gene-PARE project. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 646-55

**Partie III**  
-  
**Tumeurs du sein**



L'incidence annuelle du cancer du sein est estimée à 110,3/100 000 dans l'Union européenne en 2006 [1]. Elle augmente en raison de la généralisation du dépistage et du vieillissement de la population. Bien que la mortalité soit en baisse avec une survie à long terme de l'ordre de 80 %, le cancer du sein demeure une cause de mortalité importante.

Au cours des dernières années, on constate une augmentation de la proportion de patientes atteintes de tumeurs de petite taille (de plus en plus souvent de l'ordre du centimètre voire moins) et des tumeurs N-. Parallèlement, l'apparition de nouveaux outils pronostiques et prédictifs pourrait permettre une désescalade thérapeutique raisonnée dans les formes de meilleur pronostic.

---

## Les standards de la prise en charge locorégionale

Les carcinomes **canalaires** *in situ* peuvent être traités par une chirurgie conservatrice si elle permet d'obtenir des marges saines ; il n'y a pas de consensus général sur le sujet [1] mais les recommandations en France sont d'obtenir des marges d'au moins 2 mm [2]. Dans le cas où un traitement conservateur est pratiqué, le standard est de pratiquer une radiothérapie complémentaire sur la glande mammaire, sans irradiation des aires ganglionnaires (le complément de dose sur le lit tumoral peut être envisagé en particulier dans le cadre d'essais cliniques mais ne doit pas se substituer à une chirurgie insuffisante). L'irradiation adjuvante diminue le risque de rechute locale sans modifier la survie. Pour les tumeurs infracentimétriques de bas grade, l'irradiation n'est pas pratiquée par certaines équipes, en raison du risque faible de rechute.

La mastectomie est indiquée en cas de tumeur étendue non accessible à un traitement conservateur, ou, secondairement, en cas de reprise chirurgicale non carcinologique. Il n'y a alors pas d'indication d'irradiation adjuvante. Une reconstruction mammaire peut être proposée dans le même temps chirurgical.

En cas de tumeur palpable, de lésions étendues de haut grade ou de suspicion de micro-invasion, il est licite de pratiquer une biopsie du ganglion sentinelle (GS) [2].

La place du tamoxifène adjuvant demeure controversée mais un essai montre une réduction du risque de rechute sous tamoxifène [3], l'effet sur le risque de récidive controlatérale doit également être noté (tableau I).

Les **carcinomes invasifs** peuvent être traités de façon conservatrice ou par mastectomie, l'exploration du creux axillaire faisant appel à la biopsie du GS, au curage, ou enfin à la biopsie du GS complétée secondairement par un curage si celui-ci est envahi.

Tableau I

| Patientes HER2+                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastuzumab à débiter après les Anthracyclines pendant 1 an</b>              |
| <b>6 à 8 cycles de chimiothérapie</b>                                           |
| <b>Toutes CT + Trastuzumab en séquentiel<sup>(1)</sup></b>                      |
| - 6TAC suivi de trastuzumab <sup>(1)</sup>                                      |
| <b>Anthracyclines suivies de</b>                                                |
| <b>= taxanes + trastuzumab = en concomitant<sup>(2)</sup></b>                   |
| - 3FEC suivi de 3 docetaxel - trastuzumab <sup>(1,3,4)</sup>                    |
| - 4FEC suivi de 12 paclitaxel - trastuzumab <sup>(1,3,4)</sup>                  |
| - 4EC suivi de 4 docetaxel - trastuzumab <sup>(1,3,4)</sup>                     |
| - 4FEC suivi de 4 docetaxel - trastuzumab <sup>(1,3,4)</sup>                    |
| - 4AC suivi de 4 docetaxel - trastuzumab <sup>(1,3,4)</sup>                     |
| - 4AC suivi de 12 paclitaxel - trastuzumab <sup>(1,3,4)</sup>                   |
| <b>Taxanes sans Anthracyclines + trastuzumab en concomitant<sup>(2,3)</sup></b> |
| - 6TCb1 <sup>(3,4)</sup>                                                        |
| Patientes HER2-                                                                 |
| <b>Avec envahissement ganglionnaire : N+</b>                                    |
| <b>6 à 8 cycles de chimiothérapie</b>                                           |
| <b>Anthracyclines + taxanes en séquentiel</b>                                   |
| - 3FEC 100 - 3 docetaxel <sup>(3,4)</sup>                                       |
| - 4AC - 4 docetaxel <sup>(3,4)</sup>                                            |
| - 4AC - 12 paclitaxel <sup>(3)</sup>                                            |
| - 4EC - 4 docetaxel <sup>(3)</sup>                                              |
| <b>Anthracyclines + taxanes en concomitant</b>                                  |
| - 6TAC <sup>(3,4)</sup>                                                         |
| <b>Taxanes sans Anthracyclines</b>                                              |
| - 6TC <sup>(3,4)</sup>                                                          |
| <b>Sans envahissement ganglionnaire : N-</b>                                    |
| <b>Anthracyclines sans taxanes</b>                                              |
| - 6FEC 75 <sup>(3)</sup>                                                        |
| - 6FEC 100 <sup>(3)</sup>                                                       |
| - 6AC <sup>(3)</sup>                                                            |
| <b>Taxanes sans anthracyclines</b>                                              |
| - 4TC <sup>(3,4)</sup>                                                          |
| <b>Anthracyclines + taxanes en séquentiel</b>                                   |
| - 4EC - 4 docetaxel <sup>(3)</sup>                                              |
| - 3FEC - 3 docetaxel <sup>(3)</sup>                                             |
| - 4 AC - 4 docetaxel <sup>(3)</sup>                                             |
| - 3AC - 3TC <sup>(3)</sup>                                                      |
| <b>Anthracyclines + taxanes en concomitant</b>                                  |
| - 6TAC <sup>(3,11)</sup>                                                        |

La chirurgie conservatrice n'est pas appropriée pour les tumeurs multicentriques, les tumeurs de grande taille (> 3 voire 4 cm selon le volume mammaire), pour les seins de petit volume (risque de traitement non carcinologique et de mauvais résultat esthétique) ou enfin pour les formes inflammatoires (T4d) qui relèvent d'une chimiothérapie première [1].

En cas de chirurgie conservatrice, la radiothérapie adjuvante est recommandée car elle réduit le risque de rechute de 60 % et a un effet sur la survie. Cependant, il est admis que le tamoxifène seul est une option possible chez les patientes de plus de 70 ans avec des tumeurs de moins de 2 cm pT1N0 et des marges saines [1].

Les contre-indications à la biopsie du GS sont, hors essai clinique : les tumeurs multicentriques, les tumeurs de plus de 2 cm (voire 3 cm), les antécédents de chirurgie du sein, les adénopathies palpables et la réalisation antérieure d'une chimiothérapie première.

En cas de mastectomie, la radiothérapie de la paroi thoracique est recommandée en cas d'atteinte de plus de quatre ganglions axillaires ou de tumeurs T3-T4, elle peut être indiquée dans d'autres situations, notamment en cas de tumeur agressive avec atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires [1].

En cas d'atteinte ganglionnaire axillaire, l'irradiation axillo-sus-claviculaire est indiquée mais la tendance actuelle est de limiter les indications d'irradiation de la chaîne mammaire interne.

La chimiothérapie première, ou néoadjuvante est indiquée pour les cancers du sein avancés, non accessibles à un traitement conservateur ainsi que pour les formes inflammatoires T4d [1]. Elle doit s'accompagner d'un bilan d'extension complet, voire de plus en plus souvent, d'un TEP-scan dont l'évolution précoce sous

traitement est prédictive de la réponse tumorale [3]. Pour les tumeurs de 3 à 7 cm, elle permet une réduction tumorale qui peut rendre possible un traitement conservateur. Les taux de réponse sont plus importants pour les tumeurs RH- ou de grade élevé [4], à l'opposé les tumeurs RH+ et les carcinomes lobulaires semblent moins chimiosensibles et peuvent éventuellement relever d'une hormonothérapie première [5]. Dans les cas de tumeurs surexprimant HER2, le trastuzumab doit être associé à la chimiothérapie car il permet un doublement du taux de réponse complète histologiques [6].

## Le traitement médical adjuvant

Le traitement médical adjuvant des cancers du sein se développe à partir des années 1970 et fait initialement appel à l'hormonothérapie puis à la chimiothérapie, et enfin, depuis le début des années 2000, aux traitements ciblés (en pratique anti-HER2). Le bénéfice des traitements adjuvants a été quantifié par les méta-analyses successives de l'European Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) [7], la réduction du risque de rechute par rapport au placebo est de l'ordre de : 30 % pour l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène ; 20 à 38 % pour les chimiothérapies par anthracyclines.

Les concepts ont évolué au fil du temps. Initialement, le traitement concernait essentiellement les formes avec atteinte ganglionnaire. Secondairement, il a été montré que les formes N- de mauvais pronostic bénéficiaient également du traitement médical. Actuellement, la décision thérapeutique s'efforce d'apprécier de manière individualisée le rapport risque/bénéfice en tenant compte des facteurs pronostiques de la maladie mais également des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Seuls deux facteurs prédictifs de réponse font à ce jour l'objet d'un consensus :

- les récepteurs hormonaux (RH) : à l'origine, il était admis que les patientes relevaient de la chimiothérapie avant la ménopause et de l'hormonothérapie après ; il a été par la suite démontré que toutes les patientes dont la tumeur exprimait les RH bénéficiaient de l'hormonothérapie quelle que soit leur fonction ovarienne ;
- la protéine HER2 : elle a été initialement considérée comme un facteur de mauvais pronostic puis comme un facteur prédictif de sensibilité aux anthracyclines [8] ; les essais adjuvants récents ont montré que la survie sans rechute de ces patientes passait de  $\approx 60\%$  avec un traitement conventionnel à  $\approx 80\%$  avec une association chimiothérapie + trastuzumab [9].

Nous manquons en revanche de facteurs prédictifs de chimiosensibilité, même si la prolifération cellulaire (donnée par le grade tumoral ou mesurée par l'expression du Ki67) semble utile. Cela conduit donc à un surtraitement des patientes, en particulier N- chez qui les risques de rechute en l'absence de tout traitement médical adjuvant sont estimés à 25 % ( $< 10\%$  à 30 % selon les sous-groupes) avec un bénéfice absolu du traitement qui est souvent limité. Le développement récent des signatures moléculaires est une réponse possible pour préciser les choix thérapeutiques.

Les outils du traitement se sont par ailleurs améliorés au cours des trois dernières décennies. La question de l'hormonothérapie est traitée dans le chapitre correspondant. Les patientes dont la tumeur surexprime HER2 bénéficient par

Tableau II

| Paramètres | RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET NATIONALES POUR LA PRISE EN CHARGE ADJUVANTE PAR CHIMIOTHÉRAPIE DES CANCERS PNO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                      |                                                                       | Situation                                                            | Attitude                                                              | Situation                                                  | Attitude                                                             | St Gallien                                                 |                       | St Paul de Venco (évaluation du risque et de l'impact thérapeutique par adjuvantisme) |  |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--|
|            | Situation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Attitude                                                             | Situation                                                             |                                                                      |                                                                       |                                                            |                                                                      | Attitude                                                   | Situation             | Attitude                                                                              |  |
| HER2-/RH-  | pT1a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a ou pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :           | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :             | pT1a, pT1b et SBR2                                         | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a, pT1b et SBR2                                         | Pas de chimiothérapie |                                                                                       |  |
|            | pT1b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Possible chimiothérapie                                              | pT1b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 :   | Chimiothérapie                                                       | pT1b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 :   | pT1c SBR1                                                  | Pas de chimiothérapie                                                | pT1c SBR1                                                  | Pas de chimiothérapie |                                                                                       |  |
|            | pT1c, pT2, pT3 :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Chimiothérapie                                                       | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :             | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :             | pT1a, pT1b et SBR3<br>pT1c SBR2 et SBR3<br>pT2, pT3 et pT4 | Chimiothérapie                                                       | pT1a, pT1b et SBR3<br>pT1c SBR2 et SBR3<br>pT2, pT3 et pT4 | Chimiothérapie        |                                                                                       |  |
| HER2/RH+   | pT1a ou pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a ou pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :           | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :             | pT1a, pT1b                                                 | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a, pT1b :                                               | Pas de chimiothérapie |                                                                                       |  |
|            | pT1b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Oncotype Dx<br>Fait et risque faible : pas de chimiothérapie         | pT1b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 :   | Fait et risque faible : pas de chimiothérapie                        | pT1b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 :   | K67<br>EJ/ou<br>Test gébomique                             | Fait et risque faible : pas de chimiothérapie                        | pT1c et SBR1<br>ou SBR2                                    | Pas de chimiothérapie |                                                                                       |  |
|            | pT1c, pT2, pT3 :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Non fait ou fait et risque intermédiaire : chimiothérapie à discuter | Non fait ou fait et risque intermédiaire : chimiothérapie à discuter  | Non fait ou fait et risque intermédiaire : chimiothérapie à discuter | Non fait ou fait et risque intermédiaire : chimiothérapie à discuter  |                                                            | Non fait ou fait et risque intermédiaire : chimiothérapie à discuter | pT2 < 3 cm SBR1                                            | Pas de chimiothérapie |                                                                                       |  |
| HER2-/RH+  | pT1a ou pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pas de chimiothérapie ni de trastuzumab                              | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics                        | Mais trastuzumab possible                                            | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics                        |                                                            | Mais trastuzumab possible                                            | pT2 < 3 cm et SBR2<br>ou SBR3<br>pT2 > 3 cm                | Chimiothérapie        |                                                                                       |  |
|            | pT1b avec facteurs de mauvais pronostics associés :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Possible chimiothérapie + trastuzumab                                | pT1a,b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 : | Chimiothérapie + trastuzumab                                         | pT1a,b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 : |                                                            | Chimiothérapie + trastuzumab                                         |                                                            |                       |                                                                                       |  |
|            | pT1c, pT2, pT3 :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Chimiothérapie + trastuzumab                                         | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :             | Pas de chimiothérapie mais trastuzumab possible                      | pT1a, pT1b sans facteurs de mauvais pronostics associés :             |                                                            | Pas de chimiothérapie mais trastuzumab possible                      |                                                            |                       |                                                                                       |  |
| HER2/RH-   | pT1a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Pas de chimiothérapie                                                | pT1a,b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 : | Chimiothérapie + trastuzumab                                         | pT1a,b avec facteurs de mauvais pronostics associés, pT1c, pT2, pT3 : |                                                            | Chimiothérapie + trastuzumab                                         |                                                            |                       |                                                                                       |  |
|            | pT1b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                 | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                 |                                                            | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                |                                                            |                       |                                                                                       |  |
|            | pT1c, pT2, pT3 :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                 | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                 |                                                            | Chimiothérapie + possible trastuzumab                                |                                                            |                       |                                                                                       |  |
| Remarques  | <p>- On considère comme paramètre de mauvais pronostics associés des tumeurs peu différenciées et/ou présence d'embolies vasculaires et/ou grade élevé.</p> <p>- Les cancers colobés ou tubulaires ne sont jamais des indications de chimiothérapie si pT4, pN0 et ceci quel qu'il soit pT1.</p> <p>- Plusieurs schémas de chimiothérapie sont possibles avec le même niveau de recommandations intégrant des taxanes ou des anthracyclines ou concomitairement et des antiherceptines ou non (CMF et TC).</p> <p>- On considère comme paramètre de mauvais pronostics associés des tumeurs peu différenciées et/ou présence d'embolies vasculaires et/ou grade élevé.</p> <p>- Les cancers modulaires, adénocarcinomes kystiques et apocrines ne sont pas des indications de chimiothérapie si pN0 et absence de facteurs de mauvais pronostics.</p> <p>- Plusieurs schémas de chimiothérapie sont possibles avec le même niveau de recommandations intégrant des taxanes ou des anthracyclines ou concomitairement et des antiherceptines ou non (sequentiels ou concomitants) et des antiherceptines ou non (CMF et TC).</p> <p>- Les facteurs pronostics retenus sont identiques à ceux des autres guidelines. Toutefois, l'évaluation du risque de mortalité et l'impact thérapeutique de la chimiothérapie sont évalués sur adjuvantisme !</p> <p>- Les cancers modulaires, adénocarcinomes kystiques, apocrines, colobés ou tubulaires ne sont pas des indications thérapeutiques de chimiothérapie en cas de pN0.</p> <p>- Les recommandations de chimiothérapie en cas de pN0 sont les mêmes que pour les autres schémas de chimiothérapie avec le même niveau de recommandations intégrant des taxanes ou non (sequentiels ou concomitants) et des antiherceptines ou non (CMF et TC).</p> |                                                                      |                                                                       |                                                                      |                                                                       |                                                            |                                                                      |                                                            |                       |                                                                                       |  |

ailleurs d'un traitement anti-HER2, essentiellement trastuzumab en pratique courante, mais d'autres thérapeutiques sont en cours de développement.

La chimiothérapie a connu plusieurs phases de développement [10] :

- les protocoles initiaux reposaient sur diverses variantes d'associations entre alkylants en antimétabolites dont le CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, fluorouracile) est l'exemple le plus classique ;
- les anthracyclines occupent une place croissante à partir de la fin des années 1980, avec les schémas AC (doxorubicine, cyclophosphamide) ou FEC (fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) et le nombre de cycles de traitement est progressivement fixé (4AC aux États-Unis, 6FEC en Europe) ;
- les taxanes s'imposent à partir de la fin des années 1990 avec des schémas soit concomitants (exemple du TAC : docétaxel, doxorubicine, cyclophosphamide) [11] soit séquentiels (3 à 4 cycles avec anthracyclines, de type AC ou FEC, suivis de 3 à 4 cycles avec un taxane). Les premiers essais concernent les patientes N+ [12, 13], mais ultérieurement le bénéfice de ces schémas est également montré chez les patients N- [14]. Plus récemment, nous avons vu apparaître des schémas sans anthracyclines, en particulier l'association docétaxel-cyclophosphamide (TC) [15] mais leur place demeure débattue et nous ne sommes pas encore en mesure d'exclure définitivement les anthracyclines du traitement adjuvant.

## Une synthèse des différentes indications thérapeutiques (tableaux III et IV)

**Tableau III** – Catégories de risque dans les cancers du sein localisés d'après [1].

| Risque bas           | N- et toutes les caractéristiques suivantes                                                                                                                                                                    | Risque de rechute à 10 ans |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                      | pT ≤ 2 cm<br>grade 1<br>pas d'embolies lymphatiques extensifs<br>RE et/ou RP+<br>HER2 non surexprimé (ou amplifié)<br>Âge ≥ 35 ans                                                                             | < 10 %                     |
| Risque intermédiaire | N- et au moins une des caractéristiques suivantes                                                                                                                                                              |                            |
|                      | pT > 2 cm<br>grade 2 ou 3<br>embolies lymphatiques extensifs<br>RE et RP-<br>HER2 surexprimé (ou amplifié)<br>Âge < 35 ans<br>OU<br>1 à 3N+ <u>ET</u> RE et/ou RP+ <u>ET</u> HER2 non surexprimé (ou amplifié) | 10-50 %                    |
| Risque élevé         | N+ (1 à 3) et                                                                                                                                                                                                  |                            |
|                      | RE- et RP -<br>OU<br>HER2 surexprimé (ou amplifié)<br>OU > 4N+                                                                                                                                                 | 50 %                       |

**Tableau IV** – Classification TNM 2002 des cancers du sein.**Tumeur primitive (T)**

(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomopathologique)

|                    |                                                                                                                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tx</b>          | Détermination de la tumeur primitive impossible                                                                                                  |
| <b>T0</b>          | Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)                                                                                                  |
| <b>Tis</b>         | Carcinome <i>in situ</i> : carcinome intracanalair, ou carcinome lobulaire <i>in situ</i> , ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable |
| <b>Tis (DCIS)</b>  | Carcinome canalaire <i>in situ</i>                                                                                                               |
| <b>Tis (LCIS)</b>  | Carcinome lobulaire <i>in situ</i>                                                                                                               |
| <b>Tis (Paget)</b> | Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable                                                                                                |
|                    | <i>Note</i> : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.                                    |
| <b>T1</b>          | Tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                                 |
| <b>T1mic</b>       | Micro-invasion* $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                      |
| <b>T1a</b>         | Tumeur $> 0,1$ cm et $\leq 0,5$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                 |
| <b>T1b</b>         | Tumeur $> 0,5$ cm et $\leq 1$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                   |
| <b>T1c</b>         | Tumeur $> 1$ cm et $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                     |
| <b>T2</b>          | Tumeur $> 2$ cm et $\leq 5$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                     |
| <b>T3</b>          | Tumeur $> 5$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                                    |
| <b>T4</b>          | Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)                                                         |
|                    | <i>Note</i> : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral         |
| <b>T4a</b>         | Extension à la paroi thoracique                                                                                                                  |
| <b>T4b</b>         | Œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein                       |
| <b>T4c</b>         | À la fois 4a et 4b                                                                                                                               |
| <b>T4d</b>         | Carcinome inflammatoire**                                                                                                                        |

\* La **micro-invasion** est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer  $> 0,1$  cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification. La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas lors d'un carcinome invasif avec multiples foyers.

\*\* Le **carcinome inflammatoire du sein** est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

**Adénopathies régionales (N)**

(déteçtées à l'examen clinique ou radiologique)

|           |                                                                                                                                                                                              |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nx</b> | Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)                                                                                         |
| <b>N0</b> | Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional                                                                                                                                      |
| <b>N1</b> | Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles                                                                                                                                           |
| <b>N2</b> | Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires |

|            |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>N2a</b> | Ganglions axillaires homolatéraux fixés                                                                                                                                                                                                         |
| <b>N2b</b> | Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques                                                                                                                                         |
| <b>N3</b>  | Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes) |
| <b>N3a</b> | Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux                                                                                                                                                                                |
| <b>N3b</b> | Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects                                                                                                                                                                      |
| <b>N3c</b> | Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects                                                                                                                                                                                               |

### Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN)

Cette classification intègre la technique du **ganglion sentinelle** et le problème des **micrométastases**.

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>pNx</b>       | Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>pN0</b>       | Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>pN0(i-)</b>   | Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>pN0(i+)</b>   | Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement $\leq 0,2$ mm                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>pN0(mol-)</b> | Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>pN0(mol+)</b> | Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>pN1Mi</b>     | Présence de micrométastases ( $> 0,2$ mm, aucune $> 2$ mm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>pN1</b>       | Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>pN1a</b>      | Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>pN1b</b>      | Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>pN1c</b>      | Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>pN2</b>       | Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>pN2a</b>      | Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement $> 2$ mm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>pN2b</b>      | Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>pN3</b>       | Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi |
| <b>pN3a</b>      | Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement $> 2$ mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire                                                                                                                                                                                                                                               |

|             |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>pN3b</b> | Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique |
| <b>pN3c</b> | Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale                                                                                                                                                                                         |

**Métastases (M)**

|           |                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Mx</b> | Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance |
| <b>M0</b> | Absence de métastases à distance                                   |
| <b>M1</b> | Présence de métastase(s) à distance                                |

Les patientes dont la tumeur surexprime HER2 doivent recevoir un traitement par trastuzumab dont la durée est actuellement fixée à 1 an et qui doit débiter après les anthracyclines (association permise voire souhaitable avec les taxanes) [16].

- Pour les tumeurs < 1 cm, le consensus actuel est de ne pas recommander le trastuzumab pour les stades pT1a ou sans facteurs de mauvais pronostic associés.
- La question du choix de la chimiothérapie est posée, notamment avec la possibilité d'utiliser des protocoles sans anthracyclines [17] mais il n'est pas à ce jour certain que l'on puisse sélectionner une population de patientes chez qui les anthracyclines ne sont pas indispensables.

Les patientes dont la tumeur surexprime les RH doivent dans tous les cas (sauf pour les tumeurs < 1 cm ou l'indication peut être discutée) recevoir une hormonothérapie.

Toutes les patientes atteintes de tumeurs N+, ou N– avec facteurs de mauvais pronostic, doivent recevoir une chimiothérapie adjuvante :

N+ : association taxanes et anthracyclines selon un schéma séquentiel ou concomitant, le schéma TC étant également admis ;

N– : mêmes schémas avec taxanes et anthracyclines que pour les N+, ou anthracyclines seules, ou TC.

Il n'est actuellement pas possible de définir des sous-populations devant recevoir un type particulier de chimiothérapie : même si cela a été suggéré pour les patientes RH+ [18], HER2+ [8] voire « triples négatives » ou surexprimant la topo-isomérase II [19], le niveau de preuve demeure faible.

---

### Perspectives : signatures moléculaires existantes

Le test MammaPrint® a été développé initialement sur une population jeune (< 55 ans) de 78 patientes pN0, sans traitement systémique, en fonction de l'évolution métastatique à cinq ans [20]. En analyse supervisée, 70 gènes ont été sélectionnés, dont le profil d'expression permet de distinguer les patientes avec ou sans évolution métastatique avec une marge d'erreur inférieure à 10 %.

L'utilisation du test entraîne une réduction majeure du recours au traitement systémique par rapport aux recommandations internationales : 27 % vs 70 % selon le consensus de Saint Gallen [21].

Il n'a cependant pas été considéré comme suffisamment convaincant à ce jour pour être recommandé en pratique quotidienne par l'ASCO. En revanche, il est en train d'être évalué dans l'essai prospectif MINDACT de l'EORTC qui le compare aux critères clinico-pathologiques habituels.

Le test OncotypeDX® est une signature de 21 gènes qui utilise une technologie différente (PCR quantitative sur prélèvements fixés) et concerne les patientes RH+ [15]. Seules les patientes avec un score élevé bénéficient de la chimiothérapie. En pratique courante, le test permet une économie notable et une amélioration du nombre d'années de vie gagnées en ajustant sur la qualité de vie [21]. Dans 23 à 33 % des cas, le test entraîne une modification de prescription, de la chimiothérapie vers l'hormonothérapie [21]. OncotypeDX® est recommandé par l'ASCO pour l'utilisation en routine.

Le grade génomique, enfin, est commercialisé sous le nom de MapquantDX®. Il nécessite l'analyse de 97 gènes sur tissus congelés. Il a été conçu pour améliorer la pertinence et la reproductibilité du grade tumoral [22].

Si ces signatures sont censées apporter une évaluation plus objective que les critères clinicopathologiques classiques, elles ne sont pas exemptes de défauts. Par exemple, elles sont élaborées à partir d'ARN extrait de fragments tumoraux sans pouvoir différencier la composante *in situ* et infiltrante, ni évaluer la composante de tissu normal. De grands espoirs sont fondés sur les signatures de « deuxième génération » qui devraient concerner des sous-populations définies, par exemple HER2+ ; leur développement nécessitera cependant un effort collaboratif international de grande envergure avec mise en commun de bibliothèques et de bases de données.

---

## Références

1. Kataja V, Castiglione M (2009) Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20: iv10-iv14
2. Société française de sénologie (2009) Institut National du Cancer. Recommandations Professionnelles Cancer du sein *in situ*
3. Rousseau C, Devillers A, Sagan C *et al.* (2006) Monitoring to early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by (18F) fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 24: 5366-72
4. Goldstein NS, Decker D, Severson D *et al.* (2007) Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 110: 1687-96
5. Mathieu MC, Rouzier R, Lombart-Cussac A *et al.* (2004) The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 40: 342-51

6. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK *et al.* (2007) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer : an update of the initial randomized study population and date of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13: 228-33
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717
8. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E *et al.* (2000) HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 92:1991-8
9. Hortobagyi GN (2005) Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1734-6
10. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A *et al.* (2005) Breast cancer. *Lancet* 365: 1727-41
11. Martin M, Pienkowski T, Mackey J *et al.* (2005) Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352: 2302-13
12. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD *et al.* (2003) Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 976-83
13. Campone M, Fumoleau P, Bourbouloux E *et al.* (2005) Taxanes in adjuvant breast cancer setting: which standard in Europe? *Crit Rev Oncol Hematol* 55: 167-75
14. Martin M *et al.* (2009) GEICAM 9805. Asco, poster 542
15. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J *et al.* (2009) Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 27: 1177-83. Epub 2009 Feb 9
16. Romond EH, Perez EA, Bryant J *et al.* (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1673-84
17. D Slamon *et al.* (2009) Présentation BCIRG 006. SABCS
18. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG *et al.* (2007) Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Investigators. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 357: 1496-506
19. Ejlertsen B, Jensen MB, Nielsen KV *et al.* (2010) TOP2A, and TIMP-1 and responsiveness to adjuvant anthracycline-containing chemotherapy in high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28: 984-90
20. Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ *et al.* (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1999-2009
21. Reyat F, Pierga JY, Salmon RJ *et al.* (2010) Le point sur les signatures moléculaires dans le cancer du sein. *Oncologie* 12: 263-8
22. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S *et al.* (2006) Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl cancer Inst* 98: 262-72

---

## Introduction

Les patientes présentant un cancer métastatique demeurent dans une situation incurable mais pour laquelle les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer considérablement à la fois la qualité de vie et le pronostic. Bénéfice acquis alors que les thérapeutiques les plus efficaces sont logiquement utilisées à la phase adjuvante pour guérir le maximum de patientes. Cette exposition en adjuvant exerce une pression de sélection importante qui voit récidiver des tumeurs résistantes, plus agressives et théoriquement de moins bon pronostic. Malgré cela, la maladie métastatique peut être chronicisée par nos thérapeutiques et le contrôle de la maladie métastatique ne cesse d'être amélioré [1]. P. Greenberg, en analysant des patientes traitées dans les années 1990 par des protocoles à base d'anthracycline, avait mis en évidence des survies prolongées au-delà de dix ans pour plus de 10 % des patientes présentant une réponse complète avec la première ligne de chimiothérapie [2]. Aujourd'hui, cette proportion est considérablement augmentée et il est parfaitement justifié de proposer aux patientes des lignes itératives de traitements avec espoir d'efficacité. Les armes à notre disposition pour contrôler cette maladie métastatique combinent les traitements hormonaux, les chimiothérapies et les nouvelles thérapeutiques ciblées.

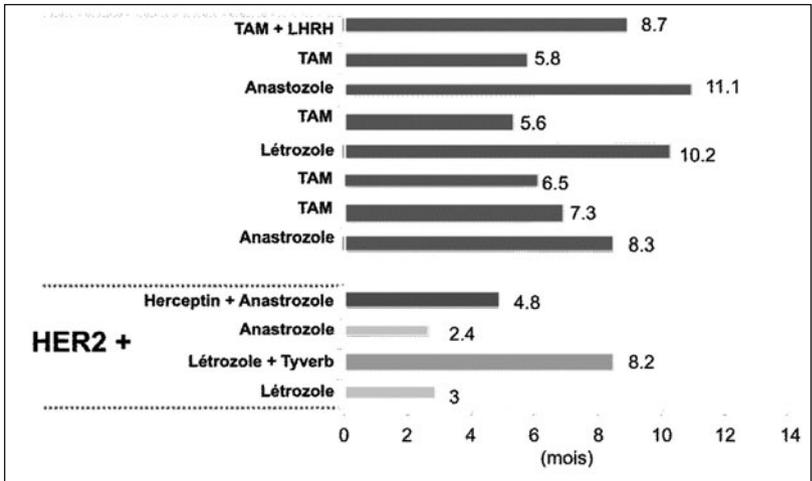
---

## L'hormonothérapie

L'hormonothérapie est souvent le traitement de première intention chez les patientes présentant une tumeur hormono-sensible. La définition de l'hormono-sensibilité repose sur l'expression au niveau de la tumeur primitive ou de la lésion métastatique des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, de la lente évolution tumorale reflétée par la durée de survie sans progression, de la localisation tumorale à distance non viscérale (tableau I). Une surexpression de HER2 représente également un signe d'hormono-résistance en absence de thérapeutique ciblée anti-HER2 (fig. 1). Les autres critères autorisant une hormonothérapie incluent une maladie pauci-symptomatique du fait du délai pour observer une réduction tumorale (en moyenne > 3 mois) et de la moindre proportion de réduction tumorale par rapport aux traitements de chimiothérapie. Les lymphangites carcinomateuses pulmonaires, les méningites carcinomateuses, les épидurites, les lésions hépatiques massives représentent des indications de chimiothérapie d'emblée plutôt que d'hormonothérapie. Dans tous les autres cas, en cas de critère

**Tableau I** – Recommandations pour l'indication d'hormonothérapie (HT) *versus* chimiothérapie (CT) en première ligne métastatique.

| AGO                                                              | CEGOG                                  | St Paul de Vence                         |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| HT est le traitement de choix                                    | HT pour maladie lentement progressive  | HT si absence de facteurs d'agressivité  |
| CT réservé si HT inefficace ou si nécessité d'une réponse rapide | CT pour maladie rapidement progressive | CT si présence de facteurs d'agressivité |

**Fig. 1** – Survie sans progression médiane et première ligne d'hormonothérapie.

d'hormono-sensibilité, le choix de l'hormonothérapie offrira un contrôle de la maladie similaire aux traitements cytotoxiques mais en préservant la qualité de vie (fig. 1).

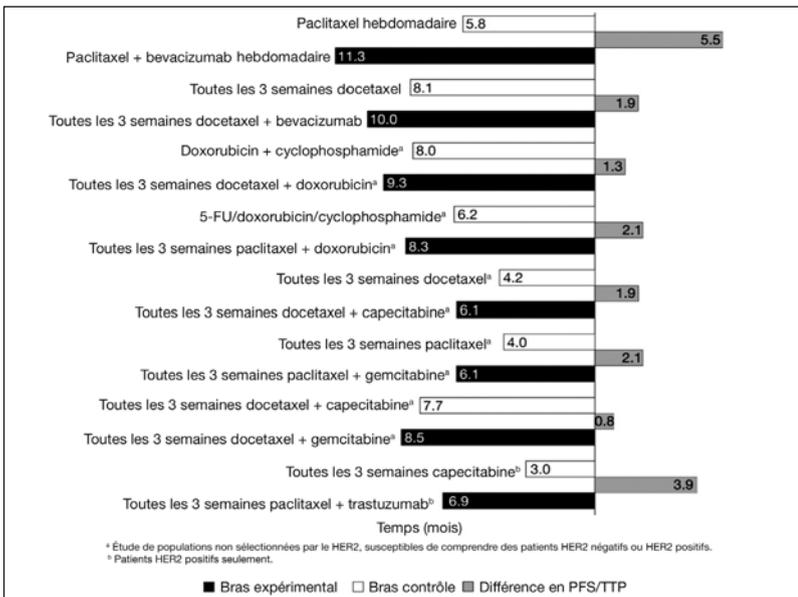
Chez les femmes ménopausées, les anti-aromatases ont démontré leur supériorité en termes de survie sans progression par rapport aux inhibiteurs compétitifs des récepteurs aux œstrogènes (tamoxifène) (fig. 1) [3-5]. Ils représentent le traitement de première intention avec des survies sans progression entre 8,3 et 10,2 mois. Mais du fait de leurs utilisations fréquentes en adjuvant, il est fréquent qu'une récurrence survienne après exposition préalable aux anti-aromatases. Dans ce cas, une proposition de tamoxifène ou de fulvestrant représente le choix de référence. En cas d'échappement à la première ligne en fonction de la durée de contrôle de la maladie et du type de ré-évolution, une deuxième puis une troisième ligne d'hormonothérapie représentent une stratégie souvent proposée. Inversement, en cas d'échec de la première ligne d'hormonothérapie, l'orientation vers une chimiothérapie s'impose en général.

Chez les femmes préménopausées, le tamoxifène et la castration par analogues de la LHRH ou chirurgicale ont représenté le traitement standard jusqu'à la démonstration du bénéfice de l'association castration-tamoxifène qui est actuellement le traitement de référence (fig. 1) [6, 7]. Cette association permet d'obtenir une réponse dans un tiers des cas, un bénéfice clinique dans deux tiers des cas et une survie sans progression supérieure à 8,7 mois. L'association anti-aromatase et castration pourrait être une combinaison séduisante mais actuellement la démonstration de son équivalence ou de sa supériorité est en cours d'évaluation.

Le développement futur de l'hormonothérapie se fera en association avec les thérapies ciblées que nous développerons dans un paragraphe ultérieur.

## Les chimiothérapies

Depuis les années 1990, les anthracyclines représentent les molécules clés dans la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein métastatique [8]. En cas de résistance primaire aux anthracyclines, aucune solution n'avait démontré d'efficacité significative avant le développement des taxanes qui représentent la deuxième famille de molécules clés dans le traitement à la phase métastatique [9, 10]. La comparaison face à face des anthracyclines et des taxanes n'a pas permis de différencier ces molécules et le choix de première ligne a longtemps été dépendant du type d'exposition en adjuvant [11, 12]. En revanche, les associations taxane-anthracycline ont démontré un bénéfice en termes de réponse et de survie sans progression mais avec un coût toxique considérable qui rendait discutable cette association comme choix systématique (fig. 2) [13, 14]. Le débat entre monothérapie et polychimiothérapies, exposition concomitante ou séquentielle aux molécules les plus actives est toujours d'actualité.



**Fig. 2** – Survie sans progression médiane et première ligne de chimiothérapie [29].

L'émergence d'un troisième acteur, la capécitabine, a été observée à la fin des années 1990 [15]. Cette molécule en deuxième ligne a démontré une efficacité certaine avec 28 % de réponses, ce qui permet de la classer comme la molécule de référence après exposition aux anthracyclines et aux taxanes. Les associations avec le docétaxel en première ligne pouvant également être considérées comme une première ligne de référence avec un bénéfice en termes de réponse et de survie sans progression (fig. 2) [16].

Dans tous les cas, la succession des lignes de chimiothérapie permet de prolonger la survie des patientes et une efficacité peut être observée au-delà de la troisième ligne dans des maladies chimiosensibles (tableau II) [17]. L'oncologue médical doit faire preuve de toute son expérience pour proposer la molécule la plus adaptée afin d'enrayer l'évolutivité de la maladie et de nombreuses molécules ont démontré une activité à la phase métastatique qui justifie une autorisation de mise sur le marché (tableau III). De nombreuses molécules représentent des améliorations galéniques de molécules actives offrant une meilleure distribution et/ou une moindre toxicité (doxorubicine chlorhydrate). De nombreuses nouvelles molécules sont en cours de développement à la phase métastatique incluant les épothilones dont l'ixabepilone, qui est enregistré aux États-Unis, des nouveaux taxoïdes comme le cabazitaxel ou le loratexel [18]... Néanmoins les futurs progrès seront probablement liés aux associations chimiothérapies et thérapeutiques ciblées que nous développons dans le paragraphe suivant.

**Tableau II** – Activité des chimiothérapies au-delà de la première ligne (d'après A Dufresne *et al.*). Définition du bénéfice en fonction du contrôle (*Time of Disease Control*, TDC) de la maladie pour une durée supérieure ou inférieure à 6 mois [17].

| TDC     | 0            | < 6 mois     | ≥ 6 mois     |
|---------|--------------|--------------|--------------|
| Ligne 2 | 116 (23 %)   | 135 (26,5 %) | 254 (50,5 %) |
| Ligne 3 | 103 (36,5 %) | 66 (23,5 %)  | 114 (40 %)   |
| Ligne 4 | 46 (36 %)    | 37 (29 %)    | 44 (35 %)    |
| Ligne 5 | 25 (45,5 %)  | 17 (31 %)    | 13 (23,5 %)  |

### Les thérapeutiques ciblées

Nous évoquons ici les thérapeutiques ciblées qui sont apparues depuis les années 2000 et qui ciblent des mécanismes cellulaires spécifiques pour enrayer la machinerie du développement tumoral.

Nous traiterons donc dans ce paragraphe des thérapeutiques anti-HER2, des thérapeutiques antiproliférantes et les anti-angiogéniques dans le cancer du sein métastatique.

### Récepteur HER2 au trastuzumab

Initialement, la présence d'une surexpression d'HER2 à la surface des cellules tumorales avait été reliée à une plus grande évolutivité et agressivité des tumeurs mammaires qui surexprimaient ces récepteurs notamment à la phase métastatique avec une survie plus défavorable et un moindre bénéfice à la phase métastatique de l'hormonothérapie. Mais, ce récepteur, avec une signification pronostique, est devenu la cible privilégiée d'un anticorps anti-HER2, le trastuzumab. Son développement dans les années 1995, en monothérapie, a démontré une activité très modeste mais c'est son association avec la chimiothérapie en première ligne qui a établi son importance. En effet, l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie de

première ligne, dans le cancer du sein, a augmenté de manière considérable le taux de réponse de 31 à 56 %, la survie sans progression médiane de 4,4 à 7 mois et la survie de 20 à 29 mois. C'est cette première évaluation réalisée par Slamon *et al.* qui a permis l'enregistrement, dans les années 2002, du trastuzumab dans le traitement de première ligne du cancer du sein en association avec le paclitaxel (tableau III). Cette étude a aussi mis en évidence que l'association trastuzumab et un régime contenant des anthracyclines n'étaient pas acceptables au niveau de la tolérance cardiaque.

**Tableau III** – Liste des molécules de chimiothérapies actives possédant une AMM dans le cancer du sein.

▶ **Chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée**

- En monothérapie, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.

▶ **Epirubicine**

- Carcinomes mammaires métastatiques.

▶ **Gemcitabine**

- La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein métastatique.

▶ **Doxorubicine chlorhydrate**

- Indiquée dans le cancer du sein métastatique.

▶ **Doxorubicine liposomale**

- En association au cyclophosphamide, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, en première ligne.

▶ **Vinorelbine**

- Cancer du sein métastatique.

▶ **Methotrexate**

- Cancer du sein métastatique, en association avec le cyclophosphamide et le 5fluouracile.

▶ **Cyclophosphamide**

- Cancer du sein métastatique.

▶ **Etoposide**

- Traitement du cancer du sein métastatique.

▶ **Capecitabine**

- Cancer du sein métastatique après exposition aux anthracyclines et aux taxanes.

▶ **Paclitaxel**

- Traitement initial du cancer du sein localement avancé ou métastatique soit en association.
- En monothérapie, traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline.

▶ **Docétaxel**

- En association à la doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique.
- En monothérapie dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant.
- En association à la capecitabine, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

Une deuxième étude a rapidement confirmé ces résultats, publiée par Michel Marty. Elle a comparé en première ligne métastatique le docétaxel à l'association docétaxel-trastuzumab, démontrant encore une fois une augmentation significative du taux de réponse de 39 à 63 %, une prolongation de la survie sans progression médiane de 6,1 mois à 10,6 mois et de survie globale de 13,2 mois à 24 mois [19]. Cette publication a également démontré que l'introduction, dans un deuxième temps, du trastuzumab, ne permettait pas de récupérer une survie globale identique à l'administration d'emblée. Définitivement, le trastuzumab est devenu la colonne vertébrale du traitement de première ligne à la phase métastatique de toutes les patientes qui présentent une tumeur métastatique surexprimant HER2. La discussion suivante a été de choisir le meilleur taxane : paclitaxel toutes les trois semaines, paclitaxel hebdomadaire ou docétaxel.

Par la suite, de nombreuses équipes ont tenté d'évaluer des polychimiothérapies associées au trastuzumab, en sachant que les anthracyclines étaient toujours proscrites dans ces associations. L'association étudiée par le BCIRG 007 a évalué le docétaxel carboplatine-trastuzumab comparé au docétaxel-trastuzumab en ne montrant aucun bénéfice à la fois en taux de réponse et en survie sans progression. Une deuxième étude CHAT a évalué l'ajout de la capécitabine à l'association docétaxel – trastuzumab en sachant que, dans les tumeurs HER2 négatives, cette association avait montré un bénéfice *versus* docétaxel seul [20]. Il n'y a pas de bénéfice en termes de réponse (73 et 71 %) ; en revanche, il y a un bénéfice en survie sans progression en faveur du bras docétaxel-capécitabine– trastuzumab (13,8 et 18,2 mois ( $p = 0,045$ )). L'absence de bénéfice en termes de réponse et la traduction en survie sans progression rendent difficiles d'intégrer et de statuer définitivement sur cette association qui nécessitera probablement un suivi plus long, pour voir si le bénéfice d'une polychimiothérapie associée au trastuzumab en première ligne justifie de modifier les stratégies thérapeutiques.

La deuxième problématique, après avoir clairement établi que le trastuzumab en première ligne métastatique était le traitement de référence avec les taxanes, était de confirmer si l'administration du trastuzumab au-delà de la première ligne était légitime. La capécitabine est en général le traitement de référence après les taxanes et les anthracyclines. De ce fait, l'association capécitabine-trastuzumab a été comparée à la capécitabine en deuxième ligne métastatique. Cette étude montre un bénéfice en termes de taux de réponse et de survie sans progression (8,2 *versus* 5,6 mois) établissant dans tous les référentiels de bon usage que, en deuxième ligne, la poursuite du trastuzumab avec la chimiothérapie était légitime [21]. En deuxième ligne métastatique, après poursuite évolutive des tumeurs exposées en première ligne à trastuzumab-taxane, l'association capécitabine-lapatinib (antityrosine kinase du récepteur HER2 *versus* capécitabine seule) démontrait également un bénéfice en taux de réponse et de survie sans progression avec des survies médianes de 4,4 mois *versus* 8,4 mois [22]. Ce nouveau venu dans les traitements ciblés anti-HER2, s'établissait donc comme une alternative possible en deuxième ligne métastatique après une première ligne incluant un taxane et le trastuzumab. Le lapatinib présente plusieurs avantages : intérêt au niveau du contournement de nombre de mécanismes de résistance à l'anticorps anti-HER2 : son activité est indépendante d'un déficit en PTEN, de l'existence de récepteurs tronqués (ECD95), d'un polymorphisme atypique du récepteur HER2, et une probable activité au niveau des hétérodimères (le lapatinib est capable également d'inhiber

le récepteur HER1). Il a enfin un avantage au niveau de la biodisponibilité car cette molécule de petite taille a une diffusion complète dans l'organisme et probablement au niveau du système nerveux central avec un signal dans les différentes études de phase II d'un niveau d'activité intéressant au niveau des métastases cérébrales. Ces métastases cérébrales représentent une évolution malheureusement fréquente chez plus d'un tiers des patientes qui présentent une excellente réponse systémique au niveau de leur métastase quand elles sont traitées par chimiothérapie plus trastuzumab. Dans ce cadre-là, le lapatinib représenterait une alternative intéressante et une étude compare capécitabine-trastuzumab ou lapatinib (étude CEREBEL) avec comme objectif d'éviter la survenue de métastases cérébrales. Il s'agit de la première étude dont l'objectif est de modifier l'histoire naturelle en essayant d'avoir un impact prophylactique sur la survenue d'un site particulier de métastase.

Le trastuzumab reste, cependant, la pierre angulaire du traitement des patientes métastatiques surexposant le HER2 et les futurs développements incluent des recherches de nouvelles molécules associées à ce dernier. La combinaison du lapatinib et du trastuzumab pourrait être pertinente mais également de nouvelles combinaisons comme le traitement anti-HER2 et l'hormonothérapie. En effet, une tumeur sur deux qui exprime HER2 exprime également les récepteurs hormonaux, la sensibilité de l'hormonothérapie seule dans ce cadre-là est très faible, mais l'adjonction d'un traitement anti-HER2 à l'hormonothérapie s'avère être intéressante. L'étude TANDEM qui a évalué l'adjonction du trastuzumab à l'anastrozole en première ligne métastatique démontre un contrôle de la maladie intéressant qui pourrait justifier d'être, dans certains cas, une alternative thérapeutique à une chimiothérapie d'emblée (fig. 1) [23]. De même, l'étude EGF30008 qui associe le lapatinib au létrozole a démontré un bénéfice certain ; elle est en cours d'enregistrement actuellement et représenterait également une alternative à la chimiothérapie d'emblée chez ces patientes (fig. 1) [24].

Les futurs développements concernent des nouveaux traitements anti-HER2, il en existe deux en cours de développement dans des essais randomisés. Le pertuzumab qui est un anticorps anti-HER2 dont le site de fixation diffère de celui du trastuzumab permet de contourner une résistance au trastuzumab. Cette association est actuellement en cours de développement en première et en deuxième ligne métastatique dans des essais qui comparent respectivement docétaxel (Taxotère) - trastuzumab + pertuzumab et capécitabine (Xéroda) - trastuzumab *versus* capécitabine (Xéroda) - trastuzumab + pertuzumab. La deuxième molécule intéressante est le TDM-1, molécule qui associe le trastuzumab à une molécule cytotoxique permettant d'amener directement dans la cellule tumorale le poison cytotoxique. Cette molécule a démontré également des taux de réponse en monothérapie intéressants. La comparaison en première ligne métastatique est également actuellement en cours, une chimiothérapie incluant docétaxel-trastuzumab est comparée actuellement au TDM 01.

## Les anti-angiogéniques

Dans le cancer du sein, le VEGF est un facteur clé dans le développement de l'angiogenèse tumorale et dans la survie des cellules endothéliales. Clairement ce processus de néoangiogenèse est un moteur de la prolifération et de la diffusion au travers de l'organisme des tumeurs et très précocement des thérapeutiques anti-angiogéniques ont été développées. Parmi ces dernières, les anticorps anti-VEGF ont démontré des activités antitumorales majeures à la fois en bloquant le recrutement de néovaisseaux, en limitant le développement de la néoangiogenèse tumorale, en limitant la capacité de survie des vaisseaux péri-tumoraux déjà formés, et en normalisant également la vascularisation péri-tumorale avec comme conséquence de diminuer la pression interstitielle tumorale et de faciliter l'accès et la concentration des produits cytotoxiques au niveau de la tumeur. L'ensemble de ces mécanismes explique pourquoi l'association d'anticorps anti-VEGF avec des molécules de chimiothérapie pourrait être bénéfique en sachant que la première thérapeutique anti-VEGF développée a été un anticorps : le bevacizumab. Son développement dans le cancer du sein a été réalisé dans une première étude, associée à la capecitabine dans les tumeurs avancées avec un résultat qui, s'il était intéressant en termes de réponse objective, ne se traduisait pas en termes de bénéfice de survie sans progression ou de survie globale. C'est son évaluation en première ligne métastatique en association au paclitaxel qui a vraiment établi son importance [25-27]. L'addition de bevacizumab à un régime de paclitaxel hebdomadaire a permis avec une toxicité minime d'améliorer de près de 50 % la survie sans progression et de doubler les taux de réponse. Plusieurs analyses du taux de réponse à la fois en termes de pourcentage et de survie sans progression ont été réalisées en fonction des valeurs seuil de la relecture, les pourcentages ont varié mais l'importance de ce bénéfice a clairement établi que le bevacizumab associé au paclitaxel pouvait être considéré comme un traitement standard de première ligne métastatique chez les patientes présentant un cancer du sein et a obtenu, en mars 2008, un enregistrement au niveau européen [28]. Cette étude a été confirmée par une deuxième étude qui a associé le docétaxel au bevacizumab avec un bénéfice également en termes de réponse de 40 à 60 % et en termes de survie sans progression.

Une troisième étude comparait la chimiothérapie du choix de l'investigateur plus le bevacizumab. Cette étude RIBBON 1 a également confirmé le bénéfice de l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie de référence avec une amplitude toujours en termes de réponse de près de 40 % de bénéfice et de prolongation de survie sans progression d'environ 30 %. Définitivement, le bevacizumab apparaît comme un standard en première ligne à la phase métastatique [29]. Le parallélisme au niveau de l'histoire et du développement avec le trastuzumab ne peut s'arrêter là car il y a probablement également un intérêt à combiner ces deux thérapeutiques ciblées. En effet, biologiquement, il y a une interaction entre les voies HER et les voies R-VEGF et la première phase II qui a évalué l'association trastuzumab-bevacizumab a amené des résultats intéressants avec plus de 50 % de taux de réponse, ce qui a motivé une phase III AVEREL en première phase métastatique qui a comparé docétaxel-trastuzumab *versus* docétaxel-trastuzumab-bevacizumab, les résultats ne sont pas connus.

Les thérapeutiques anti-angiogéniques ne se limitent pas au bevacizumab. Il existe actuellement des molécules comme le VEGF-Trap qui agit en captant les VEGF avec un profil de tolérance et d'efficacité qui pourrait être similaire à celui observé pour le bevacizumab et dont le développement est en cours. Il existe également des inhibiteurs de tyrosine kinase des récepteurs à VEGF, ils sont nombreux et en général non spécifiques des récepteurs à VEGF et dans d'autre tyrosine kinase comme PDGFR, KIT3, RET avec profils de tolérance très différents, des possibilités d'association en chimiothérapie qui sont variables. Ces molécules comme le sunitinib, la pazopanib, le sorafénib sont en cours d'évaluation dans le cancer du sein. En monothérapie, le sunitinib a montré dans une phase II des résultats intéressants. En revanche, sa comparaison à la capécitabine a été favorable à la chimiothérapie et son développement est probablement ralenti ou arrêté [30]. Le sorafénib a été associé à la capécitabine et a montré un bénéfice intéressant mais avec des problèmes de tolérance qui vont devoir nécessiter des adaptations de cette association. Il ne s'agit encore que de résultats préliminaires et on ne peut pas statuer sur le bénéfice futur de ces molécules anti-angiogéniques dans le cancer du sein.

---

## Les thérapeutiques ciblées antiprolifératives

Le troisième chapitre est représenté par nombre de molécules ciblées antiprolifératives, associées à d'autres thérapeutiques ciblées ou administrées en mono-chimiothérapie ou administrées avec la chimiothérapie. Il s'agit d'inhibiteurs de m-Tor comme évérolimus qui est évalué dans le cancer du sein en association avec l'hormonothérapie et en association avec la chimiothérapie.

Il existe également des thérapeutiques anti-récepteurs à IGF qui ont donné des résultats en phase I et en phase II intéressants dans le cancer du sein et motivent aujourd'hui des phases II et des phases III dans cette indication mais aucun résultat n'est actuellement disponible.

Enfin, il existe des inhibiteurs de PARP qui sont récemment passés à la une des communications en oncologie mammaire, avec l'addition à une chimiothérapie type Platine-Gemzar dans le sous-groupe des tumeurs basales. Cet inhibiteur de PARP sans majoration notable de la toxicité a donné des taux de réponse impressionnants et un bénéfice de près de 50 % en termes de survie sans progression. Son évaluation va être réévaluée en association avec des chimiothérapies standards dont l'efficacité est clairement définie dans le cancer du sein. Il s'agit là probablement d'une des molécules les plus prometteuses dans la sous-catégorie des tumeurs mammaires, dites triple négatives.

## Conclusion

Si les deux piliers du traitement des patientes présentant un cancer du sein métastatique étaient représentés par l'hormonothérapie et la chimiothérapie, il est évident que les futures évolutions seront liées aux développements des multiples thérapeutiques ciblées qui représentent les espoirs d'une meilleure efficacité.

## Références

1. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL *et al.* (2004) Is breast cancer survival improving? *Cancer* 100: 44-52
2. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL *et al.* (1996) Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 2197-205
3. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF *et al.* (2000) Anastrozole *versus* tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 18: 3748-57
4. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y *et al.* (2001) Superior efficacy of letrozole *versus* tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19: 2596-606
5. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M *et al.* (2000) Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 18: 3758-67
6. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L *et al.* (2000) Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 92: 903-11
7. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F *et al.* (2001) Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist *versus* LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19: 343-53
8. Fossati R, Confalonieri C, Torri V *et al.* (1998) Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 16: 3439-60
9. Pivot X, Asmar L, Buzdar AU *et al.* (2000) A unified definition of clinical anthracycline resistance breast cancer. *Br J Cancer* 82: 529-34
10. Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN (1999) The efficacy of chemotherapy with docetaxel and paclitaxel in anthracycline-resistant breast cancer (Review). *Int J Oncol* 15: 381-6
11. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P *et al.* (2000) Paclitaxel *versus* doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 18: 724-33

12. Chan S, Friedrichs K, Noel D *et al.* (1999) Prospective randomized trial of docetaxel *versus* doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 2341-54
13. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ *et al.* (2005) Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 23: 7081-8
14. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A *et al.* (2001) Doxorubicin and paclitaxel *versus* fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 19: 1707-15
15. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C *et al.* (2004) Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 40: 536-42
16. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S *et al.* (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20: 2812-23
17. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C *et al.* (2008) Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 107: 275-9
18. Pivot XB, Li RK, Thomas ES *et al.* (2009) Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor-human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 45: 2940-6
19. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D *et al.* (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23: 4265-74
20. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F *et al.* (2010) Randomized Phase II Trial of First-Line Trastuzumab Plus Docetaxel and Capecitabine Compared With Trastuzumab Plus Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28: 976-83
21. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M *et al.* (2009) Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27: 1999-2006
22. Geyer CE, Forster J, Lindquist D *et al.* (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355: 2733-43
23. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR *et al.* (2009) Trastuzumab plus anastrozole *versus* anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol* 27: 5529-37

24. Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X *et al.* (2009) Lapatinib combined with letrozole *versus* letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 5538-46
25. Miller K, Wang M, Gralow J *et al.* (2007) Paclitaxel plus bevacizumab *versus* paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357: 2666-76
26. Miller KD (2003) E2100: a phase III trial of paclitaxel *versus* paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 3(6): 421-2
27. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C *et al.* (2009) Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel *versus* paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 4966-72
28. Marty M, Pivot X (2008) The potential of anti-vascular endothelial growth factor therapy in metastatic breast cancer: Clinical experience with anti-angiogenic agents, focusing on bevacizumab. *Eur J Cancer* 44: 912-20
29. Chan A, Miles DW, Pivot X (2010) Bevacizumab in combination with taxanes for the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 21: 2305-15
30. Barrios CH, Liu MC, Lee SC *et al.* (2010) Phase III randomized trial of sunitinib *versus* capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 121: 121-31

**Partie IV**  
-  
**Tumeurs ORL**



## Introduction et épidémiologie

Les cancers de la sphère ORL (autrement appelés cancers des voies aérodigestives supérieures) sont un groupe relativement hétérogène de pathologies mais, tel que présenté dans le tableau I, la très grande majorité des cas sont des cancers malpighiens ou épidermoïdes [1]. Ce chapitre s'attachera donc à réviser les attitudes thérapeutiques pour le traitement des cancers épidermoïdes pour les sites primaires les plus fréquents, excluant les sites mineurs comme les sinus para-nasaux. Ce chapitre révisera aussi les cancers originant du nasopharynx dont la grande majorité sont des carcinomes nasopharyngés .

Historiquement, l'évaluation de cancers de la sphère ORL démontrait que les patients présentaient généralement des facteurs de risque que sont le tabagisme et la consommation d'alcool. De fait, le tabagisme est un facteur de risque documenté, mais la consommation d'alcool isolément est un facteur qui ne peut être spécifiquement imputable au développement d'un cancer de la sphère ORL [2, 3]. La consommation abusive d'alcool n'en demeure pas moins un facteur suspecté. Dans certaines parties du monde, des facteurs de risques spécifiques sont aussi connus, comme la chique de tabac et les noix d'aréca et de bétel, associant cet usage spécifiquement aux cancers de la cavité buccale [4]. Pour ce qui est des cancers du nasopharynx, les facteurs liés à l'environnement ne sont pas aussi importants que l'exposition au virus EBV dont on retrouve l'ADN incorporé dans le noyau de la plupart des carcinomes nasopharyngés [5].

Une modification importante du risque est cependant en évolution et touche plus spécifiquement les cancers de l'oropharynx. En effet, il est maintenant reconnu que le virus du papillome humain (HPV) est définitivement associé aux cancers de l'oropharynx, et de l'amygdale plus particulièrement. Certaines séries rapportent maintenant que c'est le facteur de risque le plus prévalent pour les nouveaux cas de cancers de l'oropharynx. Le HPV de sérotype 16 est particulièrement impliqué dans l'association avec le développement d'un cancer de la sphère ORL. La présence de HPV est généralement associée à un meilleur pronostic [6, 7].

Les programmes de dépistages sont généralement reconnus comme étant inefficaces en ce qui a trait aux cancers de la sphère ORL. Ils ne peuvent s'appliquer que dans des zones de haute densité de population et leur effet sur la mortalité semble négligeable [8-10].

Le diagnostic de cancer de la sphère ORL est généralement fait après investigation de symptômes rapportés par le patient. Les patients avec cancer du nasopharynx auront généralement une congestion nasale et des maux de tête. Les stades

**Tableau I** – Distribution des lésions malignes de la sphère ORL répertoriées par les données SEERs.

| Site                               | Plus fréquents                                                            | Moins fréquents                                           |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Visible à l'examen clinique</b> |                                                                           |                                                           |
| Lèvre                              | Épidermoïde 93,6 %<br>Adénocarcinome 2,8 %<br>Mucoépidermoïde 1,4 %       | Adénoïde lystique 1,0 %<br>Lymphome 0,1 %                 |
| Langue                             | Épidermoïde 93,2 %<br>Lymphome 3,4 %<br>Mucoépidermoïde 1 %               | Adénoïdekystique 0,6 %<br>Adénocarcinome 0,2 %            |
| Amygdale                           | Épidermoïde 84,8 %<br>Lymphome 13,8 %<br>Basaloïde 0,3 %                  | Plasmocytome 0,3 %<br>Carcinome indifférencié 0,3 %       |
| Muqueuse orale                     | Épidermoïde 81,6 %<br>Mucoépidermoïde 5,5 %<br>Lymphome 3,8 %             | Adénocarcinome 3,2 %<br>Adénoïde lystique 2,1 %           |
| <b>Visible en scopie</b>           |                                                                           |                                                           |
| Nez                                | Épidermoïde 56,8 %<br>Lymphome 13,6 %<br>Carcinome indifférencié 7,5 %    | Esthésioneuroblastome 3,6 %<br>Adénocarcinome 3,5 %       |
| Sinus paranasaux                   | Épidermoïde 38,5 %<br>Lymphome 20,7 %<br>Adénocarcinome 11,4 %            | Adénoïde kystique 5,9 %<br>Esthésioneuroblastome 4,5 %    |
| Larynx et trachée                  | Épidermoïde 97,4 %<br>Carcinome indifférencié 1 %<br>Adénocarcinome 0,5 % |                                                           |
| <b>Palpable</b>                    |                                                                           |                                                           |
| Thyroïde                           | Papillaire 83,2 %<br>Folliculaire 6,5 %<br>Hurtle 3,2 %                   | Médullaire 1,7 %<br>Anaplasique 1 %                       |
| Tissus mous                        | Lymphome 89,7 %<br>Sarcome 1,5 %<br>Léiomyosarcome 1,4 %                  | Histiocytome fibreux malin 1,3 %<br>Hémangiosarcome 1,3 % |
| Glande salivaire                   | Mucoépidermoïde 21,7 %<br>Lymphome 17,2 %<br>Épidermoïde 16,1 %           | Adénocarcinome 12,8 %<br>Cellules acinaires 10,3 %        |
| Os                                 | Chondrosarcome 20,8 %<br>Chordome 18,8 %<br>Ostéosarcome 13,9 %           | Lymphome 10,9 %<br>Améloblastique 6,9 %                   |

plus avancés peuvent aussi se manifester par une otalgie ou la présence de signes neurologiques par compression de nerfs crâniens.

Les cancers de l'oropharynx sont souvent la cause d'odynophagie ou de dysphagie. On retrouvera aussi la présence d'une otalgie ou de trismus. D'ailleurs, il arrive souvent que des patients soient traités de façon inappropriée pour une amygdalite avant une investigation prouvant la présence d'une lésion de l'oropharynx.

Quant aux cancers du larynx, on notera une forte prévalence de modification de la voix. Les cancers de la cavité buccale sont plus visibles et incommodes au niveau de l'alimentation.

Nonobstant l'évidence de ces symptômes, plusieurs patients ne les noteront pas ou les ignoreront, faisant en sorte que la majorité des patients se présenteront avec une maladie de stade avancé, avec la découverte d'adénomégalies au niveau du cou.

L'investigation initiale comprendra donc initialement une visualisation adéquate des lésions impliquées par approche endoscopique. Cette approche permettra d'ailleurs de procéder à la biopsie de ce qui apparaît être la lésion primaire. L'endoscopie sous anesthésie générale permettra aussi de déterminer s'il y a présence d'une autre lésion primaire soit de la sphère ORL, soit de l'œsophage. L'évaluation radiologique comprendra, notamment, soit une tomographie axiale computerisée par ordinateur (TACO), soit une résonance magnétique.

Les cancers de la sphère ORL donnent principalement une maladie métastatique locorégionale. Il est rare de noter une maladie à distance sans envahissement du cou au niveau ganglionnaire. L'évaluation de la maladie métastatique comprendra minimalement une radiographie pulmonaire, qui permettra aussi de détecter un primaire pulmonaire concomitant, avec une sensibilité qui est cependant clairement réduite par rapport à d'autres investigations. Plus récemment, l'utilisation de la tomographie par émission de positrons (TEP) s'est ajoutée au bilan des cancers de la sphère ORL, ajoutant à la sensibilité de la distinction du primaire, mais aussi à la détection de maladie métastatique ou d'un autre primaire [11]. Un bilan métastatique plus intensif est aussi recommandé pour les primaires du nasopharynx qui ont une propension plus grande à donner des métastases par voie hématogène.

Dans environ 15 % des cas de ganglions positifs au niveau du cou sans évidence clinique ou scannographique de primaire de la sphère ORL, il faut s'assurer que le primaire n'origine pas de l'amygdale. Il peut donc s'avérer utile, chez les patients qui n'ont pas eu d'amygdalectomie en bas âge, de procéder à une amygdalectomie diagnostique en ipsilatéral des lésions ganglionnaires. Cette procédure, de même que l'apport des biopsies à l'aveugle, est recommandée de façons diverses dans la littérature. Il faut cependant conclure que la validité de ces procédures semble très dépendante de l'expertise locale et que les biopsies ne peuvent être utilisées en remplacement d'une évaluation adéquate par endoscopie et radiologie. Spécifiquement, si le bilan visant à déterminer l'origine du primaire demeure négatif suite aux biopsies, il faut s'assurer que les investigations ont été appropriées pour éliminer la présence d'un primaire de l'hypopharynx, qui est souvent difficile à documenter. Il est cependant présumé qu'avec l'apport de la TEP dans l'investigation du primaire inconnu, le pourcentage de biopsie à l'aveugle diminuera au cours des prochaines années.

La stadification des cancers de la sphère ORL sera présentée dans la prochaine section. On notera cependant, à titre d'indication pour les différentes sections traitant du traitement, que la thérapie pour les maladies localisées ou localement avancées s'est singulièrement modifiée au cours des vingt dernières années. Alors que la chirurgie extensive était généralement reconnue comme le traitement premier des cancers de la sphère ORL, cette modalité thérapeutique a été, pour diverses indications, remplacée par une chirurgie moins invasive, par la radiothérapie ou par la chimiothérapie combinée à la radiothérapie. Les prochaines sections s'intéresseront aux pathologies ORL selon le lieu d'origine du primaire. Le potentiel de cure de chacune, de même que la survie de chaque site, sont suffisamment

distincts pour parler de pathologies différentes. On notera cependant le désir d'orienter la thérapie non seulement en fonction d'avantages sur la survie, mais aussi de la réduction de la morbidité généralement associée à des chirurgies mutilantes.

### Définition des sites et stades des cancers de la sphère ORL

Le stade d'un cancer de la sphère ORL sera établi tant en fonction de l'évaluation radiologique que de l'évaluation clinique [12].

On classera initialement les tumeurs primitives. Les primaires de la cavité buccale comprennent toute lésion située entre la commissure antérieure des lèvres et la base de la langue. Les primaires des lèvres, gencives, muqueuse buccale, du palais dur, du trigone rétro-molaire et de la langue mobile (2/3 antérieurs de la langue) seront donc évalués selon la stadification de l'AJCC.

Les tumeurs primitives de l'oropharynx représentent l'ensemble des lésions primaires entre le palais mou et l'os hyoïde, touchant donc soit le palais mou, les zones amygdaliennes incluant les piliers antérieurs et postérieurs, la base de la langue jusqu'à la face ventrale de l'épiglotte, de même que les parois latérales et postérieures du pharynx entre le nasopharynx et l'hypopharynx.

Les cancers du larynx originent, quant à eux, soit de la zone supra-glottique, incluant les fausses cordes vocales, la face laryngée de l'épiglotte, les ventricules latéraux, les replis ary-épiglottiques et les aryténoïdes.

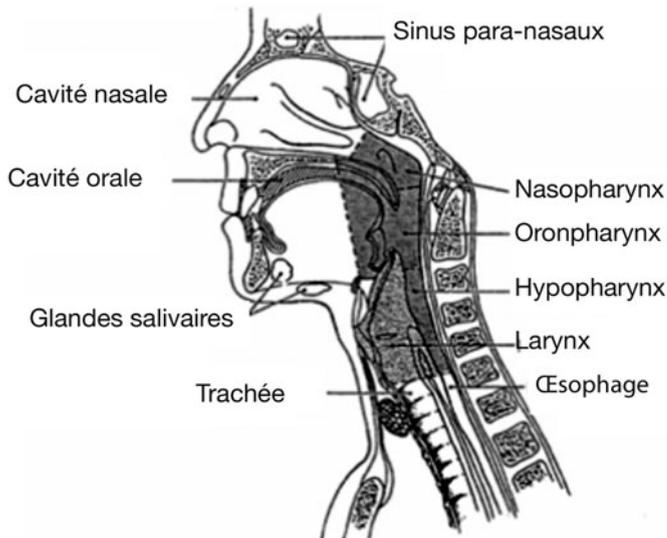


Fig. 1 – Schéma délimitant les sites de primaires de la sphère ORL.

Pour les tumeurs primitives décrites ici, le stade ganglionnaire sera établi de la même façon et permettra, avec la détermination de l'absence ou présence de métastases à distances, d'établir le stade. Il est généralement admis qu'environ 65 % des cas de cancers ORL seront diagnostiqués en stade avancé, soit les stades III, IV-A et IV-B.

Le « N » est déterminé soit par l'examen clinique, soit par l'évaluation radiologique, en prenant l'évaluation qui rapporte le stade le plus élevé.

N1 : le cancer s'est étendu à un ganglion de moins de 3 centimètres.

N2a : le cancer s'est étendu à un ganglion de plus de 3 centimètres.

N2b : le cancer s'est étendu à 2 ou plus ganglions ipsilatéralement.

N2c : le cancer s'est étendu aux ganglions bilatéralement.

N3 : tout ganglion de plus de 6 centimètres de largeur.

Le stade présenté ici est établi selon l'AJCC et s'applique aux primaires présentés ci-dessus :

| Stade     | TNM                       |
|-----------|---------------------------|
| Stade I   | T1, N0, M0                |
| Stade II  | T2, N0, M0                |
| Stade III | T1,2,3 N1M0 ou T3, N0, M0 |
| Stade IVA | T4N0,1M0 ou tout T, N2M0  |
| Stade IVB | Tout T, N3M0              |
| Stade IVC | Tout M1                   |

En ce qui a trait aux cancers du nasopharynx, le primaire se trouvera, verticalement, entre la face nasale du palais mou et la base du crâne, et horizontalement entre l'espace créé par les choanes postérieurs et la cavité nasale et les muscles du pharynx. La détermination de l'atteinte ganglionnaire pour le cancer du nasopharynx varie par rapport aux autres sites primaires de la sphère ORL :

- NX : les ganglions régionaux ne peuvent être évalués ;
- N0 : aucune métastase ganglionnaire régionale ;
- N1 : atteinte ganglionnaire unilatérale de moins de 6 centimètres, sans atteinte supraclaviculaire ;
- N2 : atteinte ganglionnaire bilatérale de moins de 6 centimètres, sans atteinte supraclaviculaire ;
- N3 : atteinte d'au moins un ganglion de plus de 6 centimètres ou avec atteinte supraclaviculaire ;
- N3a : plus de 6 cm ;
- N3b : atteinte supraclaviculaire.

## Stadification de l'AJCC

### **Stade 0**

Tis, N0, M0

### **Stade I**

T1, N0, M0

### **Stade IIA**

T2a, N0, M0

### **Stade IIB**

T1, N1, M0

T2, N1, M0

T2a, N1, M0

T2b, N0, M0

T2b, N1, M0

### **Stade III**

T1, N2, M0

T2a, N2, M0

T2b, N2, M0

T3, N0, M0

T3, N1, M0

T3, N2, M0

### **Stade IVA**

T4, N0, M0

T4, N1, M0

T4, N2, M0

### **Stade IVB**

Any T, N3, M0

### **Stade IVC**

Any T, N0-3, M1

---

## Principes de radiothérapie

La radiothérapie sera discutée ici dans un but curatif. Une dose totale curative sera minimalement de 66 à 70 Gy en fractions de 2 à 2,2 Gy au niveau du primaire et des zones métastatiques, et de plus de 50 Gy dans les zones de drainage et en péri-tumoral [13].

La radiothérapie standard est encore la seule option disponible dans divers centres de radiothérapie. Cependant, des études comparatives ont démontré la supériorité du fractionnement altéré :

- boost concomitant ;
- IMRT (radiothérapie en intensité modulée).

Plus spécifiquement pour l'IMRT, les études démontrent une réduction des effets tardifs de la radiothérapie, spécifiquement au niveau de la xérostomie et de la reprise du poids post-traitement. Ces mesures thérapeutiques devraient donc être considérées, principalement si le plan de traitement implique un grand champ d'irradiation thérapeutique.

## Principes de chimiothérapie et chimio-radiothérapie

La chimiothérapie utilisée seule n'a aucune valeur curative reconnue. En contexte métastatique, la chimiothérapie à agent unique ou en combinaison ne change pas la survie. Cependant, des taux de réponse plus importants sont rapportés avec la chimiothérapie en combinaison [14].

Plus récemment, une étude a démontré un avantage de survie avec l'association cisplatine – 5-FU – cétuximab. Cette étude est la seule à avoir démontré un avantage de survie en maladie métastatique ou récidivante localement sans option chirurgicale de rattrapage [15]. Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérisé dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

L'apport de la chimiothérapie a été démontré surtout en maladie localement avancée (stade III-IVA-IVB). Diverses études individuelles et des méta-analyses ont démontré que la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie est supérieure à la radiothérapie seule en termes d'efficacité telle qu'évaluée par la survie sans récurrence et la survie globale [16-18].

Diverses chimiothérapies ont été testées en combinaison avec la radiothérapie, et on retiendra que la présence d'un sel de platine est essentielle (cisplatine, carboplatine) et que la polychimiothérapie est généralement associée à un plus grand bénéfice. La valeur de la chimiothérapie n'est pas restreinte à un seul régime de radiothérapie, mais cause une efficacité synergique que se soit avec la radiothérapie standard ou avec un fractionnement altéré. Les méta-analyses ont cependant démontré certaines limites à la chimio-radiothérapie. Les patients plus âgés (> 70 ans) ne semblent pas dériver d'avantage à cette combinaison, possiblement à cause de la mortalité liée au traitement. Les effets secondaires de grade 3 ou 4 sont aussi nettement plus fréquents avec le traitement combiné. On retiendra la perte de poids de plus de 10 %, le besoin de nutrition par gavage, la douleur, les nausées et vomissements.

Récemment, plusieurs études ont rapporté des avantages de survie de la chimiothérapie néo-adjuvante administrée avant la radiothérapie +/- chimiothérapie concomitante [19-21]. Alors que les méta-analyses n'avaient pas dégagé d'avantage de survie à cette approche, les combinaisons plus nouvelles de cisplatine, 5-FU et docétaxel ont démontré systématiquement un avantage par rapport à la combinaison plus classique de cisplatine en association avec le 5-FU.

Utilisant la surexpression de l'EGFR comme cible, il a aussi été démontré que le cétuximab a une valeur radio-sensibilisante dans une étude qui a démontré que cet agent augmente la survie sans maladie et la survie globale [22]. Ceci n'est cependant pas possible sans induire dans ce cas aussi des toxicités importantes, mais qui globalement semblent moindres qu'avec la chimio-radiothérapie. Cependant, cette option thérapeutique n'a pas été comparée formellement à la chimio-radiothérapie. Il est donc difficile de déterminer quels patients devraient recevoir l'une ou l'autre option. On notera cependant que l'étude ayant démontré la valeur du cétuximab montrait des limitations avec des avantages d'efficacité seulement pour les primaires de l'oropharynx et pour les patients traités avec radiothérapie à fractionnement altéré.

Plusieurs études ont aussi mesuré la valeur de la chimio-radiothérapie dans un contexte postopératoire [23, 24]. Celles-ci ont démontré que face à une maladie avec marges positives, plus d'un ganglion métastatique, de dépassement capsulaire ou de marges positives, la chimio-radiothérapie augmente la survie sans maladie et la survie globale. Les toxicités sont augmentées par rapport à la radiothérapie seule, mais les toxicités tardives ne semblent pas augmentées. La chimiothérapie utilisée dans ce cas est le cisplatine comme agent seul, soit en trois cycles aux trois semaines, soit donné chaque semaine pendant la radiothérapie. Aucune étude n'a encore été rapportée avec d'autres agents dans ce contexte, dont le cétuximab.

### Traitement des cancers de la cavité buccale

Il s'agit du site tumoral qui offre le plus de restrictions quant aux traitements disponibles. En effet, la localisation fait en sorte que les hautes doses de radiothérapie requises dans un but curatif sont souvent impossibles à administrer compte tenu tant des complications aiguës que des complications tardives [25-28]. En aigu, la radiomucite qui serait induite au niveau buccal serait trop importante pour justifier son utilisation. Chroniquement, la xérostomie secondaire à la dose importante qui devrait être donnée sur les parotides et les glandes salivaires ne justifie pas ce type de traitement par rapport à d'autres qui ont une efficacité reconnue et une toxicité plus acceptable. Le choix sera aussi modulé par des considérations esthétiques à court terme et à long terme.

De façon générale, on retiendra que les T1 sont généralement associées à un faible risque de métastases au niveau ganglionnaire du cou. Le traitement de petites lésions comprendra donc rarement un traitement chirurgical ou radiothérapeutique du cou. Les considérations esthétiques et fonctionnelles résiduelles doivent dicter la conduite en fonction de la localisation de la tumeur. Pour ce qui est de la radiothérapie, la curiethérapie sera considérée pour éviter les effets néfastes liés à une large zone d'irradiation.

Les lésions plus grosses, T2-3, requièrent usuellement un traitement chirurgical. Bien que les lignes directrices de certains organismes indiquent la possibilité d'utiliser la radiothérapie pour le primaire, les toxicités liées à celle-ci sont généralement trop importantes pour la justifier pour la majorité des cas. Il faut noter qu'aucune étude comparative ne permet de déterminer laquelle de la chirurgie ou de la radiothérapie a une efficacité supérieure pour le contrôle du primaire. Du moins, en ce qui a trait aux primaires du trigone rétro-molaires, des séries importantes suggèrent que la radiothérapie donnée concomitamment à la chimiothérapie démontre des taux de contrôle locorégional comparable à la chirurgie.

La question du traitement du primaire est plus facilement abordable lorsqu'il s'agit de T4. La chirurgie est la seule option pour laquelle des données sont disponibles. Il n'existe, de fait, pas de données formelles avec la radiothérapie dans de tels cas, principalement à cause de l'envahissement de structures cartilagineuses ou osseuses. On retiendra cependant l'option d'un traitement de chimio-radiothérapie concomitante pour les cancers du trigone rétro-molaire qui n'atteignent pas l'os (< T4) [29-30].

Les marges positives du primaire notées sur le spécimen pathologique devraient généralement diriger vers une révision chirurgicale. Une marge positive est le critère le plus prédictif d'une récidive locale et doit obliger à une révision. Lors de la reprise chirurgicale, une attention devrait être portée pour déterminer si un traitement de radiothérapie par curiethérapie devrait être planifié dans le même temps.

Pour les lésions de type T2 et plus, il sera recommandé de faire un traitement adjuvant du cou, même si aucune maladie n'est démontrable cliniquement ou radiologiquement. Un traitement chirurgical sera souvent privilégié au moment où le primaire est traité chirurgicalement. La dissection au niveau du cou est généralement fonctionnelle, en omettant le ganglion spinal qui a un faible risque d'atteinte pour une lésion de la cavité buccale.

Un traitement de radiothérapie post-chirurgical sera donc considéré si le primaire a fait l'objet d'une résection et si le primaire démontrait soit : T2 et +, incluant d'autres facteurs de risque associés à l'atteinte ganglionnaire : haut grade histologique, récidive tumorale, atteinte des muqueuses.

Une considération doit être portée à l'utilisation possible d'un traitement de chimiothérapie à base de cisplatine de façon concomitante à la radiothérapie post-opératoire [23-24]. De fait, les études ont prouvé une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale en postopératoire si l'un des éléments suivants était présent dans le rapport pathologique :

- plus d'un ganglion atteint ;
- dépassement capsulaire ;
- marges tumorales positives ;
- présence d'envahissement nerveux.

Si des ganglions sont palpables au diagnostic, diverses options sont alors possibles :

- chirurgie du primaire et du cou suivie de radiothérapie du cou +/- chimiothérapie ;
- chirurgie du primaire et chimio-radiothérapie au niveau du cou ;
- chimio-radiothérapie du primaire et du cou.

---

## Traitement des cancers de l'oropharynx

Il s'agit du site tumoral pour lequel les avancements récents ont le plus apporté aux patients en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité. Alors que la thérapie standard d'il y a vingt ans consistait à procéder à une chirurgie mutilante de type commando ou autre approche chirurgicale apparentée, les études les plus récentes ont démontré des taux de survie en progression constante avec l'utilisation de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie [16-18, 22, 25-28, 31]. Bien sûr, l'augmentation de l'incidence de pathologies causées par le HPV ont une influence sur la survie, mais il n'en demeure pas moins que les études randomisées ont démontré une augmentation de l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie et radiothérapie concomitante (CRT) qu'elle soit ou non précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les maladies locorégionales peu avancées peuvent cependant être approchées par la radiothérapie seule. On considérera donc cette option thérapeutique pour les patients présentant un stade I ou II [32-35].

Cependant, la majorité des patients présenteront une maladie plus avancée au diagnostic, généralement de stade III, IV-A et IV-B. C'est surtout dans ce contexte que le recours à la chirurgie a été remplacé par la CRT. On retiendra donc que la chimiothérapie à base de cisplatine dans le contexte de la CRT occasionnera une augmentation de la survie sans maladie, du contrôle locorégional et de la survie globale.

Une étude mérite une certaine attention parce qu'elle concernait spécifiquement et uniquement les lésions primaires de l'oropharynx alors que la majorité ne se restreignaient pas à ce site [31]. Le carboplatine en association avec le 5-FU et la radiothérapie amenait une augmentation des paramètres d'efficacité mentionnés ci-dessus. Cette étude a aussi été fort utile dans l'évaluation des toxicités à court et moyen termes de cette thérapie. La CRT occasionnait plus de toxicités de grade 3 et 4 que la radiothérapie seule, principalement en ce qui a trait à la mucite, symptômes gastro-intestinaux dont les nausées/vomissements, toxicités hématologiques et réduction de poids, allant jusqu'au recours à un gavage. En revanche, les données à long terme, bien que fragmentaires, ne démontrent pas formellement d'augmentation de séquelles comme la xérostomie et la radionécrose.

Des données plus récentes démontreront aussi que le recours à un fractionnement altéré par IMRT semble non seulement réduire les toxicités à long terme, mais aussi augmenter les critères d'efficacité clinique.

Certains groupes ont aussi rapporté le devenir des patients qui ont recours à un gavage en cours de traitement par CRT [36]. De façon rétrospective, divers auteurs ont aussi commenté l'intensité thérapeutique nécessaire pendant la CRT. De fait, étant donné le haut taux de complications et de toxicités aiguës, pouvant aller jusqu'au décès dans environ 2 % des cas, la révision de la littérature et des données a suggéré qu'il est probablement suffisant de donner deux cycles de chimiothérapie à base de sel de platine pendant la CRT. On devra cependant répéter que ces opinions sont le fruit d'études rétrospectives et que les traitements standards ont été établis par les études de phase 3 qui utilisaient toutes trois cycles de chimiothérapie pendant la CRT [37-38].

La chimiothérapie néo-adjuvante utilisée avant soit la radiothérapie radicale, soit la CRT a gagné en popularité au cours des dernières années suite à diverses publications qui ont démontré :

- un avantage de survie comparé à la combinaison cisplatine - 5-FU pour le cisplatine-taxotère et 5-FU (PTF) ;
- un avantage dans la survie sans maladie pour le bras PTF ;
- un avantage dans la préservation d'organe (moindre recours à la chirurgie) pour le bras PTF.

Il demeure qu'aucune étude n'a encore été faite pour comparer chimiothérapie néo-adjuvante suivie de CRT par rapport à la CRT seule. On présume de la supériorité de la première approche à cause de la comparaison avec cisplatine - 5-FU, mais l'utilisation d'une chimiothérapie avec un moindre taux de réponse pourrait, de fait, compromettre la valeur de la CRT.

L'étude comparant la radiothérapie radicale à la combinaison cétuximab-radiothérapie a aussi mené à une utilisation de cette combinaison chez un important contingent de patients [22]. Sans qu'il ne soit adéquat de procéder à des comparaisons entre les résultats de deux études randomisées, on notera que la survie avec la combinaison incluant le cétuximab semble moindre que la CRT d'études contemporaines. De plus, aucune étude n'a comparé la combinaison cétuximab - radiothérapie à la CRT. Il y a donc place pour la sélection des patients auxquels l'une et l'autre thérapie sont suggérées. On retiendra cependant que le cétuximab a une efficacité démontrée seulement en combinaison avec un fractionnement altéré, mais ceci est généralement le traitement standard dans les centres de références pour les cancers de l'oropharynx avancés.

Bien que le HPV joue un rôle prépondérant dans le développement d'un cancer de l'oropharynx, et qu'il soit lié à un meilleur pronostic, aucune étude randomisée n'a permis de déterminer si une réduction de l'intensité thérapeutique peut s'appliquer à cette population. Il est donc prématuré de conclure quoi que ce soit en ce qui a trait à une modification de thérapie pour cette catégorie de patients. Tout au plus, on pourra dire que certains éléments de littérature nous rassurent sur le fait que ces patients semblent dériver un avantage plus grand des options de CRT [39]. De telles données sont cependant indisponibles pour le cétuximab en combinaison avec la radiothérapie.

En post-CRT, un important contingent de patients aura une réponse incomplète au niveau ganglionnaire. Certains groupes prônaient aussi le recours systématique à la dissection ganglionnaire cervicale en post-radiothérapie, la réponse au traitement important peu. Des études importantes ont cependant rapporté des résultats rassurants quand au suivi des patients avec réponse complète au niveau ganglionnaire. Pour les patients avec maladie résiduelle, la dissection semble influencer plus sur la détermination pronostique en démontrant que la présence de maladie néoplasique résiduelle est prédictive d'une récurrence [40-42].

Cette section n'a pas abordé l'option chirurgicale qui demeure possible, mais à notre avis moins favorable étant donné les importantes morbidités induites par cette option. Si une option chirurgicale est l'option sélectionnée, il devrait y avoir considération pour une radiothérapie post-opératoire selon les critères établis dans la section cancer de la cavité buccale.

Lors d'une récurrence locorégionale, la chirurgie est définitivement l'option thérapeutique qui offre la meilleure survie sans maladie et survie globale. La radiothérapie et la chimiothérapie n'offrent que des options palliatives, bien que de rares petites séries rapportent les résultats du retraitement avec CRT dans des populations sélectionnées.

---

## Traitement du cancer du larynx

Alors qu'il est possible de dire avec littérature à l'appui que la mortalité a été réduite de façon considérable chez les patients présentant un primaire de l'oropharynx, il n'est pas possible de porter la même conclusion pour les patients avec un cancer du larynx. On verra donc que l'objectif primaire a été porté principalement sur la préservation d'organe dans les études récentes.

Pour les patients présentant une maladie localisée de stade I ou II, il est généralement accepté que ces patients ont une survie très bonne, peu importe la modalité utilisée. On verra probablement la majorité des patients être dirigée vers une radiothérapie avec un champ de traitement limité pour éviter les complications à long terme. La chirurgie au laser est l'option privilégiée si l'on opte pour une résection dans le but de réduire les complications et la morbidité liées à la chirurgie à long terme [43-45]. Malheureusement, aucune étude comparative de chirurgie et radiothérapie n'a été faite pour permettre de déterminer la meilleure thérapie à offrir en fonction de caractéristiques du patient.

Pour les T3 ou petits T4 sans transgression du cartilage, avec ou sans atteinte ganglionnaire, l'option étalon antérieure était la laryngectomie radicale suivie de radiothérapie complémentaire. L'étude du Veterans Administration a changé la perception et l'objectif dans le traitement du cancer du larynx en tentant de préserver le larynx en place et d'en assurer la fonction [46]. Depuis cette étude, on a vu différentes options être l'objet d'étude [21, 47, 48] :

- chimiothérapie néo-adjuvante à base de cisplatine et de 5-FU suivie de radiothérapie ;
- CRT ;
- chimiothérapie néo-adjuvante à base de PTF.

On retiendra de ces diverses études que :

- aucune option ne permet d'augmenter la survie globale des patients ;
- la CRT est supérieure à une chimiothérapie d'induction de type cisplatine-5-FU pour assurer la préservation d'organe à long terme ;
- le PTF donne des résultats supérieurs au cisplatine-5-FU en induction pré-radiothérapie pour assurer la préservation d'organe à long terme ;
- aucune étude n'a comparé CRT et PTF dans cette indication ;
- aucune étude n'a étudié PFT suivi de CRT.

L'option de CRT ou de chimiothérapie néo-adjuvante devra donc tenir compte de critères locaux d'administration de chimiothérapie avant que ne soient définis des facteurs d'utilité pour l'une ou l'autre thérapie. On notera que divers articles ont révisé les expériences locales de façon à définir si les résultats de l'étude pivot du RTOG comparant CRT et cisplatine - 5-FU d'induction apporte un réel bénéfice aux patients [49, 50].

Pour les T4 avancés avec transgression du cartilage thyroïdien, la littérature nous dirigera vers une option de chirurgie avec une laryngectomie radicale suivie de radiothérapie pour éviter les récurrences locorégionales. La radiothérapie néo-adjuvante a fait l'objet d'une étude et était reconnue inférieure à une option de radiothérapie postopératoire [51].

Tout comme pour l'oropharynx, la chirurgie est l'option de choix pour les patients présentant une récurrence après un traitement antérieur comprenant la radiothérapie.

## Traitement des tumeurs du nasopharynx

La pathologie généralement associée à ce site tumoral est le carcinome nasopharyngé, allant du lympho-épithéliome au carcinome indifférencié. Les thérapies spécifiques qui seront commentées ci-après s'adressent spécifiquement à ces histologies. Pour les cancers épidermoïdes qui peuvent aussi survenir au niveau de ce site tumoral, l'approche sera généralement celle des cancers de l'oropharynx.

Puisque les cas de cancers du nasopharynx surviennent de façon prépondérante dans la population asiatique, la littérature est généralement dérivée d'études faites principalement dans cette population. Il est cependant généralement accepté que les patients d'autres ethnies doivent être traités de la même façon.

On aura noté plus haut que le stade des cancers qui prennent origine de ce site tumoral n'est pas établi de la même façon. Une attention particulière devrait donc être donnée à l'établissement d'un stade selon la bonne classification.

Les patients atteints d'un stade I ou IIA seront généralement traités par radiothérapie aux doses usuelles [52]. Au-delà de ce stade, il est reconnu que la propension à la dissémination hématogène de ce type de néoplasie augmente le risque de métastases à distance et que le traitement doit inclure une option systémique que procure la chimiothérapie.

L'étude pivot de l'intergroupe a établi le standard à partir duquel divers protocoles de chimiothérapie ont été testés [53]. Il ressort de cette étude que le cisplatine utilisé en CRT, suivi de cycles adjuvants de cisplatine et 5-FU est le standard et a déplacé la radiothérapie seule pour les stades plus avancés (IIB-IVB).

Comme indiqué, plusieurs autres études ont ajouté des variations à ce protocole initial, amenant des données sur l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante qui est généralement utile chez ces patients qui ont d'importants symptômes causés par la maladie lors du diagnostic. Diverses méta-analyses et revues ont discuté la valeur de la chimiothérapie adjuvant suite à la CRT [54-60]. Il s'en dégage que la CRT est essentielle, mais il est moins bien documenté que la chimiothérapie adjuvante ajoute un bénéfice à la survie globale des patients. Mais comme plusieurs patients en maladie localement avancée sont initialement dirigés vers la chimiothérapie, la dose intensité sera atteinte pour la grande majorité des patients, au même niveau que ce que proposait l'étude de l'intergroupe initiale.

Le cisplatine dans le contexte d'une CRT du nasopharynx est associé à une toxicité particulièrement importante. Les nausées et vomissements sont souvent rapportés de grade 3-4 et sont la cause de réductions de doses de chimiothérapie dans la CRT. C'est pourquoi des publications ont regardé l'apport du carboplatine en remplacement du cisplatine, démontrant dans une population sélectionnée une réduction des effets secondaires et une efficacité comparable [61].

Il n'en demeure pas moins que les carcinomes nasopharyngés ont un pronostic relativement pauvre avec une forte propension à la récurrence métastatique à distance. De fait, contrairement aux épidermoïdes qui ont surtout tendance à récidiver loco-régionalement, les cancers du nasopharynx seront sujets à des métastases à distance aux niveaux des os, du foie, ganglionnaire à cause de la propension connue à la dissémination hématogène. Diverses combinaisons de chi-

miothérapie comprenant un sel de platine et la gemcitabine sont généralement reconnues comme les plus efficaces, bien qu'un essai randomisé n'ait pas été fait pour comparer ce régime au cisplatine et 5-FU [62-65].

## Conclusion

Alors que les cancers de la sphère ORL étaient généralement restreints à des populations définies de fumeurs et de buveurs, l'émergence de pathologies causées par le HPV a changé la population à traiter, de même que le pronostic associé. Les avancées en thérapie des cancers de la sphère ORL ont laissé une large place à l'utilisation de mesures visant à réduire le recours à la chirurgie mutilante ou causant une privation de fonction d'organe. Cependant, les mesures thérapeutiques demeurent toxiques et ne sont pas applicables à tous les patients. La maladie métastatique demeure incurable avec des options thérapeutiques limitées.

## Références

1. Davies L, Welch G (2006) Epidemiology of head and neck cancer in the United States Otolaryngology. *Head and Neck Surgery* 135: 451-7
2. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM *et al.* (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48: 3282-7
3. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C *et al.* (2001) Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health* 25: 263-70
4. Silverman S Jr, (ed.) (1998) *Oral Cancer*. 4th ed. BC Decker, Hamilton, Canada
5. Hsu WL, Chen JY, Chien YC *et al.* (2009) Independent effect of EBV and cigarette smoking on nasopharyngeal carcinoma: a 20-year follow-up study on 9,622 males without family history in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 1218-26. Epub 2009 Mar 31
6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R *et al.* (2007) Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356: 1944-56
7. Gillison ML, D'Souza G, Westra W *et al.* (2008) Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 100: 407-20
8. Report of the U.S. Preventive Services Task Force (1989) Screening for oral cancer. In: Fisher M, Eckhart C, eds., *Guide to Clinical Preventive Services: an Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, pp 91-94
9. Antunes JL, Biazevic MG, de Araujo ME *et al.* (2001) Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in São Paulo, Brazil, 1980-1998. *Oral Oncol* 37: 345-50
10. Warnakulasuriya KA, Nanayakkara BG (1991) Reproducibility of an oral cancer and precancer detection program using a primary health care model in Sri Lanka. *Cancer Detect Prev* 15: 331-4

11. Richard C, Prevot N, Timoshenko AP *et al.* (2010) Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N staging? *Acta Otolaryngol* 130: 1421-4. Epub 2010 Aug 25
12. AJCC Cancer staging manual, 2010
13. Johnson CR, Khandelwal SR, Schmidt-Ullrich RK *et al.* (1995) The influence of quantitative tumor volume measurements on local control in advanced head and neck cancer using concomitant boost accelerated super-fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 635-41
14. Browman GP, Cronin L (1994) Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials. *Semin Oncol* 21: 311-9
15. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F *et al.* (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359: 1116-27
16. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ *et al.* (2001) Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 23: 579-89
17. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L (2000) Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 355: 949-55
18. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH-NC Collaborative Group (2009) Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MATCH-NC) : an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 92: 4-14. Epub 2009 May 14
19. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR *et al.* (2007) Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 357: 1705-15
20. Vermorken JB, Remener E, van Herpen C *et al.* (2007) Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357: 1695-704
21. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S *et al.* (2009) *J Natl Cancer Inst* 101: 498-506
22. Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354: 567-78
23. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA *et al.* (2004) RTOG 9501 / Intergroup Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 350: 1937-44
24. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M *et al.* (2004) EORTC Trial 22931 Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 350: 1945-52
25. Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. (1999) *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven
26. Wang CC, ed. (1997) *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*. 3rd ed. Wiley-Liss, New York

27. Myers EN, Suen JY, eds. (1996) *Cancer of the Head and Neck*. 3rd ed. Saunders, Philadelphia
28. Freund HR (1979) *Principles of Head and Neck Surgery*. 2nd ed. Appleton-Century-Crofts, New York
29. Ayad T, Gélinas M, Guertin L *et al.* (2005) Retromolar trigone carcinoma treated by primary radiation therapy: an alternative to the primary surgical approach *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131: 576-82
30. Ayad T, Guertin L, Soulières D *et al.* (2009) Controversies in the management of retromolar trigone carcinoma. *Head Neck* 31: 398-405
31. Denis F, Garaud P, Bardet E *et al.* (2004) Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 22: 69-76
32. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP *et al.* (2000) Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol* 18: 2219-25
33. Fu KK, Pajak TF, Trotti A *et al.* (2000) A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16
34. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ *et al.* (2006) Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Am J Clin Oncol* 29: 32-9
35. Charbonneau N, Gélinas M, del Vecchio P *et al.* (2006) Primary radiotherapy for tonsillar carcinoma: a good alternative to a surgical approach. *J Otolaryngol* 35: 227-34
36. Clavel S, Fortin B, Després P *et al.* (2010) Enteral Feeding During Chemoradiotherapy for Advanced Head-and-Neck Cancer: A Single-Institution Experience Using a Reactive Approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Epub ahead of print]
37. Barkati M, Fortin B, Soulières D *et al.* (2010) Concurrent chemoradiation with carboplatin-5-fluorouracil versus cisplatin in locally advanced oropharyngeal cancers: is more always better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 410-6
38. Murphy BA, Chen A, Curran WJ Jr *et al.* (2009) Longitudinal oncology registry of head and neck carcinoma (LORHAN): initial supportive care findings. *Support Care Cancer* 17: 1393-401
39. Ang KK, Harris J, Wheeler R *et al.* (2010) Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 363: 24-35
40. Forest VI, Nguyen-Tan PF, Tabet JC *et al.* (2006) Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Head Neck* 28: 1099-105
41. Christopoulos A, Nguyen-Tan PF, Tabet JC *et al.* (2008) Neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma: pathological findings and complications. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37: 452-6

42. Igidbashian L, Fortin B, Guertin L *et al.* (2010) Outcome with neck dissection after chemoradiation for N3 head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 414-20
43. Silver CE, Ferlito A (1996) *Surgery for Cancer of the Larynx and Related Structures*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia
44. Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ (1975) Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope* 85: 1808-15
45. Mittal B, Rao DV, Marks JE *et al.* (1983) Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 997-1002
46. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT (1994) Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 12: 1592-9
47. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M *et al.* (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349: 2091-8
48. Machtay M, Moughan J, Trotti A *et al.* (2008) Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26: 3582-9
49. Lambert L, Fortin B, Soulières D *et al.* (2010) Organ preservation with concurrent chemoradiation for advanced laryngeal cancer: are we succeeding? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 398-402
50. Lefebvre JL, Ang KK (2009) Larynx Preservation Consensus Panel. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations--a consensus panel summary *Head Neck* 31: 429-41
51. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH *et al.* (1991) Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 21-8
52. Xiao WW, Han F, Lu TX *et al.* (2009) Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 1070-6
53. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG *et al.* (1998) Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 16: 1310-7
54. Cheng SH, Tsai SY, Yen KL *et al.* (2000) Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 2040-5
55. Chan AT, Teo PM, Ngan RK *et al.* (2002) Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 20: 2038-44
56. Huncharek M, Kupelnick B (2002) Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1,528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 25: 219-23

57. Chua DT, Ma J, Sham JS *et al.* (2005) Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 23: 1118-24
58. Wee J, Tan EH, Tai BC *et al.* (2005) Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 23: 6730-8
59. Baujat B, Audry H, Bourhis J *et al.* (2006) Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 47-56
60. Baujat B, Audry H, Bourhis J *et al.* (2006) Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD004329
61. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P *et al.* (2007) Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 43: 1399-406
62. Ma BB, Tannock IF, Pond GR *et al.* (2002) Chemotherapy with gemcitabine-containing regimens for locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 95: 2516-23
63. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E *et al.* (1992) A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 10: 257-63
64. Foo KF, Tan EH, Leong SS *et al.* (2002) Gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. *Ann Oncol* 13: 150-6
65. Bousсен H, Cvitkovic E, Wendling JL *et al.* (1991) Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 9: 1675-81

**Partie V**  
-  
**Tumeurs du thorax**



O.N. Pagès, T Bouillet et J.-F. Morère

Le cancer bronchopulmonaire primitif (CBP) représente la principale cause de mortalité par cancer dans le monde avec 1,2 million de décès estimés chaque année, dont 252 500 pour la seule Union européenne en 2008 (et 288 100 cas diagnostiqués la même année) [1].

En France, son incidence a augmenté durant la dernière décennie avec 34 200 cas en 2009 *versus* 27 743 en 2000, ce qui s'explique en grande partie par le doublement de son incidence chez la femme. Le CBP est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme (25 000 cas en 2009) derrière le cancer de la prostate, mais bien le premier en termes de mortalité avec 20 910 décès observés en 2008. Cependant cette dernière décroît depuis 1995 (où elle avait atteint un pic de 73 pour 100 000 personnes), à un rythme de 1,0 % par an. Le phénomène est semblable aux États-Unis où la mortalité par cancer du poumon décroît depuis 1990 de 1,9 % par an après avoir atteint un pic à 90 pour 100 000 personnes [3].

Chez la femme, le CBP est le 3<sup>e</sup> cancer le plus fréquent, et progresse à la 3<sup>e</sup> place de la mortalité par cancer en France, avec 6 880 décès en 2008 pour 9 200 cas diagnostiqués en 2009. Mais contrairement aux hommes et à la tendance observée chez les femmes aux États-Unis, le rythme de croissance de la mortalité par cancer du poumon chez la femme en France s'est accéléré depuis 2001 à 4,9 % d'augmentation annuelle (*versus* 3,2 % par an avant 2001). L'âge moyen au diagnostic est de 64 ans chez la femme et 66 ans chez l'homme.

L'absence de progrès significatif dans le dépistage précoce de la maladie à ce jour souligne donc la nécessité absolue de la poursuite d'une prévention primaire efficace.

---

## Facteurs favorisants

La carcinogenèse bronchique est en grande partie liée à l'exposition prolongée à des facteurs cancérigènes environnementaux au premier rang desquels se trouve le tabagisme, y compris le tabagisme passif.

Les autres facteurs carcinogènes sont représentés essentiellement par l'exposition professionnelle à des poussières radioactives, à certains métaux (chrome, nickel, thallium), à l'amiante, et à certains produits de la pétrochimie. Aujourd'hui, tout patient atteint de CBP doit bénéficier d'une consultation spécialisée à la recherche d'une cause professionnelle, suivie éventuellement d'une déclaration.

L'hypothèse d'une susceptibilité individuelle à la maladie liée à une prédisposition génétique héréditaire est toujours l'objet de discussion [4, 5].

L'incidence du CBP chez le non-fumeur est en croissance continue, en particulier chez la femme. Plusieurs mécanismes, sont actuellement discutés : particulière fréquence de la mutation du récepteur EGFr, implication des hormones sexuelles, expositions à des carcinogènes lors de la cuisson des aliments en Asie...

### Anatomopathologie et biologie moléculaire

Le terme « cancer non à petites cellules » regroupe essentiellement trois types histologiques : les carcinomes épidermoïdes (tumeurs centrales de la trachée et des grosses bronches), les adénocarcinomes (le plus souvent périphériques), et les carcinomes à grandes cellules. D'autres formes plus rares existent et sont répertoriées dans la classification histologique de la WHO/IASLC 1999 des carcinomes pulmonaires : carcinomes adéno-squameux, carcinomes pléomorphes, tumeur carcinoïde, etc.

Autrefois largement prédominant, le cancer épidermoïde a diminué de 30 % en 20 ans chez les hommes, alors que le nombre d'adénocarcinomes a augmenté de presque 50 % dans les deux sexes [6]. Ce phénomène s'explique par une évolution du tabagisme par cigarettes sans filtre vers des cigarettes avec filtre, légères, dont la fumée pénètre plus profondément dans les bronches, entraînant des lésions plus périphériques de type glandulaire.

En cas de tumeur évoquant un adénocarcinome, l'examen anatomopathologique peut être enrichi d'une étude en immunohistochimie à la recherche d'une expression TTF1+, CK 7+ et CK 20- signant l'origine bronchopulmonaire de la lésion. Si le diagnostic d'adénocarcinome bronchopulmonaire est confirmé, la recherche d'une mutation du récepteur à l'EGF (*Epidermal Growth Factor*) est aujourd'hui indispensable en pratique clinique : 17 % des adénocarcinomes (dans une population caucasienne) présentent une mutation de l'EGF-R [7], ce qui représente dans les stades IIIB-IV un facteur prédictif de bonne réponse aux thérapies ciblées [8, 9] justifiant leur indication dans ce cas.

De nombreux autres marqueurs, encore à l'étude, permettront demain d'orienter de mieux en mieux les stratégies de traitement ; on peut citer la mutation K-Ras, dont la présence est prédictive de résistance aux inhibiteurs de l'EGF-R, le gène *ERCC1* dont la surexpression entraînerait une résistance aux sels de platine, le gène de fusion *EML4- ALK* [10], etc.

---

### Diagnostic

Le diagnostic de cancer du poumon non à petites cellules est posé par l'anatomopathologiste après examen des biopsies de la lésion primitive réalisées par fibroscopie bronchique, ponction transpariétale sous scanner, ou exploration chirurgicale. Le diagnostic peut également être porté sur des biopsies de lésions ganglionnaires médiastinales (médiastinoscopie, biopsies transbronchiques échoguidées, biopsies transoesophagiennes, biopsie-exérèse d'un ganglion sus-clavicu-

laire), pleurales (par ponction pleurale avec cytologie d'un éventuel épanchement, ou par thoracoscopie avec biopsies de la plèvre pariétale), ou sur des lésions secondaires à distance.

Le bilan d'extension comporte un scanner sans et avec injection de produit de contraste du thorax avec des coupes descendant jusqu'aux glandes surrénales. La pratique d'une TEP-TDM est aujourd'hui généralisée pour la recherche de lésions à distance, associée à une IRM cérébrale.

Enfin un bilan fonctionnel respiratoire préthérapeutique est indispensable dans les stades localisés avec gaz du sang et spirométrie au minimum. En cas de VEMS bas, on demandera une scintigraphie pulmonaire de perfusion ainsi qu'une DLCO, voire une  $VO_2$  max.

### Classification clinique TNM

En 2009 a été proposée la 7<sup>e</sup> édition de la classification TNM des cancers du poumon sous l'impulsion de l'IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer, voir tableau I) [11]. La détermination du stade permet d'évaluer le pronostic et de guider le choix thérapeutique.

La classification clinique est fondée sur des preuves acquises avant traitement telles que l'examen clinique, l'imagerie, la fibroscopie, les biopsies, l'exploration chirurgicale, etc. La classification histopathologique (pT, pN) est la classification clinique « corrigée » par les informations fournies par la chirurgie à visée d'ex-rèse carcinologique complète (et non simplement diagnostique) [13], permettant de garantir le pT le plus haut.

**Tableau I** - Classification TNM 2009 du cancer du poumon (non à petites cellules, à petites cellules et carcinoïdes).

| Description | Définitions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T</b>    | <b>Tumeur primitive</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| TIS         | carcinome <i>in situ</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| T1          | tumeur $\leq 3$ cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale et sans signe endoscopique d'envahissement en amont de la bronche lobaire                                                                                                                                                                                                                                                              |
| T1a         | $\leq 2$ cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| T1b         | $< 2$ et $\leq 3$ cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| T2          | Tumeur $> 3$ cm et $\leq 7$ cm<br>ou envahissant la bronche souche à une distance d'au moins 2 cm de la carène<br>ou envahissant la plèvre viscérale<br><br>ou associée à une atelectasie ou une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare mais ne concernant pas l'ensemble du poumon.                                                                                                                                   |
| T2a         | $> 3$ cm et $\leq 5$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| T2b         | $> 5$ cm et $\leq 7$ cm dans sa plus grande dimension                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| T3          | tumeur $> 7$ cm<br><br>ou envahissant directement la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sulcus supérieur), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde, la bronche souche à moins de 2 cm de la carène mais sans l'atteindre<br><br>ou tumeur associée à une atelectasie ou une pneumopathie obstructive du poumon entier.<br><br>ou nodule tumoral distinct dans le même lobe (unique ou multiple). |

|          |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T4       | tumeur de toute taille envahissant le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, le nerf récurrent, la carène, l'œsophage, les corps vertébraux<br>ou nodule tumoral distinct dans un lobe homo-latéral différent (unique ou multiple) |
| <b>N</b> | <b>Ganglions lymphatiques</b>                                                                                                                                                                                                                   |
| N0       | pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux                                                                                                                                                                               |
| N1       | atteinte des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux et des ganglions intrapulmonaires, y compris par extension directe                                                                                                           |
| N2       | atteinte des ganglions médiastinaux homolatéraux et/ou sous carénaux                                                                                                                                                                            |
| N3       | atteinte des ganglions médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux ou des ganglions scaléniques ou sus-claviculaires homo- ou controlatéraux                                                                                           |
| <b>M</b> | <b>Métastase à distance</b>                                                                                                                                                                                                                     |
| M0       | pas de signe de métastase à distance                                                                                                                                                                                                            |
| M1       | présence de métastase à distance                                                                                                                                                                                                                |
| M1a      | nodule tumoral distinct dans le poumon controlatéral (unique ou multiple), pleurésie ou péricardite néoplasique                                                                                                                                 |
| M1b      | métastase à distance                                                                                                                                                                                                                            |

Malheureusement le diagnostic reste tardif [14], la majorité des malades (70 %) ayant au diagnostic une maladie étendue localement (stade IIIA 15 %, stade IIIB 15 %) ou à distance (stade IV 40 à 50 %). Cela explique également que la survie à 5 ans tous stades confondus soit de 15,7 %.

### Groupement par stades et pronostic

| Stade        | T      | N      | M  | Survie globale à 5 ans (par stade clinique/ histologique) d'après les données de l'IASLC [12] |
|--------------|--------|--------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IA</b>    | T1a, b | N0     | M0 | 50 / 73 %                                                                                     |
| <b>IB</b>    | T2a    |        |    | 43 / 58 %                                                                                     |
| <b>IIA</b>   | T1-2a  | N1     |    | 36 / 46 %                                                                                     |
|              | T2b    | N0     |    |                                                                                               |
| <b>II B</b>  | T2b T3 | N1 N0  |    | 25 / 36 %                                                                                     |
| <b>III A</b> | T1-3   | N2     |    | 19 / 24 %                                                                                     |
|              | T3-4   | N1     |    |                                                                                               |
| <b>III B</b> | T4     | N2     |    | 7 / 9 %                                                                                       |
|              | Tout T | N3     |    |                                                                                               |
| <b>IV</b>    | Tout T | Tout N | M1 | 2 / 13 %                                                                                      |

## Traitement

La stratégie thérapeutique dépend du stade.

### Stades localisés, I et II

#### La chirurgie

Pour les patients dont l'état général le permet (réserve fonctionnelle respiratoire, comorbidités, voir tableau II), la chirurgie est actuellement le traitement de référence des stades localisés (ESMO 2010 [15], SOR 2007 [16]). La Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire (SFCTCV) a proposé des recommandations pour la pratique clinique [17] : l'objectif de l'exérèse chirurgicale est la résection macro- et microscopiquement complète R0, de préférence « en bloc » (tableau III).

**Tableau II** – Contre-indications fonctionnelles à la chirurgie. (VEMS = volume expiratoire maximal au cours de la première seconde ; DLCO = diffusion libre du CO ; VO<sub>2</sub> max = quantité d'oxygène maximale extraite par minute de l'air ambiant). Certains auteurs considèrent également une PO<sub>2</sub> < 50 mmHg ou une PCO<sub>2</sub> > 45 mmHg comme prohibitives [18].

| Fonction                                                        | Risque opératoire prohibitif |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|
| VEMS postopératoire prédictif                                   | < 30 %                       |
| VEMS postopératoire prédictif et DLCO postopératoire prédictive | < 35 %                       |
| Test d'effort                                                   |                              |
| – Test marche 6 minutes                                         | < 200 m                      |
| – Montée d'escalier                                             | < 1 étage                    |
| – VO <sub>2</sub> max                                           | < 10 mL/kg/min               |
| Fraction d'éjection du ventricule gauche                        | < 30 %                       |

**Tableau III** – Définition SFCTCV de la qualité de résection.

| Résection « R » | Définitions                                                                                          |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>R0</b>       | Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures réséquées en bloc histologiquement saines |
| <b>R1</b>       | Marges histologiquement non saines                                                                   |
| <b>R2</b>       | Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive                                          |
| <b>Ri</b>       | Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place                                   |
| <b>Ri</b>       | Résection incertaine                                                                                 |
| Ri-is           | – Carcinome <i>in situ</i> sur la recoupe bronchique                                                 |
| Ri-cy           | – Cytologie du lavage pleural positive                                                               |
| Ri-Nx           | – Nombre insuffisant (< 10) de ganglions examinés                                                    |
| Ri-Nec          | – Envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire                                                |
| Ri-Nd           | – Envahissements ganglionnaires distaux (sites 2 et 9)                                               |

Les points essentiels de ces recommandations ont été sélectionnés et sont présentés ci-après.

La lobectomie associée à un curage ganglionnaire médiastinal homolatéral systématique est donc la règle. Un sacrifice moindre de parenchyme pulmonaire expose le patient à un risque plus élevé de récurrence locale. La résection parenchymateuse atypique, dite « en wedge », n'est pas recommandée sauf à visée exclusivement diagnostique ou dans deux situations à visée curative :

- opacité en verre dépoli inférieure à 2 cm, sans métastase ganglionnaire, avec des marges de résection saines supérieures à 2 cm ;
- tumeurs inférieures à 2 cm, sur poumon anatomiquement ou fonctionnellement unique.

La segmentectomie anatomique est une alternative à la lobectomie pour le traitement chirurgical des tumeurs de 2 cm et moins, en l'absence de métastase ganglionnaire scissurale et/ou hilaires, et dans certaines situations topographiques favorables (segment apical des lobes inférieurs, culmen, lingula, bi-segment apico-dorsal), dans les situations cliniques suivantes : risque opératoire élevé (mortalité attendue pour une lobectomie > 5 %), tumeurs multifocales synchrones ou métachrones.

Chez les patients à risque opératoire standard, l'atteinte de la bronche principale, de l'artère pulmonaire, de la convergence des veines pulmonaires, le franchissement par la tumeur de la grande scissure, l'existence d'adénopathies métastatiques scissurales et/ou hilaires non clivables indiquent habituellement la réalisation d'une pneumonectomie, sauf si celle-ci devait conduire à une résection incomplète. En cas de tumeur franchissant la grande scissure, une lobectomie élargie en bloc à une portion du parenchyme du lobe adjacent est une alternative à la pneumonectomie. Pour cet élargissement, une segmentectomie anatomique est, quand elle est possible, préférable à une résection atypique.

Enfin chez des patients à la fonction respiratoire telle que la mortalité prévisible post-pneumonectomie est supérieure à 10 %, une lobectomie avec broncho-ou angioplastie représente une alternative favorable quand la situation anatomique le permet, tout en respectant l'impératif R0.

La thoracotomie postéro-latérale avec section des muscles larges de la paroi thoracique est la voie d'abord de référence. L'exérèse vidéo-assistée avec minithoracotomie est une alternative dans les tumeurs de stade IA, et n'est pas recommandée dans les stades plus avancés, hors essai thérapeutique.

Le curage ganglionnaire médiastinal homolatéral doit comprendre un minimum de 10 ganglions sur au moins trois sites médiastinaux afin d'obtenir un staging pN pertinent (critère de qualité). Chez les patients à risque opératoire majoré, l'échantillonnage ganglionnaire est une option.

La chirurgie thoracique doit être pratiquée par des chirurgiens spécialisés dans des centres autorisés. La mortalité opératoire (< 30 jours postopératoires ou au-delà au cours de la même hospitalisation) doit être inférieure à 5 %. La survie à 5 ans après résection complète d'une tumeur pI doit être supérieure à 60 %.

## La radiothérapie

Elle représente l'alternative quand il existe une contre-indication à la chirurgie (tableau II) ou lorsque le patient la refuse. Cependant cette pratique a également ses propres limites puisque, si le VEMS est inférieur à 40 % de la valeur théorique ou si le rapport DLCO/VA (capacité de diffusion du monoxyde de carbone par unité de volume alvéolaire) est inférieur à 60 % de la valeur théorique, la radiothérapie est déconseillée sauf technique adaptée (contrôle respiratoire, stéréotaxie) [19].

Elle consiste en une radiothérapie externe exclusive continue, avec un fractionnement conventionnel (étalement classique de 2 Gy par séance), délivrant une dose totale dans le volume tumoral supérieur à 60 Gy, au mieux de 70 Gy. Le volume cible doit inclure la tumeur et les ganglions macroscopiques de plus de 1 cm, auquel sont rajoutées les marges de sécurité (tableau IV). Les aires ganglionnaires non pathologiques (négativité à la TEP-TDM ou à la biopsie par médiastinoscopie) ne sont pas à irradier de principe. Toute autre modalité d'irradiation ne peut être proposée que dans le cadre d'essais cliniques.

Le taux de récurrence locale varie selon les études de 6,4 à 70 % des cas [20].

**Tableau IV** – Définition des marges pour la radiothérapie thoracique (GTV = *gross tumor volume* = tumeur macroscopique ; CTV = *clinical target volume* = T macro + extensions microscopiques ; ITV = *internal target volume* = tient compte des mouvements internes notamment liés à la respiration ; PTV = *planning target volume* = volume cible planifié qui intègre en plus les incertitudes de positionnement et les marges liées à la physique). L'énergie de photons optimale est de 6 MV.

|                            | GTV | CTV (mm) | ITV (mm)              | PTV (mm)              | Marges (mm) |
|----------------------------|-----|----------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| Sans contrôle respiratoire |     | 5-7      | 10 pour T<br>5 pour N | 5-7 (5 mm pour ≥ 6fx) | 15-25       |
| Avec contrôle respiratoire |     | 5-7      | 0                     | 5-7                   | 10-15       |

Après résection chirurgicale de la tumeur, l'indication de la radiothérapie en situation adjuvante est limitée depuis l'étude PORT [21] aux cas de résection en zone non saine : elle est à discuter devant une recoupe bronchique ou vasculaire envahie, ou devant une résection pariétale incomplète dans les stades pT3N0-1. La dose prescrite est alors de 55-65 Gy, à débiter avant la 8<sup>e</sup> semaine postopératoire ou dans le mois suivant la chimiothérapie adjuvante.

## La chimiothérapie

### Chimiothérapie adjuvante

Le traitement des patients atteints d'une tumeur de stade IA ou IB est la chirurgie sans traitement péri-opératoire (SOR 2007 [16]). En cas de facteur de mauvais pronostic, une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante peut être proposée dans les stades IB.

En revanche, le traitement des patients atteints d'une tumeur de stade II est la chirurgie suivie (ou précédée) de chimiothérapie. Ce standard est fondé sur une série d'études publiées à partir de 2004 montrant un résultat significatif en faveur de la chimiothérapie adjuvante en termes de survie sans progression et de survie globale dans les CBP non à petites cellules complètement réséqués : l'*International Adjuvant Lung Cancer Trial* (IALT) [22], l'étude du National Cancer Institute of Canada (NCIC) [23], et l'étude ANITA (*Adjuvant Navelbine International Trialist Association*) [24] (tableau V).

**Tableau V** – Essais en faveur de la chimiothérapie adjuvante dans les stades II et III. (POCT, ChimioThérapie Post-Opératoire ; P, cisplatine ; E, étoposide ; Vn, vinorelbine ; Vd, vindésine ; Vb, vinblastine).

| Référence / année | Patients par bras POCT / contrôle (n) | Type de chimiothérapie  | Intervalle entre chirurgie et protocole (semaines) | Différence de survie à 5 ans (%) : POCT - contrôle | p      | Analyse du bénéfice par sous- groupes |
|-------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|
| IALI/ 2004        | 932 / 935                             | 3-4 x PE, PVn, PVd, PVb | 2 - 8                                              | 4,1                                                | < 0,03 | Stades III                            |
| NCIC/ 2005        | 242 / 240                             | 4 x PVn                 | 6                                                  | 15                                                 | 0,04   | Stades II                             |
| ANITA/ 2006       | 407 / 433                             | 4 x PVn                 | –                                                  | 8,6                                                | 0,01   | Stades II- IIIA                       |

La méta-analyse LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*) [25] regroupant 4 584 patients de cinq grands essais randomisés a confirmé le bénéfice de survie en faveur de la chimiothérapie adjuvante de 39 à 49 % pour les stades II (et de 26 à 39 % pour les stades III) avec une médiane de suivi de 5,1 ans.

Toutes ces études ont utilisé un doublé à base de cisplatine, avec une dose supérieure à 80 mg/m<sup>2</sup>. Le cisplatine doit donc être administré à raison de 80-100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3-4 semaines pendant 3 à 4 cycles, la dose totale devant être supérieure ou égale à 300 mg/m<sup>2</sup>. L'association la mieux validée combine cisplatine et vinorelbine. En cas de contre-indication au cisplatine (surdité ou insuffisance rénale), on pourra proposer du carboplatine, préférentiellement associé au paclitaxel. En cas de contre-indication à une bithérapie, il est recommandé de ne pas prescrire de chimiothérapie. Le délai maximum recommandé entre la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante est de 2 mois (SOR 2007 [16]).

### Chimiothérapie néoadjuvante

Elle peut être prescrite à la place de la chimiothérapie adjuvante dans les stades II. En effet, certains essais cliniques [26] ainsi que deux méta-analyses récentes [27, 28] ont montré un bénéfice significatif de la chimiothérapie néoadjuvante.

La chimiothérapie néoadjuvante entraîne un downstaging clinique chez 40-60 % des patients, et une réponse histologique complète chez 5-10 % des patients. L'observance thérapeutique est meilleure qu'en cas de chimiothérapie adjuvante (90 % *versus* 45-60 % des patients recevront la totalité du traitement programmé).

Le traitement doit inclure 3 ou 4 cycles préopératoires ou 2 cycles préopératoires puis 2 cycles postopératoires d'un doublet à base de platine combiné à une drogue de troisième génération [16].

### **Stades localement avancés, stades IIIA et IIIB**

Les stades III de cancer du poumon non à petites cellules souffrent d'une importante hétérogénéité clinique, thérapeutique et pronostique qui n'a pas été corrigée par la 7<sup>e</sup> édition TNM des CBNPC. Les stades IIIA notamment vont des cancers limités au poumon aux cancers avec ganglions médiastinaux atteints.

Il est important de rappeler que la stadification N2 nécessite toujours une confirmation histologique. En effet la spécificité du scanner thoracique – d'après lequel un ganglion médiastinal dont le plus petit axe mesurant plus de 10 mm serait métastatique – est insuffisante (66 % dans l'étude de Pieterman parue dans le NEJM en 2000 [29]). De même la spécificité de la TEP n'est pas absolue (86 % dans la même étude) en raison du nombre élevé de faux positifs liés à toute sorte d'inflammation bénigne pouvant fixer jusqu'à 18,8 de SUVmax [30] (inflammation réactionnelle péri-tumorale, tuberculose, sarcoïdose [notamment dans les aspects N2 multisites, bilatéraux, symétriques, se méfier de l'association classique sarcoïdose-cancer [31])). Pour toutes ces raisons, le caractère malin des ganglions N2 doit systématiquement être confirmé histologiquement. On préférera alors en première intention un staging médiastinal endoscopique (EBUS, TBNA) qui facilitera ultérieurement un éventuel restaging ganglionnaire par médiastinoscopie, plutôt que des médiastinoscopies itératives.

### **Stades localement avancés résecables : IIIA T3 (voire T4)N1 et T1-3pN2**

En pratique, les stades IIIA T3N1 doivent être pris en charge comme les T3N0 (stade IIB).

Dans le cas particulier des stades IIIA pN2, c'est-à-dire dont le statut ganglionnaire N2 n'est découvert qu'après résection chirurgicale complète, la chimiothérapie adjuvante est justifiée selon les mêmes rationnels (études IALT, ANITA, méta-analyse LACE) [22, 24, 27, 28] et se pratique selon les mêmes modalités que définis plus haut. De plus une radiothérapie adjuvante sera indiquée en cas de résection chirurgicale incomplète (au niveau médiastinal dans les N2, ou pariétal dans les T3, voire les deux) ; elle sera aussi à discuter dans certains cas de résection chirurgicale complète en particulier au niveau médiastinal s'il existe une rupture capsulaire ganglionnaire ou s'il existe un nombre important de sites ganglionnaires envahis [12].

### **Stades localement avancés non résecables d'emblée ou potentiellement opérables : IIIA (clinical N2, N2 multisites)**

La stratégie thérapeutique ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus.

Dans la littérature, tous les auteurs s'accordent à dire qu'une chimiothérapie comme traitement de première intention, voire une radiochimiothérapie pour les Anglo-Saxons, s'impose. En revanche la question reste en suspens quant à la place

de la chirurgie d'exérèse en cas de bonne réponse au traitement dit alors « d'induction ». Cette bonne réponse est en pratique signifiée par un downstaging ganglionnaire, avec diminution de la taille des ganglions médiastinaux N2 au scanner ou disparition de leur fixation à la TEP. Deux essais cliniques, l'un européen (EORTC 08941) [32] et l'autre nord-américain (Intergroup 0139) [33], ont comparé l'intérêt de la chirurgie d'exérèse à celui de la radiothérapie chez les patients répondeurs à un traitement d'induction dans les stades initialement non résécables N2 (tableau VI) : les deux essais ont montré des équivalences de survie globale entre chirurgie et radiothérapie thoracique, et une supériorité de la chirurgie dans le contrôle local de la maladie. L'analyse par sous-groupes de ces deux études a permis de montrer une amélioration chez les patients répondeurs (downstaging médiastinal) qui ont pu bénéficier ensuite d'une résection chirurgicale complète par lobectomie (et non par pneumonectomie, grevée dans ce contexte d'une surmortalité).

**Tableau VI** – Essais randomisés comparant la chirurgie à la radiothérapie après traitement d'induction dans les stades IIIA-N2 non résécables d'emblée.

| Étude                                                                                 | EORTC 08941                                  | Chimiothérapie                 | Intergroup 0139                                   |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------|
| BRAS                                                                                  | Chimiothérapie<br>d'induction<br>+ chirurgie | d'induction +<br>radiothérapie | Radiochimiothérapie<br>d'induction +<br>chirurgie | Radiochimiothérapie |
| <b>n</b>                                                                              | <b>167</b>                                   | <b>166</b>                     | <b>202</b>                                        | <b>194</b>          |
| Chimiothérapie                                                                        | Platine                                      | –                              | Cisplatine- Etoposide                             | –                   |
| Dose totale                                                                           |                                              |                                |                                                   |                     |
| Radiothérapie (Gy)                                                                    | –                                            | 60                             | 45                                                | 61                  |
| Taux de<br>pneumonectomies,<br>(bi)lobectomies,<br>thoracotomies<br>exploratrices (%) | 47 / 38 / 14                                 | –                              | 27 / 49 / 4                                       | –                   |
| Taux de R0 (%)                                                                        | 50                                           | –                              | 71                                                | –                   |
| Mortalité liée<br>au traitement (%)                                                   | 4                                            | < 1                            | 8                                                 | 2                   |
| Downstaging<br>N2 (%)                                                                 | 41                                           | –                              | 38                                                | –                   |
| Taux de réponse<br>complète<br>histologique (%)                                       | 5                                            | –                              | 15                                                | –                   |
| Survie sans<br>progression<br>(médiane en mois)                                       | 9                                            | 11,3                           | 12,8                                              | 10,5                |
| Taux de récurrence<br>locale (%)                                                      | 32                                           | 55                             | 10                                                | 22                  |
| Survie globale<br>(médiane en mois)                                                   | 16,4                                         | 17,5                           | 23                                                | 22,2                |
| Survie à 5 ans<br>(%)                                                                 | 15,7                                         | 14                             | 27,2                                              | 20,3                |

Enfin le type histologique pourrait influencer l'efficacité des stratégies thérapeutiques [34, 35] : la chimiothérapie d'induction présenterait un avantage significatif en termes de survie uniquement dans les histologies non épidermoïdes. Cela s'expliquerait par un potentiel métastatique plus fort des adénocarcinomes qui bénéficieraient donc davantage d'une chimiothérapie néoadjuvante.

### Stades localement avancés non résecables : IIIA « bulky » N2 et IIIB

Chez les patients avec un bon *performans status*, la chimiothérapie avec radiothérapie séquentielle, ou la radio-chimiothérapie concomitante (au prix d'une toxicité modérément augmentée) améliorent les résultats en comparaison avec la radiothérapie seule selon des méta-analyses récentes [36, 37]. Les traitements de référence sont des doublets de cisplatine-étoposide (ou vinblastine ou vinorelbine) et de carboplatine-paclitaxel. La dose d'irradiation totale ne doit pas être inférieure à 60 Gy, en fractionnements de 1,8-2 Gy sur le PTV.

### Stades métastatiques, stades IV

#### La chirurgie

Le traitement des stades métastatiques est dit « palliatif » en dehors de quelques rares situations : présence d'une métastase unique résecable avec primitif résecable également (surrénale, cerveau, poumon, etc.). En effet un nodule solitaire dans le poumon controlatéral (stade IV M1a) doit être considéré comme un deuxième primitif et traité à visée curative si les deux lésions sont résecables [38].

Les autres indications de la chirurgie dans les stades IV sont palliatives (tableau VII). Dans le cas particulier des pleurésies néoplasiques récidivantes, il est important de bien évaluer la capacité de ré-expansion du poumon après drainage complet de la cavité pleurale : si le poumon « revient à la paroi » sur le cliché radiographique de contrôle, il faudra proposer une symphyse pleurale par talcage. En revanche, si le poumon « ne revient pas à la paroi » après drainage, il est illusoire d'espérer une quelconque efficacité d'un talcage pleural, le poumon étant engainé dans un tissu fibreux et tumoral. Il est alors possible de mettre en place chirurgicalement un système de vidange à demeure de la cavité pleurale : PleurX®, Port-a-Cath® pleural [39], etc.

**Tableau VII** – Place de la chirurgie et de l'endoscopie interventionnelle dans les stades IV.

| Indications de la chirurgie                                               | Procédure chirurgicale                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pleurésie récidivante                                                     | Symphyse pleurale par talcage, ou mise en place d'un système de vidange de la cavité pleurale (PleurX, PAC pleural, etc.) |
| Pneumopathie intrapulmonaire non contrôlée empêchant toute chimiothérapie | Chirurgie de propreté (résection parenchymateuse)                                                                         |
| Métastase unique                                                          | Exérèse, si le primitif est résecable également                                                                           |
| Obstruction des voies aériennes symptomatique (dyspnée, infection d'aval) | Libération endoscopique (laser, cryothérapie, prothèse endobronchique)                                                    |

### **La radiothérapie**

L'inactivation cérébrale in toto est réalisée en cas de métastases cérébrales multiples symptomatiques.

Au niveau cérébral, la radiochirurgie stéréotaxique est une alternative à la chirurgie d'exérèse d'une métastase unique et peut même être proposée si le primitif n'est pas résécable.

Les autres indications de la radiothérapie sont palliatives : douleur pariétale ou osseuse, obstruction locale trachéobronchique symptomatique, hémoptysie, syndrome cave supérieur, compression médullaire et fractures pathologiques.

### **Le traitement médicamenteux**

La prise en charge médicale palliative des stades IV se décline aujourd'hui sous deux formes, conjuguées ou non : la chimiothérapie et/ou les thérapies ciblées. La première chose à évaluer devant ce type de patient est le *performans status*.

#### **Performans status compris entre 0 et 2**

Un traitement par chimiothérapie et/ou thérapie ciblée est indiqué.

En première ligne, la chimiothérapie associant un agent de 3<sup>e</sup> génération (vinorelbine, gemcitabine, taxanes, irinotécan ou pemetrexed) à un sel de platine [40] (cisplatine plutôt que carboplatine si possible) améliore la survie et la qualité de vie des patients. Trois à quatre cycles doivent être administrés, sans dépasser six cycles chez les patients répondeurs. Dans les formes non épidermoïdes, le bevacizumab en association avec la combinaison paclitaxel-carboplatine améliore encore la survie [41]. Chez les patients présentant une mutation de l'EGF-R, le géfitinib est une option de traitement en première ligne, utilisé seul. La place des traitements de maintenance s'affirme de plus en plus.

En deuxième et troisième ligne, l'erlotinib est indiqué en monothérapie après échec de la chimiothérapie.

#### **Performans status supérieur ou égal à 3-4**

Les soins de support sont préférés. La chimiothérapie étant déconseillée, on discutera tout de même d'un traitement par thérapie ciblée de type inhibiteur de l'EGF-R (erlotinib, géfitinib) lorsqu'il s'agit d'un cancer avec mutation de l'EGF-R.

### **Suivi des patients**

Les patients traités à visée curative, sans complication liée au traitement, doivent bénéficier d'une surveillance tous les six mois pendant deux ans puis annuellement (examen clinique et scanner thoracique). Le suivi est rapporté en RCP. Ces patients doivent être encouragés à arrêter leur tabagisme. Il va de soi que les patients en stade IV doivent bénéficier d'une surveillance au cas par cas en fonction de leur symptomatologie.

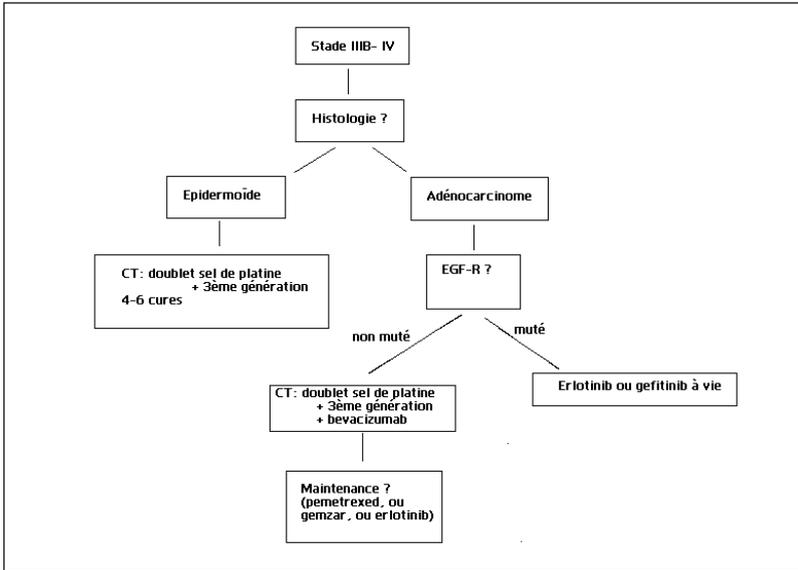


Fig. 1 – Proposition d'arbre décisionnel dans les stades IIIB- IV en mars 2011.

## Conclusion

Ces dix dernières années, sous l'impulsion du « Plan Cancer » en France, les sociétés savantes se sont donc organisées pour formuler des recommandations dans la prise en charge du cancer du poumon quel que soit le stade. Une nouvelle classification TNM a été adoptée en 2009. Des progrès significatifs ont été réalisés dans l'augmentation de la survie des patients notamment grâce à l'apport des thérapies ciblées, mais cela reste largement insuffisant avec une survie à cinq ans tous stades confondus autour de 15 %. De plus l'adoption de la TEP au quotidien a bouleversé les pratiques, modifiant la stratégie dans 24 à 67 % des cas [42, 43], et entraînant une modification du staging dans un à deux tiers des cas, pouvant être à l'origine d'un phénomène de Will Rogers à prendre en compte dans l'interprétation de l'évolution des statistiques du cancer du poumon non à petites cellules. Enfin le vrai problème persistant à l'aube de cette nouvelle décennie est l'absence de nouveauté dans le dépistage précoce de la maladie.

## Références

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E (2010) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 46: 765-81
2. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer (2007). *Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000*. IARC Working Group Reports : 1- 7

3. Guérin S, Hill C (2010) L'épidémiologie des cancers en France en 2010 : comparaison avec les États-Unis. *Bull Cancer* 97: 47-54
4. Li Y, Sheu CC, Ye Y *et al.* (2010) Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers: a genome-wide association study. *Lancet Oncol* 11: 321-30
5. Landi MT, Chatterjee N, Caporaso NE *et al.* (2010) GPC5 rs2352028 variant and risk of lung cancer in never smokers. *Lancet Oncol* 11: 714-6
6. Devesa S, Bray F, Vizcaino AP *et al.* (2005) International lung cancer trends by histologic type: male, female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J cancer* 117: 294-9
7. Kang SM, Kang HJ, Shin JH *et al.* (2007) Identical epidermal growth factor receptor mutations in adenocarcinomatous and squamous cell carcinomatous components of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer* 109: 581-7
8. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC *et al.* (2005). Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 353: 133-44
9. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr *et al.* (2006). Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 5034-42
10. B Besse, S Vignot, J-C Soria (2010) Point sur les cancers du poumon en 2010 *Bull Cancer* 97: 161-9
11. Rusch V, Asamura H, Watanabe H *et al.* (2009) The IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 4: 568- 77
12. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT (2009) The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 136: 260-71
13. Goldstraw P (2009) Staging Manual in Thoracic Oncology. Ed Orange Park, FL: Editorial Rx Press, p.153
14. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999) Global Cancer Statistics *Ca Cancer J Clin* 49: 33-64
15. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J *et al.* ESMO Guidelines Working Group (2010). Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v103-15
16. Standards, Options and Recommendations (SOR) for the perioperative treatment of patients with resectable non-small cell lung cancer (2007) *Rev Mal Respir* 24: 1049-64
17. Thomas P, Dahan M, Riquet M (2008) Pratiques chirurgicales dans le cancer du poumon non à petites cellules du poumon. *Rev Mal Respir* 25: 1031-6
18. Sabiston DC (1997) Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; p. 1793
19. Martel- Lafay I, Fournere P, Ayadi M *et al.* (2009) Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou post-opératoire des carcinomes non à petites cellules. *Cancer/Radiothérapie* 13: 55-60
20. Qiao X, Tullgren O, Lax I *et al.* (2003) The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* 41: 1-11

21. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 352: 257-63
22. Arriagada R, Bergman B, Dunant A *et al.* (2004). International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351-60
23. Winton T, Livingstone R, Johnson D *et al.* (2005) National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR 10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin *vs.* observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352: 2589-97
24. Douillard JY, Rosell R, De Lena M *et al.* (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7: 719-27
25. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, LACE Collaborative Group (2008) Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 26: 3552-9
26. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D *et al.* (2002). Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 247-53
27. Burdett S, Stewart LA, Ryzewska L (2006) A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery *versus* surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 1: 611-21
28. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP *et al.* (2005) Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 49: 13-23
29. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ *et al.* (2000) Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 343: 254-61
30. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM *et al.* (2006). Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 82: 417-22; discussion 422-3
31. Hunt BM, Vallières E, Buduhan G *et al.* (2009). Sarcoidosis as a benign cause of lymphadenopathy in cancer patients. *Am J Surg* 197: 629-32
32. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group (2007) Randomized controlled trial of resection *versus* radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 99: 442-50
33. Albain KS, Swann RS, Rusch VW *et al.* (2009) Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 374: 379-86

34. Kim TY, Yang SH, Lee SH *et al.* (2002) A phase III randomized trial of combined chemoradiotherapy *versus* radiotherapy alone in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 25: 238-43
35. Huang EH, Liao Z, Cox JD *et al.* (2007) Comparison of outcomes for patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer treated with induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation *vs.* concurrent chemoradiation alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 779-85
36. Rolland E, Le Chevallier T, Aupérin A (2007) Sequential radio-chimiotherapy (RT-CT) *versus* radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT *versus* RT alone in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2: S309-10
37. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP (2006) Concomitant radio-chimiotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 17: 473-83
38. D'Addario G, Früh M, Reck M *et al.* (2010). Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v116-9
39. Daniel C, Kriegel I, Di Maria S *et al.* (2007). Use of a pleural implantable access system for the management of malignant pleural effusion: the Institut Curie experience. *Ann Thorac Surg* 84: 1367-70
40. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB *et al.* (2005) Platinum-based *versus* non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 23: 2926-36
41. Sandler A, Gray R, Perry MC *et al.* (2006) Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 355: 2542-50
42. Weng E, Tran L, Rege S *et al.* (2000). Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 23: 47-52
43. Changlai SP, Tsai SC, Chou MC *et al.* (2001) Whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography to restage non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 8: 337-9

---

## Introduction

Le cancer pulmonaire est le cancer le plus fréquent au monde avec 1,35 million de cas (12,4 % de l'incidence des cancers). Il constitue la première cause de mortalité par cancer, avec plus de 1 million de décès dans le monde par an (17,6 % de la mortalité par cancer) [1]. En Europe, en 2008, le cancer pulmonaire représentait 391 000 cas (12,2 % des cancers, soit le 3<sup>e</sup> cancer en fréquence) et 342 000 décès (19,9 % des cancers, soit le premier cancer par décès). Le carcinome bronchique à petites cellules (CBPC) représente environ 15 % des cancers pulmonaires. Les CBPC sont étroitement associés au tabagisme. L'évolution du nombre de cas de CBPC est donc le reflet de la consommation de cigarettes dans la population une vingtaine d'année auparavant. Ainsi, aux États-Unis, l'incidence des CBPC chez l'homme diminue depuis dix ans, mais continue d'augmenter chez la femme.

La dissémination métastatique d'emblée est très fréquente et ils ne sont habituellement pas opérés. Deux tiers des patients présentent une forme disséminée au moment du diagnostic. Ces tumeurs sont très sensibles aux traitements cytotoxiques (chimiothérapie et radiothérapie) mais caractérisées par l'apparition d'une chimio/radiorésistance relativement rapide et les récives sont très fréquentes. La survie à cinq ans est d'environ 20-25 % pour les formes limitées et de moins de 5 % pour les formes disséminées. Les développements thérapeutiques de ces dix dernières années sont décevants et apportent surtout une meilleure intégration et combinaison des différents traitements.

---

## Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic anatomopathologique repose sur une biopsie prélevée soit par endoscopie bronchique (tumeur généralement centrale et facilement accessible par endoscopie), soit sur un prélèvement ganglionnaire (par échoendoscopie bronchique ou trans-œsophagienne, ponction d'une adénopathie sus-claviculaire, voire médiastinoscopie) ou d'une métastase (sous-cutanée, hépatique, osseuse...). La classification histologique des tumeurs bronchiques et pleurales a été actualisée par l'OMS en 1999 [3]. Les tumeurs neuroendocrines du poumon forment un sous-groupe de tumeurs qui partagent des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et moléculaires communes. On distingue le carcinoïde typique, le carcinoïde atypique, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome à petites cellules.

Cependant, compte tenu de la fréquence et de l'histoire naturelle très différente en termes de pronostic et de réponse au traitement, le CBPC a été conservé comme un type histologique séparé. Les critères histologiques sont la petite taille des cellules, un cytoplasme peu abondant, un noyau avec une granulation fine sans nucléole, un taux élevé de mitose (plus de 11 par champ de 2 mm<sup>2</sup>) et des zones de nécrose fréquentes.

Les marqueurs de différenciation neuroendocrine les plus fiables sont la chromogranine et la synaptophysine. La NSE (*neuron specific enolase*) n'est pas spécifique puisqu'elle fixe jusqu'à deux tiers des carcinomes bronchiques non à petites cellules. L'immunomarquage par le TTF1 (*Thyroid Transcriptase Factor 1*) est généralement positif (dans plus de 85 % des cas).

---

## Bilan d'extension et facteurs pronostiques

Son objectif est d'établir l'étendue de la maladie afin de guider le traitement et de définir des facteurs pronostiques.

### Stade

La classification par stade a une valeur pronostique importante. La classification TNM est principalement utilisée pour les cancers bronchiques non à petites cellules dont la chirurgie est un traitement majeur. Pour les CBPC, les modalités thérapeutiques (tumeurs non chirurgicales) conduisent à distinguer deux stades : localisé et disséminé selon la classification du *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* [4]. Le stade localisé est défini comme une tumeur qui peut être incluse dans un champ d'irradiation (tumeur envahissant seulement un hémithorax (T1 à 4), le médiastin (stade N1 à 3) et les adénopathies supraclaviculaires). Un épanchement pleural, même homolatéral, n'est pas admis, sauf si sa nature réactionnelle a pu être établie par une ponction ou une biopsie pleurale. La prise en charge thérapeutique comporte une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie. Le stade disséminé comprend toutes les atteintes métastatiques, pulmonaires controlatérales et pleurales. Le traitement repose alors essentiellement sur la chimiothérapie. Une nouvelle classification TNM a été proposée, il est trop tôt pour dire si elle conduira à l'abandon de l'ancienne classification du *Veterans*.

### Bilan d'extension

Seulement un tiers des patients avec un CBPC vont se présenter avec une maladie localisée. Le bilan d'extension va donc permettre de distinguer les formes limitées (ou localisées) des formes disséminées (ou étendues). Les examens radiologiques devront comprendre un scanner du thorax, un scanner de l'abdomen, ainsi qu'une scintigraphie osseuse. La recherche de métastases cérébrales doit être systémati-

quement effectuée par un scanner ou mieux encore par une IRM. La place de la TEP est de plus en plus importante, mais n'est pas aussi bien validée que dans les carcinomes non à petites cellules.

L'atteinte médullaire, documentée par une biopsie osseuse et/ou une cytologie de l'aspiration médullaire, est positive chez près de 30 % des patients ayant une forme disséminée et sa valeur pronostique est controversée. L'atteinte médullaire comme seul site métastatique ne se retrouve que chez 2 à 9 % des patients ayant une forme apparemment localisée et en fait des stades disséminés. Le bilan biologique doit comprendre une numération formule sanguine, un bilan hépatique et un ionogramme. Le taux de LDH et la NSE sérique au moment du diagnostic sont importants pour leur valeur pronostique.

### **Facteurs pronostiques**

Les facteurs pronostiques sont des éléments cliniques, radiologiques ou biologiques déterminés avant tout traitement et qui sont souvent le reflet de l'état général du malade et de l'extension de la maladie. L'extension de la maladie est le principal facteur pronostique. Dans l'expérience du Southwest Oncology Group (SWOG) portant sur 2 580 patients, les patients avec une forme limitée présentent une survie médiane de 12 à 16 mois, contre 7 à 11 mois pour les formes disséminées [5]. La survie à deux ans est de 20 % pour les formes limitées et de 2 % pour les formes disséminées.

Les autres facteurs pronostiques favorables retrouvés dans la majorité des études sont un bon état général, le sexe féminin, un âge de moins de 60 ans et un taux de LDH normal.

La NSE sérique est élevée dans 90 % des cas. Un taux élevé initial a été retrouvé comme facteur de mauvais pronostic [6]. La diminution de la NSE sous chimiothérapie est considérée comme un facteur prédictif de réponse au traitement.

---

### **Traitement des formes diffuses**

Environ 70 % des CBPC sont pris en charge à un stade diffus de la maladie. Le traitement repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie (à visée palliative sur des lésions secondaires et/ou cérébrale prophylactique).

### **La chimiothérapie conventionnelle de première ligne**

Il a été développé et étudié différentes associations de polychimiothérapie pour augmenter le bénéfice antitumoral dont le taux de réponse est souvent élevé mais le bénéfice sur la survie encore limité notamment par l'émergence de clones cellulaires résistants. Cela a conduit à proposer une alternance de schémas thérapeutiques associant des drogues qui n'avaient pas de résistance croisée. Les tableaux présentés (tableaux I, II, III) résument de façon non exhaustive certains des protocoles cités plus bas.

**Tableau 1** – Comparaison des associations de chimiothérapie en première ligne thérapeutique, CAV ; EP ; CAV/EP [9] et EP, PCDE [20] et irinotécan [21, 22, 23].

| Protocole                | Cytostatiques                                                                                                                                                                   | Nombre de patients <sup>1</sup> | Taux de réponse (%)                 | Survie médiane (mois)           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Roth [9]<br>3 semaines   | CAV :                                                                                                                                                                           | 140                             | 51 %                                | 8,6                             |
|                          | CPM 1 000 mg/m <sup>2</sup> ,<br>ADM 40 mg/m <sup>2</sup> ,<br>VCR 1 mg/m <sup>2</sup> J1                                                                                       |                                 |                                     |                                 |
|                          | EP :                                                                                                                                                                            | 140                             | 61 %                                | 8,3                             |
| Pujol [20]<br>4 semaines | CDDP 20 mg/m <sup>2</sup> J1-5<br>VP16 80 mg/m <sup>2</sup> J1-5                                                                                                                |                                 |                                     |                                 |
|                          | CAV/EP                                                                                                                                                                          | 138                             | 59 %                                | 8,1 (NS)                        |
|                          | EP :                                                                                                                                                                            |                                 |                                     |                                 |
| Noda [21]<br>4 semaines  | Étoposide 100 mg/m <sup>2</sup><br>J1-3                                                                                                                                         | 109                             | 61 %                                | 9,3                             |
|                          | CDDP 100 mg/m <sup>2</sup> J2                                                                                                                                                   |                                 |                                     |                                 |
|                          | PCDE :<br>[9] toposide 100 mg/m <sup>2</sup><br>J1-3                                                                                                                            | 117                             | 76 %                                | 10,5 ( <i>p</i> = 0,0067)       |
| Hanna [22]<br>3 semaines | CDDP 100 mg/m <sup>2</sup> J2<br>CPM 400 mg/m <sup>2</sup> J1-3<br>4'-épidoxorubicine<br>40 mg/m <sup>2</sup> J1                                                                |                                 |                                     |                                 |
|                          | Étoposide 100 mg/m <sup>2</sup><br>× 3 – Cisplatine<br>100 mg/m <sup>2</sup> × 1 (J21)<br>Irinotécan 60 mg/m <sup>2</sup><br>× 3 – Cisplatine<br>60 mg/m <sup>2</sup> × 1 (J28) | 154                             | 67,5 %<br>84,4 % ( <i>p</i> = 0,02) | 9,4<br>12,8 ( <i>p</i> = 0,002) |
|                          | Étoposide 120 mg/m <sup>2</sup><br>× 3 – Cisplatine<br>60 mg/m <sup>2</sup> × 1 (J21)<br>Irinotécan 65 mg/m <sup>2</sup><br>× 2 – Cisplatine<br>30 mg/m <sup>2</sup> × 2 (J21)  | 331                             | 48 % (NS)<br>43,6 %                 | 10,2<br>9,3 ( <i>p</i> = 0,74)  |
| Lara [23]<br>3 semaines  | Étoposide 100 mg/m <sup>2</sup><br>× 3 – Cisplatine<br>80 mg/m <sup>2</sup> × 1 (J21)<br>Irinotécan 60 mg/m <sup>2</sup><br>× 3 – Cisplatine<br>60 mg/m <sup>2</sup> × 1 (J28)  | 671                             | 57 % (NS)<br>60 %                   | 9,1<br>9,9 ( <i>p</i> = 0,71)   |

ADM = doxorubicine ; CDDP = cisplatine ; CPM = cyclophosphamide ; VCR = vincristine ; VP16 ; NS : non significatif.  
1. patients avec une maladie disséminée.

### Les associations standards EP, CAV et CEV

La première association de référence a été le CAV, une association de cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine, permettant d'obtenir un taux de réponse de plus de 50 % [7]. Les bons résultats de la combinaison de cisplatine et étoposide (EP), chez les patients réfractaires au CAV, permettaient son étude en première

**Tableau II** – Traitements après une ligne de traitement.

| Protocole         | Cytostatiques                                                                         | Nombre de patients <sup>1</sup> | Taux de réponse (%) | Survie médiane (semaines)        |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Smith [71]        | Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup><br>sur 3 h / 3 sem                                   | 24                              | 29 %                | 14,3                             |
| Smyth [72]        | Docétaxel 100 mg/m <sup>2</sup> / 3 sem                                               | 34                              | 25                  | 19                               |
| Furuse [73]       | Vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> / 1 sem                                              | 24                              | 12,5 %              | --                               |
| Le Chevalier [74] | Irinotécan 350 mg/m <sup>2</sup> / 3 sem                                              | 31                              | 16                  | 18                               |
| Ardizzoni [75]    | Topotécan 1,5 mg/m <sup>2</sup> J1 à J5 / 3 sem                                       | 92                              | 22 %                | 22                               |
| Van der Lee [76]  | Gemcitabine 1 000 mg/m <sup>2</sup><br>J1,8,15 / 4 sem                                | 36                              | 14 %                | --                               |
| Von Pawel [25]    | CPM 1 000 mg/m <sup>2</sup> ,<br>ADM 45 mg/m <sup>2</sup> ,<br>VCR 2 mg au J1 / 3 sem | 104                             | 18,3                | 24,7                             |
|                   | Topotécan 1,5 mg/m <sup>2</sup><br>J1 à J5 / 3 sem                                    | 107                             | 24,3                | 25                               |
| Ettinger [29]     | Amrubicine 40 mg/m <sup>2</sup> J1 à J3 / 3 sem                                       | 75                              | 21,3 %              | 24                               |
| Eckardt [26]      | Topotécan IV 1,5 mg/m <sup>2</sup> × 5 / 3 sem                                        | 309                             | 21,9 %              | 35 ( <i>p</i> = 0,98)            |
|                   | Topotécan <i>per os</i> 2,3 mg/m <sup>2</sup> × 5 / 3 sem                             |                                 | 18,3 %              | 33                               |
| O'Brien [24]      | Topotécan <i>per os</i> 2,3 mg/m <sup>2</sup> × 5 / 3 sem<br>Soins de support         | 141                             | 7 %                 | 25,9 ( <i>p</i> = 0,010)<br>13,9 |
| Inoue [27]        | Amrubicine 40 mg/m <sup>2</sup> J1-J3 / 3 sem                                         | 29                              | 38 %                | 32                               |
|                   | Topotécan 1,0 mg/m <sup>2</sup> J1-J5 / 3 sem                                         | 30                              | 13 %                | 34                               |

ADM = doxorubicine ; CPM = cyclophosphamide ; VCR = vincristine ; sem : semaines.

<sup>1</sup> patients avec un CBPC récidivant, en 2<sup>e</sup> ligne.

ligne, avec un taux de réponse de 86 % dans une première étude de phase I [8]. Le régime EP est par la suite devenu le traitement de référence en première ligne thérapeutique.

Afin de comparer les régimes CAV, EP et leur administration alternée (CAV/EP), supposée empêcher l'émergence de clones résistants, il a été conduit plusieurs essais comparatifs [9, 10]. L'étude japonaise a montré un avantage de survie pour le régime alterné uniquement chez les patients qui avaient un CBPC limité [10]. L'étude du SWOG (tableau I) n'a montré aucune différence de taux de réponse ni de survie [9]. La comparaison de l'EP avec une association par CEV (cyclophosphamide, épirubicine, vincristine) montre une supériorité de l'association EP sur le triplet en cas de tumeur localisée au thorax (survie médiane 14,5 mois *versus* 9,7 mois, *p* = 0,001) mais sans différence en cas de tumeur disséminé [11].

Par ailleurs, la place prépondérante du cisplatine a été confirmée dans une méta-analyse ayant regroupé 19 essais soit 4 054 patients [12]. Le cisplatine permet une augmentation de 35 % de la probabilité d'être répondeur au traitement, ce qui correspond à un taux de réponse objectif de 62 % sans cisplatine et de 69 % avec du cisplatine, soit une diminution du risque de décès de 13 % à 6 mois (*p* = 0,03) et de 20 % à 1 an (*p* = 0,002). La méta-analyse de Mascaux *et al.*, confirme par ailleurs la place du cisplatine et de l'étoposide comme drogues de références dans le traitement du CBPC [13].

**Tableau III** – Résultats des principaux essais concernant le « timing » de l'association radio-chimiothérapie.

| Auteur            | RT<br>Dose et<br>fractions | Fraction-<br>nement | Séquence<br>RT-CT                             | Chimiothérapie                                       | N   | Survie<br>médiane<br>(mois) | Survie<br>à<br>2 ans | p                 |
|-------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| Jeremic<br>[41]   | 54 Gy en 36fr              | BF                  | à C1                                          | EC pendant RT<br>puis 4 EP                           | 107 | 34                          | 71 %                 | NS                |
|                   | 54 Gy en 36fr              | BF                  | à C3                                          | 2EP puis EC<br>pendant RT puis<br>2 EP               |     | 26                          | 53 %                 | 0,0052            |
| Murray<br>[42]    | 40 Gy en 15fr              | MF                  | à C2                                          | CAV en alternance<br>avec EP (3 cycles<br>de chaque) | 308 | 21,2                        | 40 %                 | Signifi-<br>catif |
|                   | 40 Gy en 15fr              | MF                  | à C6                                          | CAV en alternance<br>avec EP (3 cycles<br>de chaque) |     | 16                          | 33,7 %               | 0,008             |
| Perry<br>[43, 48] | 50 Gy en 25fr              | MF                  | à C1                                          | C(A)VE toutes les<br>3 semaines<br>pendant 18 mois   | 270 | 13                          | 24 %                 | NS                |
|                   | 50 Gy en 25fr              | MF                  | à C4                                          | C(A)VE toutes les<br>3 semaines<br>pendant 18 mois   |     | 14,5                        | 31,7 %               | 0,144             |
| Skarlos<br>[55]   | 45 Gy en 30fr              | BF                  | à C1                                          | CE (6 cycles)                                        | 81  | 17,5                        | 36 %                 | NS                |
|                   | 45 Gy en 30fr              | BF                  | à C4                                          | CE (6 cycles)                                        |     | 17                          | 29 %                 | 0,32-<br>0,42     |
| Spiro<br>[56]     | 40 Gy en 15fr              | MF                  | à C2                                          | CAV en alternance<br>avec EP (3 cycles<br>de chaque) | 325 | 13,7                        | 22 %                 | NS                |
|                   | 40 Gy en 15fr              | MF                  | à C6                                          | CAV en alternance<br>avec EP (3 cycles<br>de chaque) |     | 15,1                        | 31 %                 | 0,23              |
| Work<br>[44]      | 40-45Gy<br>split course    | MF*                 | RT(20 gy)<br>avant C1<br>puis<br>séquentielle | 3EP puis 6 CAV                                       | 199 | 10,5                        | 20,2 %               | NS                |
|                   | 40-45Gy<br>split course    | MF*                 | RT(20 Gy)<br>avant C6<br>puis<br>séquentielle | 3EP puis 6 CAV                                       |     | 12                          | 18,8 %               | 0,4               |

RT : radiothérapie, CT : chimiothérapie.

MF : monofractionné (1 séance de RT par jour), BF : bifractionné (2 séances de RT par jour).

EP : étoposide-platine ; CAV : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine ; CE : carboplatine-étoposide.

NS : Non significatif

Fr : fractions

\* : Radiothérapie et chimiothérapie séquentielle, avec 2 séries de radiothérapie séparée de 3 semaines. Pendant cet intervalle, administration d'un cycle de chimiothérapie.

L'association étoposide-cisplatine reste actuellement le standard thérapeutique en première ligne des CBPC.

### **Les associations moins toxiques**

Les protocoles cités plus haut sont difficiles à administrer chez des patients âgés ou en état général réduit en raison de leur toxicité parfois importante. Le remplacement du cisplatine par le carboplatine ou encore l'utilisation de l'étoposide par voie orale en monothérapie sont des alternatives.

### **Le carboplatine**

Les associations d'étoposide et de carboplatine (EC) donnent des taux de réponse de l'ordre de 60 %, avec une survie médiane de 8 à 9 mois. Une comparaison entre EC et EP a montré l'équivalence des deux traitements dans une petite étude chez des patients porteurs d'un CBPC localisé ou disséminé, le régime EC étant moins toxique [14]. Néanmoins chez les patients ayant un bon état général, sans contre-indication à l'administration de cisplatine, le standard est plutôt l'association cisplatine-étoposide. L'association carboplatine et étoposide a un meilleur profil de toxicité, et doit donc être privilégiée, chez des patients plus fragiles, ayant des contre-indications à l'administration du cisplatine [15].

### **L'étoposide *per os***

En association avec le cisplatine, l'étoposide *per os* donne les mêmes résultats que le régime EP traditionnel, avec une toxicité hématologique plus importante [16].

En monochimiothérapie, l'étoposide *per os* s'est révélé efficace, tant en première ligne avec un taux de réponse de 71 %, qu'en seconde ligne avec un taux de réponse de 27 % [17]. Deux études randomisées démontrent cependant que la mono-chimiothérapie orale par étoposide est non seulement moins efficace en termes de taux de réponse et de survie, mais également que la qualité de vie et la palliation des symptômes apportées sont de moins bonne qualité [18, 19].

### **L'intensification thérapeutique de première ligne**

Devant une tumeur généralement très chimiosensible mais rapidement chimiorésistante, il a été étudié différentes approches visant à augmenter l'intensité dose, c'est-à-dire la quantité de chimiothérapie délivrée par semaine. Aucune de ces tentatives (majoration des doses de chimiothérapie, diminution des intercycles, augmentation du nombre de drogues ou de cycles de chimiothérapie) n'a réellement démontré son efficacité ni convaincu les cliniciens.

Finalement, l'utilisation de chimiothérapie plus intensive est un axe de recherche actuellement plutôt délaissé. En tout cas, il ne peut être considéré que chez des patients en bon état général et dans le cadre d'études. L'augmentation du nombre de drogues et la diminution de l'intercycle semblent apporter un bénéfice sur la survie chez les patients en bon état général. Les standards thérapeutiques en

France sont actuellement l'association EP ou PCDE chez des patients sélectionnés. Le principal axe de recherche actuel se fait vers les nouveaux cytotoxiques et les nouvelles thérapies moléculaires ciblées.

### **Les nouveaux agents cytotoxiques en première ligne**

De nombreuses associations et drogues donnent des taux de réponse supérieurs à 50 % dans des études de phase II mais présentent des résultats négatifs en phase III. Peu nombreux sont les nouveaux agents qui montrent un bénéfice confirmé dans le CBPC.

### **Les chimiothérapies de deuxième ligne**

La plupart des patients porteurs de CBPC vont malheureusement présenter une récurrence tumorale souvent précoce. La survie sans traitement ne dépasse généralement pas 3 à 4 mois. Leur état général encore bon permet fréquemment l'administration d'une chimiothérapie de seconde ligne. Elle doit comprendre d'autres agents cytostatiques que ceux utilisés en première ligne, du moins si la récurrence survient moins de trois mois après l'arrêt du traitement initial. Dans la décision thérapeutique, il est important de prendre en compte la qualité de la réponse au traitement de première ligne et l'intervalle libre qui sépare la fin du traitement et la récurrence. Ainsi les patients qui répondent à la première ligne et qui récidivent après un intervalle libre d'au moins 90 jours sont classiquement dits « sensibles ». À l'inverse, les patients qui ne répondent pas et qui progressent pendant le traitement ou dans les 90 jours sont dits « résistants ». Cette limite reste cependant relativement arbitraire et doit être rediscutée au cas par cas mais, chez les patients dits sensibles, la réintroduction du traitement initial est légitime et est de nouveau efficace pour un certain nombre de patients. Ce traitement est d'autant plus efficace que la rechute est tardive.

Le tableau II résume l'activité des principales nouvelles drogues testées chez des patients avec un CBPC récidivant. Les inhibiteurs de la topo-isomérase I et de l'amrubicine apparaissent être les agents les plus actifs en monothérapie dans cette situation.

#### **Topotécan ou CAV**

Le topotécan, inhibiteur de la topo-isomérase I, a montré dans une étude de phase III sa supériorité en monothérapie sur la survie comparativement aux soins de support seuls (26 semaines contre 14 semaines,  $p = 0,010$ ) [24] (tableau II). Le régime CAV, fréquemment administré lors des rechutes après EP, a été comparé au topotécan (tableau II) [25]. L'activité antitumorale était semblable dans les deux bras. Le CAV causait plus de neutropénies, le topotécan plus d'anémies et de thrombopénies. La palliation des symptômes comme la dyspnée, l'anorexie ou la fatigue semblait plus efficace avec le topotécan. Une équivalence d'efficacité de la forme *per os* comparativement à la forme IV a été montrée dans une étude de

phase III chez des patients en deuxième ligne thérapeutique [26] (tableau II). Le topotécan a ainsi obtenu une AMM en 2<sup>e</sup> ligne thérapeutique des CBPC et fait partie de l'arsenal thérapeutique actuel.

### **Amrubicine**

L'amrubicine a montré des résultats encourageants dans le cadre d'une étude de phase II chez des patients asiatiques en deuxième ligne thérapeutique dont un tiers était des patients considérés comme résistants aux sels de platine [27]. Cette étude comparait l'amrubicine au topotécan. Le taux de réponse est en faveur de l'amrubicine dans le groupe des patients sensibles (53 % vs 21 %) et résistants (17 % vs 0 %) au platine. La survie sans progression est également en faveur de l'amrubicine (3,5 mois vs 2,2 mois). Dans une étude récente de phase II, avec une population non asiatique (76 patients), l'amrubicine augmente significativement le taux de réponse en comparaison au topotécan (36 % contre 8 %,  $p < 0,012$ ) avec une tendance vers une meilleure survie dans le groupe des patients ECOG 0-1 (10,5 mois contre 9,7 mois) [28]. Une autre étude de phase II montre aussi des résultats prometteurs chez 75 sujets non asiatiques, résistants aux sels de platine (temps médian depuis fin de chimiothérapie de 38 jours) avec un taux de réponse, survie sans progression et survie globale de 21,3 %, 3,2 mois et 6,0 mois respectivement [29]. Ces résultats nécessitent une confirmation dans le cadre d'études de phase III, en cours chez des patients non asiatiques.

### **Les thérapies ciblées en première ligne ou au-delà**

Malgré les taux de réponse très élevés généralement obtenus dans le traitement des CBPC, la majorité des patients décèdent d'une récurrence non contrôlable de la maladie. De nouvelles approches thérapeutiques, autres que la chimiothérapie sont nécessaires.

À ce jour, les différentes thérapies ciblées testées dans le CBPC ne montrent pas de bénéfice thérapeutique. De nombreuses autres études sont en cours mais il apparaît important de mieux définir les anomalies moléculaires des CBPC afin d'envisager de pouvoir adapter et cibler au mieux les nouvelles thérapies et d'éviter les échecs actuels.

---

### **Traitement des formes limitées**

Elles représentent environ 30 % des CBPC. Le traitement des CBPC limités repose actuellement sur les associations chimiothérapie-radiothérapie qui permettent une amélioration de la survie globale et de la survie sans métastases. Néanmoins, même dans les formes limitées, la survie à 5 ans ne dépasse guère 25 % dans les meilleures séries. Ces patients se présentent avec une masse médiastinale souvent importante d'emblée et d'évolution rapide, et un risque de dissémination à distance très précoce.

## Modalités thérapeutiques

### *Chirurgie*

La chirurgie, premier traitement historiquement, a une place limitée dans la prise en charge des CBPC puisque, dans près de 90 % des cas, il y a déjà extension aux ganglions régionaux et/ou à distance au moment du diagnostic. Ainsi, dans les séries historiques de chirurgie seule, la survie à 5 ans est proche de 0 % [30]. Ces résultats étaient donc beaucoup moins bons que ceux obtenus après chirurgie des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Un essai randomisé comparant la chirurgie à une radiothérapie médiastinale à des doses variables (30 Gy ou plus en 20 à 40 jours) a contribué à l'abandon de la chirurgie mais le taux de survie à deux ans n'était que de 10 % après RT [31].

Néanmoins, la chirurgie peut avoir une place dans des formes très limitées de CBPC comme le montrent des essais de phase II plus récents où une chimiothérapie précède la chirurgie rendue ainsi possible chez 21 à 100 % des patients selon les séries [32, 33]. Le risque de rechute locale est généralement plus faible qu'après chimiothérapie et radiothérapie. L'ensemble de ces résultats a amené le Lung Cancer Study Group à réévaluer la chirurgie dans un essai randomisé chez des patients ayant un CBPC limité en excluant les stades I [34]. Les patients initialement inclus dans l'essai recevaient cinq cycles de CT puis étaient randomisés en deux groupes : soit chirurgie, irradiation prophylactique cérébrale et radiothérapie thoracique soit un traitement identique sans chirurgie. La survie actuarielle à deux ans était de 20 % dans les deux bras. Ces résultats décevants peuvent être expliqués par une chimiothérapie suboptimale et une masse tumorale importante chez la plupart des patients. Les essais rétrospectifs montrent que la chirurgie peut apporter un bénéfice dans un sous-groupe de patients ayant une masse tumorale plus limitée (stade I et II limité), mais cette entité tumorale est très rare. La chirurgie de rattrapage ne semble pas par contre offrir de bénéfice [35].

### *Radiothérapie thoracique*

La radiothérapie thoracique a été le traitement de choix des CBPC avant l'introduction de la chimiothérapie dans les années 1970. Avec l'utilisation croissante de la chimiothérapie (CT) dont le taux de réponse tumorale varie entre 70 et 90 %, le rôle de la radiothérapie thoracique (RT) a progressivement diminué. Néanmoins, il était observé un taux de rechutes locales important, de plus de 50 %. Dans les années 1980, il a été mené plusieurs essais randomisés qui comparaient une chimiothérapie seule à une association radiothérapie-chimiothérapie dans les formes localisées. Leur analyse montre que la RT diminue le risque de rechute locale d'un facteur 3 et permet un gain de survie d'approximativement 5-10 % dans les maladies limitées. Le bénéfice en termes de survie globale apporté par la radiothérapie a été confirmé par deux méta-analyses [36-37]. Ainsi le traitement standard des CBPC localisés repose actuellement sur l'association de la chimiothérapie, qui permet de traiter la maladie micrométastatique, et de la RT thoracique permettant d'améliorer le contrôle local. La dose utilisée varie entre 45 et 55 Gy dans la plupart des essais.

L'amélioration des associations CT-RT en ce qui concerne la chronologie ou le type de drogue utilisée, les modulations du fractionnement, l'optimisation de la radiothérapie avec la RT conformationnelle semblent être des voies d'approche intéressantes pour améliorer le contrôle local.

### **Chimiothérapie**

Dans les CBPC, où la dissémination métastatique est précoce et très fréquente, la chimiothérapie, devenue plus efficace, a pris une part essentielle par rapport à la radiothérapie au début des années 1980. En fait, si l'on ne considère que les essais randomisés évaluant la chimiothérapie seule, la survie à trois ans est de 9 %. Ainsi, malgré le taux élevé de réponses objectives aux polychimiothérapies (> 80 %), le bénéfice en termes de survie reste modeste. Ces résultats peuvent être expliqués par : 1) l'insuffisance de contrôle local assuré par la chimiothérapie, d'où la réintroduction de la RT qui diminue de 25 à 30 % le risque de rechute locale, dans bon nombre de schémas thérapeutiques des CBPC limités ; 2) l'émergence de clones cellulaires initialement ou secondairement résistants et qui deviennent prédominants. Ceci a conduit à proposer une alternance de schémas thérapeutiques associant des drogues qui n'avaient pas de résistance croisée.

### **Différentes modalités d'associations de la radiothérapie-chimiothérapie**

Il existe trois types d'association radiothérapie-chimiothérapie :

- séquentielle : radiothérapie et chimiothérapie sont séparées dans le temps, la chimiothérapie précédant le plus souvent la radiothérapie thoracique ;
- alternée : la radiothérapie est délivrée entre les cures de chimiothérapie sans réduire les doses ni de radiothérapie ni de chimiothérapie ;
- concomitante : les deux modalités thérapeutiques sont administrées simultanément à doses réduites en général afin de limiter la toxicité.

### **Les associations séquentielles de la radio-chimiothérapie**

Les protocoles séquentiels de radiothérapie et chimiothérapie associent plusieurs cycles d'une chimiothérapie d'induction suivis d'une radiothérapie. La chimiothérapie peut d'une part être plus efficace du fait d'une meilleure vascularisation de la tumeur préalable à tout traitement local permettant donc une meilleure pénétration des drogues. Elle peut d'autre part réduire le volume tumoral initial et rendre la radiothérapie à la fois plus efficace et moins toxique puisque le volume des tissus sains inclus dans le volume cible sera moins important, en agissant précocement sur la maladie micrométastatique. L'autre avantage théorique est que chimiothérapie et radiothérapie peuvent être données à pleine dose en diminuant le risque d'interférence potentielle pouvant donc aboutir à une augmentation de la toxicité. Néanmoins, il n'y pas d'effet radiosensibilisant. De plus, la chimiothérapie d'induction peut sélectionner des clones chimiorésistants devenant secondairement radiorésistants ou modifier la biologie et la cinétique tumorale. Cette séquence thérapeutique a été évaluée dans de nombreux essais de phase II puis dans des essais de phase III. Parmi les trois essais randomisés évaluant une chimio-

thérapie d'induction suivie ou pas d'une radiothérapie thoracique avec poursuite ou reprise de la chimiothérapie, seul l'un d'entre eux a montré en analyse multifactorielle une amélioration de la survie dans le bras combiné (survie à deux ans de 1,6 % vs 10 %) [38-40]. Il est important de préciser que la randomisation s'adressait aux patients en réponse complète dans 1 essai [39] alors qu'elle pouvait être proposée même en cas de réponse partielle voire de stabilisation dans les deux autres essais [38, 40]. Le taux de récurrences locales était significativement moins élevé dans le bras RT-CT dans deux essais.

Dans tous ces essais, la radiothérapie était tardive. Mais, il y a deux raisons théoriques pour privilégier une RT précoce : le risque de voir se développer des clones de cellules résistantes et le risque de repopulation tumorale du fait des longs délais entre la CT et la RT. Le timing optimal de la radiothérapie a été étudié de façon spécifique dans quatre études randomisées qui comparaient dans des schémas thérapeutiques combinés une radiothérapie initiale à une radiothérapie retardée [41-43]. L'essai du NCIC a montré une différence significative en faveur de la RT initiale (survie à 2 et 5 ans : 40 % et 20 % dans le bras RT initiale et 33 % et 11 % en cas de RT retardée à J84 [42]. L'essai du CALGB en revanche montrait un avantage en faveur de la RT retardée (24 % versus 30 % en cas de RT retardée à J64) [43]. Il doit être noté que les doses totales de chimiothérapie n'avaient pu être administrées en raison d'une toxicité initiale accrue. La baisse de la dose-intensité de la chimiothérapie peut avoir eu un effet délétère sur la survie [43]. Dans le troisième essai, la survie à deux ans était de 20 % environ dans les deux bras [44]. Dans une étude plus récente, la question du timing optimal de la radiothérapie était posée dans le cadre d'une association thérapeutique concomitante où était comparé un schéma d'irradiation précoce (J1) à un schéma d'irradiation plus retardée (J42). Les survies à 2 et 5 ans sont respectivement de 71 % et 30 % dans le bras RT précoce, alors qu'elles sont de 53 et 15 % dans le bras RT retardée ( $p < 0,001$ ) [41]. La méta-analyse sur le rôle de la RT dans les CBPC n'a pu mettre en évidence d'avantage significatif pour une radiothérapie thoracique précoce ou tardive [36].

Les résultats sont globalement en défaveur des traitements séquentiels : chimiothérapie (4 à 6 cycles suivis de RT). Les schémas alternés et surtout concomitants sont actuellement préférés dans les CBPC.

### **Les associations alternées de la radio-chimiothérapie**

Il a été développé les associations alternées de radiothérapie et chimiothérapie afin de pouvoir agir sur les composantes locale et métastatique des tumeurs bronchiques sans privilégier l'un des deux traitements et en réduisant la toxicité par rapport à des traitements concomitants. Une séquence optimale a été déterminée par des travaux expérimentaux comportant une alternance de 6 cycles de chimiothérapie et de trois séries d'irradiation avec un repos de 7 jours entre chaque traitement. Entre 1981 et 1991, 278 patients provenant de plusieurs centres français étaient inclus dans plusieurs protocoles successifs tous comportant une association CT-RT alternée. Il a été observé un taux élevé de rémissions complètes (supérieures à 70 %) vérifiées par fibroscopie bronchique et examen histologique. La survie globale à 2 et 5 ans dans les premiers essais était respectivement supérieure

à 30 % et 15 %. Dans l'essai randomisé qui évaluait l'intérêt d'une intensification thérapeutique, la survie à 5 ans était de 8 % dans le bras standard *versus* 26 % dans le bras intensifié [45].

### **Les associations concomitantes de la radio-chimiothérapie**

Une autre modalité thérapeutique largement étudiée au cours de ces dernières années est la radio-chimiothérapie concomitante comportant l'administration d'une ou plusieurs drogues au cours d'une radiothérapie conventionnelle ou hyperfractionnée. L'association chimiothérapie associant sels de platine et étoposide et radiothérapie thoracique est actuellement considérée comme le standard thérapeutique dans de nombreux pays. Celle-ci permet de raccourcir la durée totale du traitement, et d'introduire plus rapidement la radiothérapie thoracique.

Les résultats d'un essai randomisé japonais comparant un schéma séquentiel (4 cycles d'EP puis RT 45 Gy en trois semaines) à un schéma concomitant (RT à la même dose débutée à J2 du premier cycle de CT) suggèrent un bénéfice en termes de survie dans le bras concomitant avec une amélioration de la survie (mais non significative,  $p = 0,097$ ) à 2, 3 et 5 ans dans le bras concomitant (55,3 %, 31 % et 24 %) par rapport au bras séquentiel (35,4 %, 20,7 % et 18 %) [46].

Le premier essai randomisé évaluant la radiothérapie seule par rapport à la radio-chimiothérapie concomitante a montré un bénéfice en termes de survie globale pour l'association RT à la dose de 40 Gy et CT concomitante par rapport à la CT seule (survie à 2 ans de 28 % contre 12 %) [47]. Cependant il a montré aussi une incidence élevée de complications et de toxicité létale due à une irradiation relativement concentrée et aux drogues associées. Dans deux autres essais randomisés du CALGB et du NCIC, la toxicité mieux gérée est devenue acceptable et les résultats intéressants [42, 43]. L'essai du CALGB a été récemment actualisé et confirme l'intérêt d'associer une RT à la chimiothérapie [48]. Dans une étude randomisée de 156 patients, Lebeau *et al.* comparaient un schéma concomitant à un schéma alterné de RT-CT [49]. Les résultats étaient médiocres dans les deux bras, possiblement du fait de l'absence de sels de platine, d'une radiothérapie thoracique tardive et de l'absence d'IPC. La survie médiane était similaire dans les deux bras (13,5 mois et 14 mois), la survie à trois ans était de 6 % dans le bras concomitant *versus* 11 % dans le bras alterné ; en revanche, le risque de fibrose pulmonaire est significativement plus élevé dans le bras concomitant surtout chez les patients ayant une insuffisance respiratoire [49].

Les résultats préliminaires de la radiothérapie hyperfractionnée accélérée associée à la chimiothérapie semblaient très prometteurs. Ainsi dans deux essais de phase II utilisant une RT hyperfractionnée accélérée (45 Gy en trois semaines à raison de deux séances de 1,5 Gy par jour) de façon concomitante à la chimiothérapie par cisplatine et VP16, la survie à deux ans était respectivement de 57 % et 65 % [50, 51]. Dans les meilleures séries de traitements combinés, la survie à deux ans ne dépassait pas 45 %. Au vu de ces résultats, un essai randomisé mené par un intergroupe américain a donc comparé deux schémas concomitants avec quatre cycles d'étoposide-cisplatine (EP) associés soit à une RT conventionnelle à la dose de 45 Gy en cinq semaines soit à une RT hyperfractionnée accélérée (45 Gy en trois semaines), la radiothérapie débutant au premier cycle de CT [52]. Il existe un avantage significatif en faveur du bras RT hyperfractionnée accélérée, avec une

survie à 2 et 5 ans de 41 % et 16 % dans le bras RT conventionnelle, et respectivement de 47 % et 26 % dans le bras RTHA ( $p < 0,001$ ). Le contrôle local était également meilleur dans le bras accéléré, avec un taux de rechute locale de 23 % alors qu'il était de 52 % dans le bras RT conventionnelle. L'irradiation accélérée hyperfractionnée semble donc un schéma thérapeutique intéressant mais son intégration dans des schémas d'association radio-chimiothérapie doit être soigneusement planifiée par des études prospectives explorant à la fois les résultats carcinologiques et la toxicité.

L'étude de Bonner *et al.* qui a comparé une association CT-RT concomitante à une association CT-RT hyperfractionnée accélérée ne confirme pas les résultats de l'Intergroupe américain [53]. Le schéma est néanmoins différent puisque la randomisation est réalisée après trois cycles d'induction associant cisplatine et étoposide ; ainsi trois mois après le début du traitement d'induction, les patients avaient soit une RT conventionnelle à la dose de 50,4 Gy en 28 séances sur six semaines soit une RT hyperfractionnée accélérée à la dose 48 Gy en 32 séances avec 2 séances journalières de 1,5 Gy avec deux cycles de CT concomitante dans les deux bras. À la différence de l'essai de Turrisi, il y avait une interruption de la radiothérapie de 2,5 semaines (« split-course ») à mi-dose environ par crainte de toxicité excessive. Les résultats sont bons dans les deux bras, avec une survie à 2,3 et 5 ans respectivement de 47 %, 34 % et 21 % dans le bras RT conventionnelle et de 45 %, 29 % et 22 % dans le bras RT hyperfractionnée accélérée avec « split ». Cette différence n'est pas significative. La survie sans rechute locale à trois ans est de 45 % dans le bras RT conventionnelle alors qu'il est de 30 % dans le bras RTHA ( $p = 0,46$ ). La différence essentielle entre ces deux essais est d'une part une RT plus précoce dans l'essai de Turrisi et d'autre part l'intervalle de 2,5 semaines dans le bras RT hyperfractionnée accélérée (considérée comme un schéma de radiothérapie sub-optimal) dans l'étude de Bonner. Les résultats en termes de survie à deux ans sont comparables, autour de 45 % avec ces deux schémas concomitants.

L'étude de Choi est intéressante puisqu'elle a évalué les possibilités d'escalade de dose dans des schémas de RT-CT concomitante avec étoposide et platine soit avec une RT conventionnelle soit avec une RT hyperfractionnée accélérée [54]. Ainsi, si la dose maximale est de 45 Gy en 30 fractions en cas de RT hyperfractionnée accélérée, on peut atteindre une dose de 70 Gy en 35 fractions en associant à une CT identique une radiothérapie conventionnelle. Dans cet essai de phase I, les auteurs montrent des résultats similaires de survie à 2 et 3 ans, chez les patients ayant eu une RT conventionnelle (54 % et 35 %) et ceux ayant eu un schéma accéléré (52 % et 25 %) avec une CT concomitante. Un essai randomisé est prévu prenant en compte dans un bras la dose-intensité de RT (45 Gy/30 séances/3 semaines) et dans l'autre une augmentation de la dose de RT (66 Gy/33 séances/7 semaines) afin d'étudier leur impact respectif sur le contrôle local et la survie. Ainsi le schéma accéléré n'est pas considéré comme le standard thérapeutique des CBPC limités par tous les cliniciens. Des études en cours et une méta-analyse basée sur des données de la littérature devraient contribuer à établir le standard thérapeutique en ce qui concerne les modalités optimales de RT-CT dans les CBPC.

### **Association optimale de la radiothérapie et de la chimiothérapie**

Il a été comparé dans plusieurs essais des associations radio-chimiothérapie concomitante dans lesquelles la radiothérapie était précoce ou tardive (tableau III). Deux essais sont en faveur d'une irradiation précoce. L'étude du NCIC conclut à une augmentation significative de la survie globale dans le groupe avec radiothérapie précoce avec des taux des survie à 2 ans de 40 et 33,7 % et à 5 ans de 20 et 11 % pour la RT précoce et la RT tardive respectivement ( $p = 0,008$ ) [42]. À noter par ailleurs que le groupe avec la RT tardive avait un risque significativement plus élevé de métastases cérébrales. L'essai de Jeremic montre une différence à la limite de la significativité également en faveur de la radiothérapie précoce avec des taux de survie à 2 ans et 5 ans de 71 % et 30 % dans le groupe RT précoce *versus* 53 % et 15 % dans le groupe RT retardée ( $p = 0,052$ ) [41]. En revanche, l'essai du CALGB est en faveur de la RT retardée (survie à 2 ans de 24 % *versus* 31 %) [43, 48]. Enfin, trois essais menés par Work, Skarlos et Spiro respectivement en 1997, 2001 et 2006 ne montrent pas de différence significative entre RT précoce et tardive [44, 55, 56]. Les données de ces études sont résumées dans le tableau III.

Vu les résultats contradictoires, deux méta-analyses reprennent ces essais mais diffèrent par le délai choisi pour définir RT précoce et RT tardive. L'étude de Fried a repris sept essais thérapeutiques d'association radio-chimiothérapie dans lesquels le timing de la radiothérapie était testé mais qui diffèrent aussi par le fractionnement et le type de chimiothérapie [57]. Il définit la radiothérapie tardive lorsqu'elle est débutée à neuf semaines de l'initiation de la chimiothérapie ou après le début du troisième cycle de chimiothérapie. Il met en évidence un bénéfice de 5 % statistiquement significatif en survie globale à deux ans lorsque l'irradiation thoracique est précoce. Ce bénéfice est comparable à celui observé quand on associe la radiothérapie à la chimiothérapie ou quand on réalise une irradiation prophylactique cérébrale chez les répondeurs complets. En revanche, les résultats ne sont pas significatifs sur la survie à trois ans. L'analyse en sous-groupes suggère que le bénéfice est d'autant plus important lorsque la radiothérapie est hyperfractionnée et que la chimiothérapie comporte du cisplatine. La deuxième méta-analyse est menée par De Ruyscher et le délai choisi entre CT et RT est 30 jours [58]. La survie à 5 ans est significativement plus élevée dans le groupe RT précoce (20,2 % *versus* 13,8 %). Cette même équipe a repris les données de quatre essais randomisés comparant différents schémas d'association radiochimiothérapie et teste la valeur pronostique sur la survie d'un nouveau paramètre : le temps entre le premier jour de chimiothérapie et le dernier jour de radiothérapie (SER : *start of any treatment and the end of radiotherapy*) [41, 42, 46, 52]. Il conclut qu'un taux de survie à cinq ans supérieur ou égal à 20 % ne peut être atteint que lorsque ce SER est inférieur à 30 jours [59]. Par ailleurs, à chaque semaine supplémentaire correspond une diminution du taux de survie globale à cinq ans de l'ordre de 1,8 %.

## Intensification thérapeutique

### *Intensification des doses de chimiothérapie*

Vu la grande chimiosensibilité des carcinomes à petites cellules, il a été évalué dans plusieurs études l'intensification des doses de chimiothérapie avec des résultats contrastés. Nous citerons juste deux études ayant posé la question d'une intensification dans les CBPC limités, où la radiothérapie thoracique était intégrée. L'étude d'Arriagada *et al.* était très positive en faveur du bras intensifié dans une association RT-CT alternée [45]. L'intensification précoce (1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie) et modérée résultait en une amélioration de la survie dans le bras intensifié (43 et 26 % à 2 et 5 ans dans le bras intensifié *versus* 26 % et 8 % dans le bras contrôle,  $p = 0,02$ ). Même si ces résultats étaient très en faveur du bras intensifié, cette étude n'a pas entraîné de modification dans la prise en charge des CBPC localisés, puisque c'est l'association concomitante qui a été progressivement adoptée dans la majorité des pays. Une autre étude randomisée, publiée récemment par Leyvraz *et al.*, signe plutôt le glas de l'intensification thérapeutique aussi bien dans les CBPC limités que dans les CBPC diffus [60]. Parmi les patients avec un CBPC limité, traités de façon séquentielle, la survie à deux ans était de 39 % dans le bras intensifié *vs* 37 % dans le bras standard.

Il apparaît important de rappeler que l'utilisation de facteurs de croissance est fortement déconseillée pendant la radiothérapie thoracique. Une étude de phase III randomisée avait montré un effet délétère du GM-CSF associé à une association CT-RT [61]. Ceci a également fait l'objet d'une méta-analyse basée sur la littérature confirmant l'absence d'avantage significatif des facteurs de croissance dans le traitement des carcinomes à petites cellules [62].

### *Escalade de dose en radiothérapie*

Mais l'escalade de dose en radiothérapie a également été évaluée. Choi *et al.* en 1998 étudient les possibilités d'escalade de dose dans un essai de phase I [54]. Il montre que la dose maximale tolérée pour une irradiation hyperfractionnée accélérée est 45 Gy en 30 fractions sur trois semaines alors qu'elle est d'au moins 70 Gy en 35 fractions lors d'un fractionnement classique. Un essai mené par le CALGB en 2004 a évalué les possibilités d'intensification thérapeutique au cours d'une radiothérapie conventionnelle et montre que 70 Gy en 35 fractions en association avec une chimiothérapie par carboplatine-étoposide peuvent être administrés avec une toxicité acceptable [63]. À noter que les données de cet essai sont encourageantes en termes d'efficacité.

Ainsi, il apparaît nécessaire de comparer une irradiation hyperfractionnée accélérée à une irradiation conventionnelle avec intensification de dose. C'est le but de deux études multicentriques randomisées actuellement en cours : une étude internationale « CONVERT » qui compare 45 Gy/30 séances/3 semaines à 66 Gy/33 séances/6,5 semaines avec une chimiothérapie concomitante identique dans les deux bras, et une étude intergroupe nord-américaine de radiochimiothérapie concomitante à trois bras (CALGB 30610, RTOG 0538, NCT00632853) comparant 45 Gy/30 séances/3 semaines, à 70 Gy/35 séances/7 semaines à 61,2 Gy en 5 semaines.

## Les nouvelles associations radio-chimiothérapie

En 2009, l'association à base de sels de platine et étoposide reste le standard des associations des combinaisons CT-RT. Une autre approche pour améliorer les résultats dans les CBPC localisés serait de modifier la CT concomitante qui, depuis plus de 20 ans, est l'association sels de platine-étoposide. Des essais de phase II évaluant l'adjonction d'autres drogues telles que le paclitaxel ou l'ifosfamide montrent des résultats variables avec une toxicité souvent augmentée. Le paclitaxel associé à la RT et cisplatine-étoposide a été évalué dans plusieurs études de phase II, sans bénéfice en termes d'efficacité mais avec plus de toxicité par rapport à l'association étoposide platine et RT [64]. Aucune de ces associations est suffisamment intéressante pour être testée dans un essai de phase III mis à part l'irinotécan qui est actuellement évalué dans les stades localisés, avec des résultats préliminaires intéressants même si les études actuellement en cours évaluent plutôt l'association irinotécan et platine en consolidation ou induction.

## Place de l'irradiation prophylactique cérébrale dans les CBPC

Puisque le taux de métastases cérébrales peut atteindre 45 % à deux ans, l'irradiation prophylactique cérébrale (IPC) a été proposée à des patients dès le début des années 1970. La dose délivrée varie en général entre 25 et 30 Gy. Plusieurs essais randomisés montrent une diminution significative du taux des métastases d'un facteur 2 à 3 mais sans amélioration significative de la survie [65]. Une méta-analyse a été réalisée évaluant l'impact de l'IPC sur la survie chez des patients en réponse complète après le traitement d'induction [66]. La survie à trois ans est améliorée de 5 % chez les patients ayant eu une IPC par rapport à des patients n'ayant pas eu d'IPC (20 % *versus* 15 % ;  $p = 0,01$ ). Le taux cumulé de métastases cérébrales à 3 ans est de 59 % sans IPC alors qu'il est de 33 % chez les patients ayant eu une IPC à des doses variables allant de 8 Gy en 1 séance à 40 Gy en 20 séances, ce qui représente une diminution absolue de 25 % [66]. Une étude récente a exploré les bénéfices et risques de l'IPC chez les patients présentant un CBPC après une réponse complète [67]. Il a été comparé par les auteurs les « courbes de survie ajustées à la qualité de vie » (*quality-adjusted survival curves*) selon les taux de survie et la fréquence et sévérité de la neurotoxicité induite par l'IPC. Les résultats suggèrent que l'IPC offre une meilleure espérance de vie rapportée à la qualité de vie quelles que soient la fréquence et la sévérité de la neurotoxicité. Cependant, parallèlement à une augmentation du taux de survie, cette toxicité doit être contrôlée afin de maintenir un rapport bénéfice-risque favorable pour l'IPC.

Deux études récentes contribuent à mieux définir les modalités de l'IPC à la fois dans les CBPC limités et les CBPC diffus. Si l'IPC est désormais un standard dans la plupart des équipes, la dose optimale d'irradiation n'était pas connue. Un essai multicentrique international comparant deux niveaux de dose (25 Gy *versus* 36 Gy) chez 720 patients mis en RC pour un CBPC limité, a permis d'établir que la dose de 25 Gy en dix séances devenait le standard pour ces patients [68]. Avec un follow-up médian de 39 mois, il n'y a pas de différence significative en termes

d'incidence globale à deux ans de métastases cérébrales entre les deux bras : 29 % dans le bras IPC standard (25 Gy) et le bras 36 Gy 23 %,  $p = 0,18$ . De plus, de façon inattendue, la survie à deux ans est plus élevée dans le bras standard (25 Gy) que dans le bras 36 Gy (42 % vs 37 %,  $p = 0,05$ ). Il n'y avait pas de différence en termes de toxicité aiguë entre les deux bras. L'analyse des résultats en termes de toxicité à moyen terme ainsi que l'évaluation plus objective de la qualité de vie des patients est prévue.

Enfin, il a été rapporté récemment les résultats d'un essai randomisé mené par l'EORTC comparant l'IPC à l'absence d'IPC chez les patients porteurs de formes étendues en réponse après chimiothérapie [69]. Le bénéfice de l'IPC est observé à la fois sur le taux d'apparition de métastases cérébrales symptomatiques avec un risque cumulé à 1 an de 14,6 % dans le bras IPC contre 40,4 % dans le bras contrôle ( $p = 0,001$ ), et sur la survie globale ( $p = 0,003$ ) avec un taux de survie à 1 an de 27,1 % dans le bras IPC contre 13,3 % dans le bras contrôle. Il est à noter que les patients n'avaient pas d'évaluation cérébrale systématique avant la radiothérapie cérébrale délivrée à la dose de 20 Gy en cinq séances chez près de deux tiers des patients irradiés (63 %). C'est un essai pragmatique qui montre que chez les patients ayant un CBPC diffus, le risque de métastases cérébrales est tellement élevé qu'une irradiation cérébrale systématique permet d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

---

## Conclusion

Le CBPC reste une maladie au pronostic très réservé. L'association d'un sel de platine et de vépéside est actuellement l'association de référence en première ligne thérapeutique, auxquelles peuvent être ajoutées d'autres drogues pour les patients en bon état général (protocole type PCDE). Malgré une importante chimiosensibilité, plus de 90 % des patients métastatiques vont présenter une rechute avec une réponse et des possibilités thérapeutiques faibles. Par ailleurs, malgré les progrès thérapeutiques, le bénéfice clinique apporté par les nouvelles thérapies ciblées est à ce jour décevant dans les CBPC. Les nouveaux cytotostatiques et les approches biologiques doivent impérativement être évalués dans des études de phase III et les patients doivent être inclus dans des essais thérapeutiques. Le traitement des formes localisées est l'association d'une radio-chimiothérapie. L'irradiation prophylactique cérébrale fait partie intégrante maintenant du traitement de tous les patients ayant un CBPC qu'il soit limité ou d'emblée diffus. Les modalités optimales de l'association radiothérapie-chimiothérapie, comme la chronologie des associations, les doses et le fractionnement de la radiothérapie thoracique doivent continuer à faire l'objet d'études cliniques. Enfin, plus que jamais, l'accent doit être mis sur la prévention du tabagisme, cause majeure des CBPC.

## Références

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108
2. Guerin S, Doyon F, Hill C (2009) [The frequency of cancer in France in 2006, mortality trends since 1950, incidence trends since 1980 and analysis of the discrepancies between these trends]. *Bull Cancer* 96: 51-7
3. Travis WD, Colby TV, Corrin B *et al.* (1999) Histological typing of lung and pleural tumors. 3 ed World Health Organization Pathology Panel: World Health Organization
4. Roswit B, Patno ME, Rapp R *et al.* (1968) The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy *versus* placebo. *Radiology* 90: 688-97
5. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M *et al.* (1990) Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol* 8: 1563-74
6. Jorgensen LG, Osterlind K, Hansen HH *et al.* (1988) The prognostic influence of serum neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 58: 805-7
7. Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L *et al.* (1978) Small-cell carcinoma of the lung: combined chemotherapy and radiation: a Southwest Oncology Group study. *Ann Intern Med* 88: 194-9
8. Evans WK, Shepherd FA, Feld R *et al.* (1985) VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3: 1471-7
9. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH *et al.* (1992) Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine *versus* etoposide and cisplatin *versus* alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10: 282-91
10. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N *et al.* (1991) Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine *versus* cisplatin and etoposide *versus* alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83: 855-61
11. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S *et al.* (2002) Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 20: 4665-72
12. Pujol JL, Carestia L, Daures JP (2000) Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen *versus* a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 83: 8-15
13. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T *et al.* (2000) A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 30: 23-36

14. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P *et al.* (1994) Randomized comparison of etoposide-cisplatin *vs.* etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 5: 601-7
15. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y *et al.* (1999) Phase II study of area under the plasma-concentration-*versus*-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 3540-5
16. Miller AA, Herndon JE, 2nd, Hollis DR *et al.* (1995) Schedule dependency of 21-day oral *versus* 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 13: 1871-9
17. Johnson DH, Greco FA, Strupp J *et al.* (1990) Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 8: 1613-7
18. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM *et al.* (1997) Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 89: 577-80
19. Girling DJ (1996) Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 348: 563-6
20. Pujol JL, Daures JP, Riviere A *et al.* (2001) Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst* 93: 300-8 randomized clinical trial. The "Petites Cellules" Group. *Eur Respir J* 5: 286-290
21. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M *et al.* (2002) Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 85-91
22. Hanna N, Bunn PA, Jr., Langer C *et al.* (2006) Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 2038-43
23. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J *et al.* (2009) Phase III Trial of Irinotecan/Cisplatin Compared With Etoposide/Cisplatin in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Clinical and Pharmacogenomic Results From SWOG S0124. *J Clin Oncol* 27: 2530-5
24. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H *et al.* (2006) Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 5441-7
25. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA *et al.* (1999) Topotecan *versus* cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17: 658-67

26. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL *et al.* (2007) Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 2086-92
27. Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K *et al.* (2008) Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J Clin Oncol* 26: 5401-6
28. Jotte R, Conkling C, Reynolds L *et al.* (2009) Results of a randomized phase II trial of amrubicin (AMR) *versus* topotecan (Topo) in patients with extensive-disease small cell lung cancer (ED-SCLC) sensitive to first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:15s, suppl; abstr 8028
29. Ettinger DS, Jotte R, Lorigan P *et al.* (2010) Phase II Study of Amrubicin As Second-Line Therapy in Patients With Platinum-Refractory Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 28: 2598-603
30. Mountain CF (1978) Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Semin Oncol* 5: 272-9
31. Fox W, Scadding JG (1973) Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up. *Lancet* 2: 63-5
32. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M *et al.* (1999) Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Br J Cancer* 81: 1206-12
33. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R *et al.* (1991) Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 385-93
34. Lad T, Piantadosi S, Thomas P *et al.* (1994) A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106: 320S-3S
35. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA *et al.* (1991) Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 196-200
36. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC *et al.* (1992) A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 327: 1618-24
37. Warde P, Payne D (1992) Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10: 890-5
38. Fox RM, Woods RL, Brodie GN *et al.* (1980) A randomized study: small cell anaplastic lung cancer treated by combination chemotherapy and adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1083-5
39. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ *et al.* (1987) Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field *versus* reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 5: 592-600

40. Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG *et al.* (1984) Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy: a controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288: 1643-6
41. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L *et al.* (1997) Initial *versus* delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 15: 893-900
42. Murray N, Coy P, Pater JL *et al.* (1993) Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 11: 336-44
43. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ *et al.* (1987) Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316: 912-8
44. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM *et al.* (1997) Randomized study of initial *versus* late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 15: 3030-7
45. Arriagada R, Pignon JP, Le Chevalier T (2001) Initial chemotherapeutic doses and long-term survival in limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 345: 1281-2
46. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M *et al.* (2002) Phase III study of concurrent *versus* sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20: 3054-60
47. Bunn PA, Jr., Lichter AS, Makuch RW *et al.* (1987) Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* 106: 655-62
48. Perry MC, Herndon JE, 3rd, Eaton WL *et al.* (1998) Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 16: 2466-7
49. Lebeau B, Urban T, Brechot JM *et al.* (1999) A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 86: 1480-7
50. Johnson BE (1994) Concurrent approaches to combined chemotherapy and chest radiotherapy for the treatment of patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 10 Suppl 1: S281-7
51. Turrisi AT, 3rd, Glover DJ, Mason BA (1988) A preliminary report: concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 183-187
52. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R *et al.* (1999) Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 340: 265-71
53. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG *et al.* (1999) Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation *versus* once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 17: 2681-91

54. Choi NC, Herndon JE, 2nd, Rosenman J *et al.* (1998) Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 16: 3528-36
55. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E *et al.* (2001) Randomized comparison of early *versus* late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 12: 1231-8
56. Spiro SG, James LE, Rudd RM *et al.* (2006) Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol* 24: 3823-30
57. Fried DB, Morris DE, Poole C *et al.* (2004) Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22: 4837-45
58. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J *et al.* (2006) Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 17: 543-52
59. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM *et al.* (2006) Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 1057-63
60. Leyvraz S, Pampallona S, Martinelli G *et al.* (2008) A threefold dose intensity treatment with ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with small cell lung cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100: 533-41
61. Bunn PA, Jr., Crowley J, Kelly K *et al.* (1995) Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 13: 1632-41
62. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ *et al.* (2002) Role of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the treatment of small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with methodological assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 37: 115-23
63. Bogart JA, Herndon JE, 2nd, Lyss AP *et al.* (2004) 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 460-8
64. Levitan N, Dowlati A, Shina D *et al.* (2000) Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 1102-9
65. Komaki R (1985) Prophylactic cranial irradiation for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Symp* 2: 35-9

66. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP *et al.* (1999) Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341: 476-84
67. Lee JJ, Bekele BN, Zhou X *et al.* (2006) Decision analysis for prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24: 3597-603
68. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S *et al.* (2009) Standard-dose *versus* higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 10: 467-74
69. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G *et al.* (2007) Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357: 664-72
70. Natale R, Lara P, Chansky K *et al.* (2008) A randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated extensive stage small cell lung cancer (E-SCLC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 7512) Abstract n° 7512
71. Smit EF, Fokkema E, Biesma B *et al.* (1998) A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 77: 347-51
72. Smyth JF, Smith IE, Sessa C *et al.* (1994) Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 30A: 1058-60
73. Furuse K, Kubota K, Kawahara M *et al.* (1996) Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. Japan Lung Cancer Vinorelbine Study Group. *Oncology* 53: 169-72
74. Le Chevalier T IN, Chomy P, Rivière A *et al.* (1997) A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) progressing after initial response to first-line chemotherapy (CT). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 16, 450a
75. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P *et al.* (1997) Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 15: 2090-6
76. van der Lee I PP, Smit EF, van Putten JW *et al.* (1999) The activity of gemcitabine in patients with resistant small cell lung cancer (SCLC); a phase II study. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 18, 476a

---

## Introduction

Le mésothéliome pleural malin (MM) est une néoplasie primitive de la plèvre. C'est une tumeur rare (906 cas en France en 2005). Son incidence a augmenté entre 1980 et 1995 dans les deux sexes mais diminue actuellement chez l'homme et augmente de façon plus modérée chez la femme. Le rôle de l'amiante comme principal agent étiologique dans la survenue de cette néoplasie est acquis ; on retrouve une exposition à l'amiante dans 85 % des mésothéliomes pleuraux chez l'homme et dans 40 % chez la femme. La majorité de ces expositions est professionnelle.

Des recommandations de prise en charge des patients atteints de mésothéliome malin ont été faites par plusieurs sociétés savantes, les plus récentes étant celles de la Société de pneumologie de langue française en 2006 [1] et celles de la British Thoracic Society en 2007 [2]. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif. Des stratégies thérapeutiques agressives multimodales incluant des pleuro-pneumectomies sont en cours d'évaluation. Le doublet cisplatine-pemetrexed a émergé comme le traitement de référence des formes avancées. Mais la médiane de survie ne dépasse pas un an. Les espoirs reposent sur une meilleure connaissance de la biologie moléculaire et sur l'émergence de traitements biologiques ciblés.

---

## L'amiante

L'amiante (étymologiquement du grec *amiantos*, incorruptible), regroupe plusieurs variétés de minéraux naturels, silicates : le chrysotile (94 % de la production mondiale) et les amphiboles (amosite, trémolite, ériionite et crocidolite...). L'utilisation de l'amiante est très ancienne : ce minerai a été retrouvé dans le suaire des momies égyptiennes. L'extraction de ce minerai et son utilisation industrielle remontent au XIX<sup>e</sup> siècle lorsque ses propriétés ignifuges, de résistance à la chaleur et à la friction furent reconnues. En 1945, la survenue de fibrose pulmonaire par asbestose est identifiée. Le rôle carcinogène de l'amiante vis-à-vis de la muqueuse bronchique n'est reconnu qu'en 1955. Wagner, en 1960, rapporte le premier cas de cancer de la plèvre en relation avec l'amiante [3]. En janvier 1997, la France, à la suite d'un rapport d'expertise de l'INSERM [4], a interdit, comme les autres pays

de la CEE, mais avec retard par rapport à la Grande-Bretagne et aux États-Unis, l'importation de l'amiante et son utilisation industrielle. Le chrysotile était entré dans la composition de plus de 3 000 produits manufacturés.

## Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence du mésothéliome pleural malin a été en constante augmentation dans les pays industrialisés depuis 1950, avec une augmentation de 5 % par an en France entre 1980 et 1995. Mais on assiste à l'heure actuelle à une diminution de l'incidence chez l'homme et une croissance moins prononcée chez la femme.

En 1996, 2 000 décès par cancer ont été rapportés à l'amiante (1 200 cancers bronchiques et 750 mésothéliomes pleuraux), chiffre probablement sous-estimé. La majorité des mésothéliomes pleuraux en France sont rapportés directement à une exposition professionnelle : construction et réparation navale, raffinerie et pétrochimie, industrie du bâtiment, installation de chaudières, services d'entretien et maintenance, correspondant à des métiers de la réparation navale, des agents d'entretien et de maintenance de raffinerie et pétrochimie, des chauffagistes, des plombiers, des couvreurs [5].

Un risque géologique a été identifié dans certaines régions géographiques (zéolite et érionite en Turquie). D'autres foyers ont été individualisés en Nouvelle-Calédonie et en Corse. Le risque lié à l'extraction est notable au Canada et en Russie (chrysotile) et en Australie et en Afrique du Sud (amphiboles).

Le risque d'une exposition prolongée, de faible intensité, dans des structures domestiques et administratives où l'amiante a été utilisée comme matériau et isolant ne peut être chiffré avec exactitude. Des normes de risque en termes d'exposition professionnelle ont été établies (niveau d'exposition inférieur à une fibre par mL d'air) mais pour des niveaux d'exposition inférieurs liés à l'environnement, rien ne permet d'établir ni d'infirmer un risque réel.

Si, sur le plan professionnel, plus l'exposition est précoce, continue et intense, plus le risque est élevé, une exposition passive minime et prolongée est probablement un facteur de risque responsable de certains MM. L'incidence des MM est faible en l'absence d'exposition professionnelle ou environnementale évidente : 1 pour 1 million d'habitants par an.

L'âge médian de survenue du MM pleural, où l'amiante est implicitement en cause, est de 60 ans. Le sex-ratio homme-femme est aujourd'hui de 4-1.

Si le tabac est un facteur de risque multiplicatif pour le cancer bronchique chez un sujet exposé à l'amiante, son rôle n'a pu être mis en évidence dans le risque de survenue de MM.

La radiothérapie a également été mise en cause : 31 cas ont été rapportés dans la littérature dans les 25 dernières années [6]. Néanmoins, l'association entre MM et radiothérapie reste controversée. Sur 250 000 survivantes de cancer du sein, un MM est survenu chez 6 d'entre elles, 2 traitées par radiothérapie antérieure et 4 n'ayant jamais eu de radiothérapie ; aucun des 13 734 survivants de maladie de Hodgkin n'a présenté de MM [7]. À l'inverse, sur les 40 576 survivants de cancer

du testicule étudiés par Travis, le risque de MM associé à une radiothérapie est significativement élevé [8]. De rares cas ont été rapportés après talcage pleural et pneumothorax thérapeutique.

Un risque familial avec prédisposition génétique a été suggéré [9].

Le rôle pathogénique du virus simien 40 (SV 40) reste controversé. Des séquences d'ADN identiques à celles de ce virus ont été retrouvées dans plus de 80 % de cas de MM chez l'Homme. Il pourrait agir comme cocarcinogène en association à l'amiante [10]. Or ce virus a été découvert en 1960 dans des cellules de rein de macaques rhésus utilisées pour la production des vaccins contre la poliomyélite ; 10 à 30 millions de sujets rien qu'aux États-Unis ont été ainsi exposés à ce virus entre 1955 et 1963, avant que des lots non contaminés ne soient produits. La surveillance de cette population est poursuivie.

Enfin, il est impossible de chiffrer un risque en relation avec les matériaux utilisés en remplacement de l'amiante (fibres de verre ou autres matériaux). Le recul de 10 à 20 ans seulement ne permet pas d'éliminer un risque potentiel.

---

## Carcinogenèse

Toutes les formes d'amiante sont cancérigènes, les amphiboles plus que le chrysotile. Ces fibres peuvent induire des événements mutationnels directs, générer des radicaux libres responsables de dommages de l'ADN, ou induire une réponse inflammatoire avec production de cytokines et de facteurs de croissance favorisant la prolifération cellulaire [11-13].

De nombreuses anomalies génétiques ont été décrites, en particulier la perte du chromosome 22, mais aussi des réarrangements structuraux portant sur 1p, 3p, 9p, et 6q.

Une revue récente fait le point sur la biologie moléculaire du mésotéliome malin [14]. Les cellules mésotéliales malignes produisent et répondent à de nombreux facteurs de croissance, dont l'EGF (*epidermal growth factor*), le PDGF (*platelet-derived growth factor*) A et B, le TGF (*transforming growth factor*)  $\beta$ .

La surexpression d'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) a été mise en évidence dans 44 à 68 % des MM, alors que la plèvre normale n'exprime pas EGFR [13-14]. Cette surexpression d'EGFR semble plus fréquente dans les MM épithélioïdes (Edwards). En revanche, aucune mutation d'EGFR sur les exons 18-21 n'a été mise en évidence sur 16 cas analysés [16].

À la différence des cellules mésotéliales normales qui expriment surtout PDGFR- $\alpha$ , les cellules malignes expriment PDGFR- $\beta$  [17]. Dans cette remarquable étude comparant les caractéristiques moléculaires des survivants à long terme (> 3 ans) et des survivants à court terme atteints de MM épithélioïde, il démontre que la voie de signalisation par EGFR est prédominante chez les survivants à long terme, alors que la voie de signalisation par PDGFR est prépondérante chez les survivants à court terme, avec activation de l'angiogenèse et antiapoptose [17].

Des taux élevés de VEGF tant sériques que pleuraux ont été retrouvés dans les MM, ainsi qu'une expression tissulaire par les cellules mésotéliales malignes, qu'elle soit évaluée par RT-PCR ou immunohistochimie. La valeur pronostique de cette expression reste controversée.

De nombreuses autres anomalies tant impliquées dans la prolifération que dans la survie cellulaire devraient ouvrir la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques [17].

## Anatomopathologie

Le diagnostic anatomopathologique est difficile. La relecture des lames par un panel français d'experts anatomopathologistes, Mésopath, dans le cadre du Programme national de surveillance des mésothéliomes (PNSM 1998-2007) a abouti à exclure ce diagnostic dans 13 % des cas qui lui ont été adressés ; dans 15 % supplémentaires, le diagnostic n'a pu être ni affirmé, ni infirmé [18].

La suspicion de mésothéliome pleural impose des prélèvements multiples portant sur la plèvre viscérale et pariétale réalisés sous thoracoscopie. Ces prélèvements doivent être techniques pour une analyse histologique conventionnelle complétée par l'histochimie (coloration par le PAS, qui, positive, est en faveur du diagnostic d'adénocarcinome et non de mésothéliome) et par l'immunohistochimie avec utilisation d'un panel d'au moins 4 anticorps différents [19-20]. Ces prélèvements pleuraux doivent être associés à des biopsies pulmonaires pour une étude minéralogique. Une teneur en corps asbestosiques supérieure ou égale à 1 000 par gramme de tissu pulmonaire témoigne d'une exposition à l'amiante.

La classification OMS 1999 des tumeurs pleurales reconnaît quatre sous-types principaux : le mésothéliome épithélioïde (50 %), le mésothéliome sarcomatoïde (15 %), le mésothéliome biphasique (25 %) et le mésothéliome desmoplastique.

La difficulté la plus fréquemment rencontrée est de distinguer un mésothéliome pleural épithélioïde d'une métastase d'un adénocarcinome, en particulier pulmonaire ou mammaire. Les cellules mésothéliales normales expriment les cytokératines (KL1) et la calrétinine. Les cellules mésothéliales tumorales expriment les cytokératines (KL1), la calrétinine, l'antigène de membrane épithéliale (EMA), mais n'expriment pas l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), l'antigène CD15, et *TTF1* (*thyroid transcription factor 1*). Les cellules épithéliales carcinomateuses sont toujours calrétinine négatives. La coexpression des cytokératines et de la calrétinine dans une prolifération sarcomatoïde est en faveur du mésothéliome sarcomatoïde plutôt qu'une localisation pleurale de sarcome ou d'un carcinome sarcomatoïde.

La relecture systématique des lames par un anatomopathologiste expert ou un panel d'experts est fortement recommandée.

Il n'existe aucun marqueur tumoral sérique ou pleural suffisamment fiable pour aider au diagnostic. Le dosage d'acide hyaluronique dans le liquide pleural ne doit plus être réalisé. Trois nouveaux marqueurs sont à l'étude : la mésothéline, et sa forme soluble, SMRP (*soluble mesothelin-related peptides*) [21-22], l'ostéopontine [23] et le MPF (*megacaryocyte potentiating factor*) [24]. De larges études prospectives sont nécessaires.

## Classification en stades

Plusieurs classifications ont été proposées, traduisant la difficulté d'appréhender avec exactitude l'extension tumorale. La classification de Butchart datant de 1976 a été longtemps utilisée et de nombreuses études y font référence. La classification de l'UICC date de 1992. Elle n'a pas été remaniée jusqu'à la classification de l'International Mesothelioma Interest Group (IMIG) en 1995 [25]. Cette classification est plus adaptée aux possibilités thérapeutiques chirurgicales et au pronostic de ce cancer. Soulignons l'importance, en termes de possibilité d'exérèse chirurgicale, de la sous-division des stades I en stades Ia (T1a, plèvre pariétale ± diaphragmatique) N0M0 et IB (T1b, plèvre viscérale, N0M0).

---

## Traitement

Le traitement du MM reste très difficile, avec une médiane de survie entre 9 et 17 mois, indépendamment du stade au diagnostic. Néanmoins, des avancées thérapeutiques ont eu lieu ces dernières années, notamment les traitements multimodaux associant chimiothérapie, pneumonectomie extrapleurale et radiothérapie hémithoracique pour les stades précoces avec des résultats prometteurs chez quelques patients très sélectionnés. Un autre espoir réside dans une meilleure connaissance de la biologie moléculaire de ces néoplasies qui devrait conduire dans un avenir proche à des traitements ciblés adéquats. Tsao *et al.* font une revue de toutes ces avancées thérapeutiques [26]. À l'heure actuelle, pour la grande majorité des patients, la seule option thérapeutique est une chimiothérapie systémique palliative. Mais quelle que soit la stratégie thérapeutique envisagée, celle-ci doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire.

## Chirurgie

Le traitement du mésothéliome pleural, néoplasie à évolution longtemps locorégionale, devrait théoriquement reposer avant tout sur la résection chirurgicale et la radiothérapie. Mais le diagnostic est souvent porté à un stade où la possibilité d'un traitement curatif par la chirurgie seule est déjà dépassée. De plus, l'ensemble du revêtement mésothélial est souvent atteint, plèvre pariétale et viscérale, avec envahissement de la séreuse péricardique, de la plèvre diaphragmatique, de la plèvre médiastinale.

### Chirurgie diagnostique

La thoracoscopie vidéo-assistée permet d'apprécier l'aspect macroscopique du revêtement pleural dans sa totalité, d'évaluer le degré d'infiltration ou d'épaississement pleural, voire la présence de zones de symphyses pleurales, la quantité de liquide présent, la taille et le nombre de nodules tumoraux en précisant leur localisation sur la plèvre pariétale costale, la plèvre pariétale diaphragmatique, la plèvre pariétale médiastinale ou la plèvre viscérale, la présence ou non de plaques

fibrohyalines [27]. Elle permet d'explorer la gouttière costo-diaphragmatique, le cul-de-sac rétro-œsophagien, et les aires ganglionnaires médiastinales concernées. Elle permet de réaliser de multiples prélèvements en précisant leur localisation (zone pathologique ou saine, type de feuillet pleural) pour une analyse histologique complète et des biopsies pulmonaires en vue d'une étude minéralogique. Le résultat de cette analyse sera, en cas de positivité, important pour conforter une demande de réparation de maladie professionnelle (tableau 30 D). Une évacuation complète du liquide pleural suivie d'une symphyse pleurale le plus souvent par talcage peut conclure cette procédure.

La thoracoscopie est l'examen recommandé dès lors qu'un mésothéliome pleural est suspecté [17]. Son apport diagnostique est largement supérieur aux renseignements fournis par une ponction pleurale simple ou par une biopsie à l'aiguille, gestes contre-indiqués en raison du risque d'essaimage pariétal. La mortalité périopératoire est inférieure à 0,01 %. Les complications à type de trouble de rythme cardiaque, d'hypoxémie, d'effraction du parenchyme pulmonaire, d'embolie gazeuse sont rares.

Une thoracotomie à visée diagnostique n'est indiquée qu'en cas d'échec ou d'impossibilité technique de la thoracoscopie (symphyse pleurale).

### **Chirurgie radicale**

Cette chirurgie radicale doit associer en monobloc une pneumonectomie extrapleurale, une péricardectomie et une exérèse diaphragmatique (avec prothèse par dacron ou gore-tex) [28]. L'approche actuelle, toujours dans le cadre d'essais thérapeutiques, est trimodale, associant une chimiothérapie néoadjuvante avec du cisplatine, une pneumonectomie extrapleurale et une radiothérapie hémithoracique adjuvante [29-30].

L'extension locorégionale et à distance doit être minutieusement évaluée : la tomographie à émission de positons (TEP) au 18-FDG (fluorodésoxyglucose) est actuellement intégrée dans le bilan de résecabilité, plus précise pour la recherche d'un envahissement ganglionnaire médiastinal et la détection de métastases à distance que la TDM ou l'IRM [31-32].

L'âge, l'état général, les fonctions respiratoire et cardiaque ainsi que les autres facteurs de risque doivent être pris en compte avant la décision d'un geste chirurgical radical.

La mortalité se situe entre 5 et 9 % dans les séries publiées, regroupant plus de 15 patients opérés par des équipes chirurgicales entraînées à ce type d'intervention.

La morbidité est importante. Des complications postopératoires sont observées dans un quart des cas : fistule du moignon bronchique, empyème, chylothorax, troubles du rythme cardiaque, décompensation cardiaque ou respiratoire...

Les indications de cette approche avec chirurgie radicale sont très limitées : proposées par des équipes hautement spécialisées, dans le cadre d'essais thérapeutiques pour des patients d'âge < 60 ans, en parfait état général, sans comorbidités, atteints de mésothéliomes malins épithélioïdes N0-N1.

Le bénéfice à long terme est difficile à apprécier, la plupart des séries étant monocentriques, avec inclusion de patients très sélectionnés mais variant quant à l'histologie (% épithélioïdes 60 à 95 %), au staging ganglionnaire médiastinal

(pN2 de 0 à 45 %) le doublet de chimiothérapie et le nombre de cycles administrés, le type de chirurgie pratiquée (% EPP 42-84 %), le pourcentage de patients ayant reçu la radiothérapie adjuvante, les modalités de cette radiothérapie adjuvante. Les médianes de survie dans ces études multimodales monocentriques sont entre 16 et 25 mois [26]. Seuls des essais randomisés prospectifs permettront de définir si cette approche est bénéfique à un sous-groupe de patients, et permettra de préciser la place de chacune des thérapeutiques.

### ***Pleurectomie***

La pleurectomie est l'exérèse complète de la plèvre pariétale costale, de la plèvre diaphragmatique et de la plèvre médiastinale. Cette résection n'est carcinologique qu'au stade IA, en sachant que l'extension locorégionale exacte n'est le plus souvent précisée macroscopiquement qu'en peropératoire. La mortalité après pleurectomie est de 1 à 2 %. Les pourcentages de survie à 2 ans varient de 12 à 40 %, les médianes de survie de 10 à 21 mois. L'analyse de ces résultats est difficile en l'absence d'études randomisées et en raison des traitements associés (radiothérapie et ou chimiothérapie).

### ***Chirurgie palliative***

Elle garde des indications non négligeables dans ce cancer.

- Une symphyse pleurale par talcage permet dans plus de 80 % des cas d'éviter la répétition de ponctions pleurales évacuatrices en cas d'épanchement abondant et rapidement récidivant, avec le risque d'un ensemencement tumoral pariétal.
- La pleurectomie-décortication associée à la pleurectomie une résection la plus complète possible de la plèvre viscérale. Cette intervention n'est pas carcinologique mais peut être réalisée à visée palliative.
- En cas de tamponnade secondaire à l'envahissement du péricarde, un drainage péricardique s'impose.

### **Radiothérapie**

#### ***La radiothérapie exclusive***

Elle ne permet ni un bon contrôle tumoral, ni une amélioration de la survie dans cette pathologie. Ceci est dû à l'importance du volume cible à irradier qui doit englober la totalité de la cavité pleurale. Le volume traité doit s'étendre de la première côte à la douzième vertèbre dorsale, dépasser de 2 cm la ligne médiane au niveau du médiastin, incorporer le diaphragme, la paroi thoracique dans sa totalité et les zones de réflexion des culs-de-sac pleuraux. Ce volume irradié inclut donc une grande partie du myocarde au niveau de l'hémithorax gauche et du parenchyme hépatique en cas d'atteinte pleurale droite [33].

Des doses supérieures à 45 Gy sont responsables de pneumopathies post-radiques, d'insuffisance hépatique ou cardiaque. La radiothérapie exclusive n'a donc pas d'indication aujourd'hui dans le traitement à visée curative du mésothéliome pleural.

### ***La radiothérapie hémithoracique adjuvante***

Elle est la règle après chimiothérapie première et pneumonectomie extrapleurale. Les doses recommandées sont de 50 à 60 Greys. De Perrot *et al.* rapportent l'analyse d'une série consécutive de 60 patients traités selon cette approche entre 2001 et 2007 [30] ; 45 ont été opérés, et 30 ont reçu la radiothérapie adjuvante. La médiane de survie pour ceux qui ont reçu tout le traitement et n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire médiastinal (pN0-N1) est de 59 mois contre 14 mois pour les autres ( $p = 0,0003$ ). La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité se développe, permettant de délivrer des doses plus fortes au niveau de la cavité pleurale tout en réduisant l'irradiation des organes à risque. Mais des pneumopathies radiques fatales sont encore observées, jusqu'à 15 % dans une série de 26 patients, justifiant la poursuite d'études cliniques très encadrées pour ces traitements [34].

### ***La radiothérapie prophylactique au niveau des points de ponction***

Cette pratique était la règle dans la plupart des équipes, suite à la publication de Boutin *et al.* démontrant, dans un essai randomisé sur 40 patients, le bénéfice d'une irradiation précoce de 21 Gy en trois fractions dans la prévention de l'envahissement pariétal au niveau des points de ponction ou des orifices de thoracoscopie [35]. Un autre essai randomisé de phase III portant sur 61 patients comparant une irradiation précoce et un traitement symptomatique est venu contredire ces données : l'incidence de l'envahissement local par les orifices de drain ne différait pas dans les deux groupes [36]. Cet essai plaide en faveur d'une radiothérapie locale palliative uniquement chez les patients développant des métastases symptomatiques.

## **Chimiothérapie**

De nombreux médicaments cytotoxiques ont été évalués dans cette néoplasie. Une revue exhaustive de la littérature a été faite récemment, retenant dans son analyse les études originales prospectives de phase II randomisées ou non et les études de phase III, spécifiquement dédiées aux mésothéliomes malins pleuraux, publiées sous forme d'articles [37]. Un programme de soins fondé sur les preuves, mis en ligne par le groupe Cancer care Ontario [38], et une méta-analyse publiée en 2002 [39] et actualisée en 2003 [40] ont servi de base bibliographique, suivis de tous les articles publiés depuis ces textes. L'analyse de toutes ces études est détaillée dans le document d'experts [37].

La comparaison des études entre elles est d'autant plus difficile que l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie est difficile ; pour l'évaluation radiologique (TDM), il est recommandé d'utiliser les critères OMS pour les lésions bidimen-

sionnelles, les critères RECIST pour les lésions unidimensionnelles, et les critères RECIST modifiés (mesure unidimensionnelle de l'épaississement tumoral perpendiculairement à la paroi ou au médiastin à deux ou trois niveaux différents) en cas d'atteinte pleurale circonférentielle [41]. La TEP semble prometteuse dans l'évaluation précoce de la réponse [42]. La survie globale doit pour l'instant être le critère principal dans l'évaluation de l'efficacité d'une chimiothérapie [1].

Une seule étude multicentrique a comparé la chimiothérapie au traitement symptomatique seul chez 409 patients avec mésothéliome avancé (mais l'inclusion de patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale était permise, si le scanner montrait des lésions résiduelles stables ou en progression) [43]. Aucun bénéfice de la chimiothérapie (4 cycles toutes les 3 semaines de mitomycine, vinblastine, cisplatine (MVP) ou 12 cycles hebdomadaires de vinorelbine) sur la survie globale (8,5 mois *vs* 7,6 mois,  $p = 0,9$ ) et la qualité de vie n'est démontré par rapport aux soins de support seuls.

Une autre étude britannique portant sur 43 patients a comparé l'impact d'une chimiothérapie (MVP) immédiate (dès le diagnostic) à celui de la même chimiothérapie retardée (lors de l'aggravation des symptômes) sur la survie et la qualité de vie [44]. La chimiothérapie retardée n'a pas pu être réalisée chez 4 des 21 patients de ce groupe et la progression des symptômes est plus rapide (11 semaines *vs* 25 semaines). La médiane de survie est de 10 mois dans le groupe chimiothérapie retardée et de 14 mois dans l'autre groupe ( $p = 0,1$ ). La chimiothérapie doit donc être proposée dès le diagnostic.

Le bénéfice d'un doublet associant cisplatine-pemetrexed ou cisplatine-raltitrexed comparés à une monochimiothérapie par cisplatine seul a été prouvé par deux études de phase III randomisées [45-46]. Dans la première étude, le taux de réponse est de 41 % pour l'association cisplatine-pemetrexed contre 17 % pour le cisplatine seul ( $p = 0,001$ ), avec une survie médiane de 12,1 mois *vs* 9,3 mois ( $p = 0,02$ ) [45]. Dans la deuxième étude, le taux de réponse est de 24 % avec le doublet cisplatine-raltitrexed contre 14 % pour le cisplatine seul ( $p = 0,056$ ), avec une survie médiane de 11,4 mois *vs* 8,8 mois ( $p = 0,048$ ) [46]. Le pemetrexed en association au cisplatine a obtenu l'AMM en première ligne pour les patients atteints de mésothéliome pleural malin avancé et est devenu le traitement standard dans cette indication. Une supplémentation systématique en acide folique et vitamine B12 favorise la tolérance, en particulier hématologique, de ce traitement. La durée optimale de cette chimiothérapie en cas de réponse ou de stabilité n'est pas connue.

Le doublet carboplatine-pemetrexed a été évalué en phase II : le taux de réponse était de 18 %, la médiane de survie de 12,7 mois, et la tolérance correcte [47]. Mais le niveau de preuve est faible et cette association ne peut constituer un standard.

Une étude de phase II récente, donc non incluse dans l'analyse d'experts, portant sur 67 patients, montre un taux de réponse de 14 % et une médiane de survie de 10,8 mois avec un nouvel inhibiteur de la tubuline, la vinflunine [48].

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité en deuxième ligne. L'inclusion dans des essais cliniques est recommandée [1].

## Immunomodulateurs

### Interleukine 2

L'activation et la multiplication de lymphocytes activated killer (LAK) avaient été démontrées après injection intrapleurale d'interleukine 2 (IL2). Trois études, l'une avec IL2 intrapleurale, les deux autres associant IL2 intrapleurale et sous-cutanée, ayant inclus chacune une vingtaine de patients porteurs en grande majorité d'un MM épithélioïde, n'apportent pas la preuve de l'efficacité de cette molécule [37].

### Interféron

Cinq études évaluent le bénéfice de l'interféron, deux avec l'interféron  $\alpha$ 2b par voie intramusculaire ou sous-cutanée, une avec interféron  $\beta$  par voie intramusculaire, et deux avec l'interféron  $\gamma$  (voie intramusculaire pour l'une, voie intrapleurale associée à des macrophages activés pour l'autre), avec un nombre de patients de 13 à 89. Aucune n'apporte un niveau de preuve suffisant [37].

Ainsi, interférons et interleukine-2 ne sont pas recommandés en monothérapie en dehors d'un essai clinique [37].

## Biothérapies ciblées

Plusieurs biothérapies ciblées ont fait l'objet d'essais thérapeutiques de phase II, mais aucun de ces essais n'était spécifiquement dédié à un sous-type histologique ou n'était basé sur une analyse moléculaire de la population étudiée. Le tableau I résume les résultats de ces essais.

**Tableau 1** – Biothérapies ciblées : essais de phase II [49-55].

| Cible             | Molécule                | Critère de réponse | Survie globale    |
|-------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|
| EGFR              | géfitinib               | SSP : 2,6 mois     | 6,6 mois          |
|                   | erlotinib               | SSP : 2 mois       |                   |
| VEGF              | CT $\pm$ bevacizumab    | 6,9 vs 6 mois (NS) | 15,6 vs 14,7 mois |
| VEGFR             | sorafénib               | RO : 4 %           |                   |
|                   | sunitinib               | En cours           |                   |
| Autres            | imatinib                | RO : 0 %           | 398 jours         |
| Combinés          | erlotinib + bevacizumab | TTP : 2,6 mois     | 5,8 mois          |
| En deuxième ligne |                         |                    |                   |

SSP : survie sans progression.

TTP : temps jusqu'à progression.

RO : réponse objective.

CT : chimiothérapie.

**Cible : EGFR**

Une étude de phase II a évalué le géfitinib, inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR, à la dose de 500 mg/j chez 43 patients non prétraités atteints de MM pleural ou péritonéal [49]. Malgré une nette prédominance de MM épithélioïde (facteur de bon pronostic) et la surexpression d'EGFR dans 97 % des cas, la survie sans progression n'était que de 2,6 mois et indépendante de l'expression d'EGFR. Une étude similaire avec 63 patients traités par l'erlotinib donnait des résultats superposables, là encore malgré une surexpression d'EGFR dans 75 % des cas : aucune réponse objective après deux cycles, une survie sans progression de deux mois [50].

**Cible : VEGF**

L'adjonction à un doublet cisplatine-gemcitabine de bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF, à la dose de 15 mg/kg tous les 21 jours, a été testée dans une étude randomisée de phase II [51]. Là encore, le sous-type épithélioïde prédominait dans les deux bras. Sur les 108 patients évaluable, il n'existe aucun bénéfice ni pour la survie sans progression (6,9 vs 6 mois, HR 0,93,  $p = 0,88$ ), ni pour la survie globale (15,6 vs 14,7 mois,  $p = 0,91$ ) avec l'adjonction de bevacizumab à ce doublet de chimiothérapie. Un taux plasmatique bas de VEGF était un facteur prédictif de réponse à l'association de chimiothérapie et bevacizumab (survie sans progression et survie globale significativement plus élevées qu'avec la seule chimiothérapie dans ce sous-groupe).

Une étude de phase II-III randomisée menée par l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique est en cours, évaluant le bénéfice potentiel de l'adjonction de bevacizumab au doublet cisplatine-pemetrexed et couple cette étude clinique avec une étude biologique étudiant l'expression de nombreux marqueurs dans les prélèvements tumoraux ainsi que leur taux pleural ou sérique.

**Cible : VEGFR**

Un inhibiteur tyrosine-kinase (TKI) de VEGFR, le sorafénib (TKI VEGFR-2 et PDGFR- $\beta$ ) a été testé en phase II : aucune réponse n'a été observée [52]. Une étude de phase II avec le sunitinib (TKI VEGFR-1,-2,-3 et PDGFR - $\alpha$ ,- $\beta$ ) est en cours [53].

**Cible : c-kit**

L'imatinib a fait l'objet d'un essai de phase II chez 25 patients, dont 20 de forme épithélioïde et est là aussi négatif. Aucune réponse n'était observée. La recherche d'une expression de c-kit n'a pas été réalisée dans cette étude et le rôle de cette voie de signalisation reste controversée [54].

### **Biothérapies ciblées combinées**

Un essai de phase II a testé l'efficacité de l'association d'erlotinib et de bevacizumab chez 24 patients antérieurement traités par une ligne de chimiothérapie [55]. Aucune réponse n'était observée et le temps jusqu'à progression n'était que de 2,6 mois, la médiane de survie de 5,8 mois.

À l'heure actuelle, il n'existe donc aucune indication à un traitement par biothérapie ciblée dans le MM, en dehors d'essais cliniques [37]. Seule une approche rationnelle comme celle menée par Kothmaier *et al.* [17] permettra peut-être de définir des voies de signalisation différentes dans les divers sous-types histologiques du MM ou les facteurs impliqués dans la carcinogenèse.

### **Soins de support**

Ils sont essentiels pour optimiser au mieux le confort du patient dès le diagnostic.

La douleur et la dyspnée sont les symptômes prédominants dans cette pathologie. Leur survenue est inéluctable au cours de l'évolution, et, à un stade avancé de la maladie, ils ne sont plus contrôlés par les traitements spécifiques.

#### **La douleur**

Elle est le premier symptôme chez plus de 50 % des patients. Elle est liée le plus souvent à l'envahissement de la paroi thoracique. Le choix des antalgiques et la graduation dans leur administration sont fonction de l'intensité des douleurs : paracétamol plus ou moins codéine, analgésiques morphiniques et tramadol, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'adjonction de gabapentine ou de prégabaline est souvent utile en raison d'une composante neuropathique aux douleurs.

La radiothérapie peut être discutée dans un but antalgique palliatif en cas d'envahissement pariétal localisé.

#### **La dyspnée**

Elle est également présente initialement chez 50 % des patients. Si elle est en rapport avec un épanchement pleural, elle justifie la réalisation précoce d'une symphyse pleurale ou d'une décortication. À un stade plus avancé, elle est souvent liée à l'épaississement pleural majeur engainant tout le poumon et est alors difficile à contrôler.

Elle peut être majorée par une anémie (justifiant une transfusion sanguine ou un traitement par érythropoïétine), par des troubles du rythme supraventriculaires en cas d'atteinte péricardique nécessitant un traitement spécifique, par une surinfection ou un encombrement bronchique au niveau du parenchyme pulmonaire incarcéré (antibiotiques et kinésithérapie).

L'oxygénothérapie est prescrite plus en fonction de la gêne fonctionnelle que de l'hypoxémie réelle.

**La toux**

Lorsqu'elle n'est pas productive, elle est améliorée par des antitussifs mais aussi par les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les morphiniques. Les AINS peuvent également être prescrits pour corriger une fièvre spécifique (présente dans 10 % des cas) après avoir éliminé une origine infectieuse.

**Autres soins de support**

L'apport nutritionnel parentéral est souvent nécessaire pour corriger l'effet de l'anorexie et de la cachexie fréquentes dans l'évolution de cette néoplasie.

Il faut aussi savoir répondre à une demande d'aide psychologique pour le patient ou ses proches, qu'elle soit directement formulée ou implicitement exprimée.

Ces soins de support doivent être, dans la phase terminale de la maladie, organisés dans le cadre de soins palliatifs ambulatoires pour maintenir le plus longtemps possible un confort compatible avec le maintien des patients à leur domicile.

**Conclusion**

Le mésothéliome malin de la plèvre est une néoplasie rare, de diagnostic et de traitement difficiles. Un certain nombre de progrès devrait améliorer la prise en charge de ces patients :

- relecture anatomopathologique systématique par un groupe d'experts ;
- recherche systématique d'une exposition à l'amiante professionnelle ou environnementale, pouvant déboucher sur une reconnaissance en maladie professionnelle ;
- discussion de la prise en charge thérapeutique en réunion de concertation multidisciplinaire ;
- traitement multimodal associant chimiothérapie première, pneumonectomie extrapleurale et radiothérapie hémithoracique adjuvante dans le cadre d'un essai thérapeutique chez des patients bien sélectionnés avec formes précoces ;
- inclusion dans des essais thérapeutiques de chimiothérapie, de biothérapies, ou de traitements combinés pour les formes avancées.

Ces études cliniques devraient être conduites de façon rigoureuse, basées sur un rationnel scientifique.

## Références

1. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural (2006) Conférence d'experts – texte long. *Rev Mal Respir* 23: 11S7-11S103
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee (2007) BTS statement on malignant mesothelioma in the UK 2007. *Thorax* 62 (Suppl II): ii1-ii19
3. Wagner JC, Slaggs CA, Marchand P (1960) Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17: 260-71
4. Expertise collective (1996) Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. éditions INSERM, Paris
5. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P *et al.* (2006) The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 6: 390-5
6. Witherby SM, Butnor KJ, Grunberg SM (2007) Malignant mesothelioma following thoracic radiotherapy for lung cancer. *Lung Cancer* 57: 410-13
7. Neugut I, Ashan H, Antman KH (1997) Incidence of malignant pleural mesothelioma after thoracic radiotherapy. *Cancer* 80: 948-50
8. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ *et al.* (2005) Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 97: 1354-65
9. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S *et al.* (2001) Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 357: 444-45
10. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba II *et al.* (1999) Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations. *J Cell Biochem* 76: 181-8
11. Jaurand MC, Levy F (1999) Effets cellulaires et moléculaires de l'amiante. *Med Sci* 15: 1370-78
12. Robinson BWS, Lake RA (2005) Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 353: 1591-603
13. Zucali PA, Giaccone G (2006) Biology and management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 42: 2706-14
14. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM (2007) Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer* 109: 1454-61
15. Edwards JG, Swinson DEB, Jones JL *et al.* (2006) EGFR expression : associations with outcomes and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 54 : 399-407
16. Destro A, Ceresoli GL, Falleni M *et al.* (2006) EGFR overexpression in malignant pleural mesothelioma. An immunohistochemical and molecular study with clinico-pathological correlations. *Lung Cancer* 51: 207-15
17. Kothmaier H, Quenhenberger F, Halbwedl I *et al.* (2008) EGFR and PDGFR differentially promote growth in malignant epithelioid mesothelioma of short- and long-term survivors. *Thorax* 63: 345-51
18. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural (2006) Conférence d'experts – texte court. *Rev Mal Respir* 23: 6S80-6S92

19. Galateau-Salle F, Brambilla E, Cagle P *et al.* (2006) Pathology of malignant mesothelioma: an update of the international mesothelioma panel. In: F GS, editor. Springer Verlag, London
20. King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS (2006) Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology* 48: 223-32
21. Robinson BW, Creany J, Lake R *et al.* (2003) Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 362: 1612-6
22. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M *et al.* (2006) Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1155-60
23. Pass HI, Dan Lott BS, Lonardo F *et al.* (2005) Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 353: 1564-73
24. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y *et al.* (2008) Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol* 3: 851-7
25. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma (1995) From the International Mesothelioma interest group. *Chest* 108: 1122-28
26. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL (2009) Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27: 2081-90
27. Bard M, Debrosse D, Caliandro R *et al.* (2001) A plea for standardized thoracoscopy in malignant pleural mesothelioma. *Rev Mal Respir* 18 (6 Pt 1): 585-9
28. Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC (1991) The role of extrapleural pneumonectomy in malignant mesothelioma: a Lung Cancer Study Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102: 1-9
29. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG *et al.* (1996) Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 120 consecutive patients. *Ann Surg* 224: 288-94
30. de Perrot M, Feld R, Cho BCG *et al.* (2009) Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 27: 1413-18
31. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR *et al.* (2005) Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 1364-70
32. Plathow C, Staab A, Schmaehl A *et al.* (2008) Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 43 (10): 737-44
33. Serman DH, Kaiser LR, Albelda SM (1999) Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 116: 504-20

34. Kristensen CA, Nottrup TJ, Berthelsen AK *et al.* (2009) Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 92: 96-9
35. Boutin C, Rey F, Viallet JR (1995) Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 108: 754-58
36. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J *et al.* (2007) A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiotherapy and Oncology* 84: 18-22
37. Berghmans T, Bréchet J-M, Robinet G *et al.* (2006) Chimiothérapie du mésothéliome pleural malin. Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural. Conférence d'experts. *Rev Mal Respir* 23: 11S57-11S70
38. Ellis P, Davies AM, Evans WK *et al.* (2004) The use of chemotherapy with advanced malignant pleural mesothelioma: Evidence Summary Report 7-14-1, October 12, [www.cancercare.on.ca](http://www.cancercare.on.ca)
39. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y *et al.* (2002) Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 38: 111-21
40. Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C *et al.* (2003) Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Cancer Therapy* 1: 245-56
41. Byrne MJ, Nowak AK (2004) Modified RECIST criterii for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 15: 257-60
42. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA (2006) Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 24: 4587-93
43. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P *et al.* (2008) Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 371: 1685-94
44. O'Brien ME, Watkins D, Ryan C *et al.* (2006) A randomised trial of malignant mesothelioma of early *versus* delayed chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 17: 270-5
45. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J *et al.* (2003) Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin *versus* cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21: 2636-44
46. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C *et al.* (2005) Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 23: 6881-9
47. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG *et al.* (2006) Phase II of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 24: 1443-48
48. Talbot DC, Margery J, Dabouis G *et al.* (2007) Phase II study of vinflunine in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 25: 4751-6

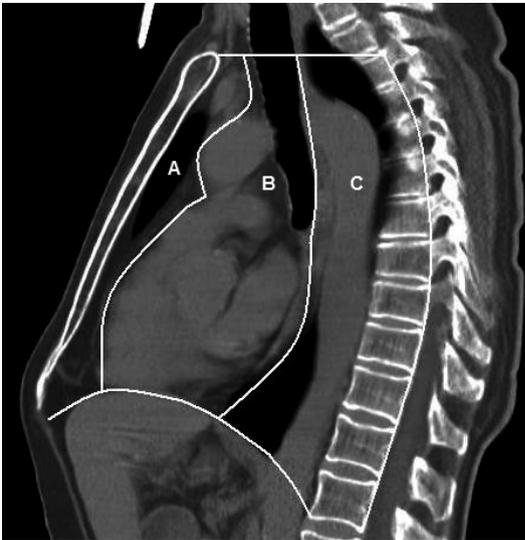
49. Govindan R, Kratzke RA, Herndon II JE *et al.* (2005) On behalf of the Cancer and Leukemia Group B. Gefitinib in patients with malignant mesothelioma : a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res* 11: 2300-4
50. Garland LL, Rankin C, Gandara DR *et al.* (2007) Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 25 : 2406-13
51. Karrison T, Kindler HL, Gandara DR *et al.* (2007) Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with mesothelioma. *J Clin Oncol (Proc ASCO)* 25 (18 S): 391S (abst 7526)
52. Janne PA, Wang XF, Krug LM *et al.* (2007) Sorafenib in malignant mesothelioma : a phase II trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30307). *J Clin Oncol (Proc ASCO)* 25 (18 S): 435S (abst 7707)
53. Buckstein R, Meyer RM, Seymour L *et al.* (2007) Phase II testing of sunitinib: the National Cancer Institute of Canada clinical trials group IND program trials IND.182-185. *Curr Oncol* 14: 154-61
54. Mathy A, Baas P, Dalesio O, van Zandwijk N (2005) Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma : a phase II trial. *Lung Cancer* 50: 83-6
55. Jackman D, Kindler HL, Fidias P *et al.* (2008) Erlotinib plus bevacizumab in previously treated patients with malignant mesothelioma. *Cancer* 113 (4): 808-14



N. Blais et J. Martin

## Anatomie du médiastin

Le médiastin est une structure anatomique virtuelle de la portion centrale de la cavité thoracique et est défini par ses frontières anatomiques. Ces frontières sont l'ouverture du thorax osseux en supérieur, le diaphragme en inférieur, le sternum en antérieur, les corps vertébraux de la colonne thoracique en postérieur et les plèvres médiastinales en latéral [1]. Bien qu'il existe plusieurs systèmes de division du médiastin, le plus fréquemment utilisé en cancérologie le divise en trois compartiments : antérieur, moyen et postérieur (fig. 1).



**Fig. 1** – Délimitation des compartiments du médiastin. A – Compartiment antérieur. B – Compartiment moyen. C – Compartiment postérieur.

Le compartiment antérieur est bordé postérieurement par le péricarde et les gros vaisseaux et comprend le thymus, des ganglions lymphatiques et plus rarement du tissu thyroïdien et parathyroïdien ectopique. Le compartiment postérieur est bordé antérieurement par le péricarde et les gros vaisseaux et comprend l'œsophage, les gouttières paravertébrales, les ganglions sympathiques, le nerf vague, l'aorte descendante, la veine azygos, le canal thoracique et des ganglions

lymphatiques. Le compartiment moyen inclut par extension le cœur, le péricarde, les gros vaisseaux proximaux, les voies aériennes centrales, les nerfs phréniques et des ganglions lymphatiques.

## Classification pathologique des tumeurs du médiastin

Deux classifications sont fréquemment utilisées pour les tumeurs du médiastin. La première est histopathologique et basée sur le type cellulaire (tableau I). La deuxième est anatomique et fonctionnelle, basée sur la fréquence clinique et la localisation préférentielle parmi les trois compartiments du médiastin (tableau II).

**Tableau I** – Classification histopathologique des tumeurs du médiastin.

|                                      |                                                       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Tumeurs neurogéniques</b>         | <b>Tumeurs thymiques</b>                              |
| Neurilemmome (schwannome)            | Thymome                                               |
| Schwannome mélanocytaire             | Carcinome thymique                                    |
| Neurofibrome                         | Carcinoïde thymique                                   |
| Neurofibrosarcome (schwannome malin) | Thymolipome                                           |
| Ganglioneurome                       | Kyste thymique                                        |
| Ganglioneuroblastome                 |                                                       |
| Neuroblastome                        | <b>Lymphomes</b>                                      |
| Paragangliome (chemodectome)         | Lymphome de Hodgkin                                   |
|                                      | Lymphome non hodgkinien                               |
| <b>Tumeurs germinales</b>            | – Lymphome primaire du médiastin à grandes cellules B |
| Kyste épidermoïde                    | – Lymphome lymphoblastique                            |
| Kyste dermoïde                       |                                                       |
| Tératome                             | <b>Tumeurs mésenchymateuses</b>                       |
| Séminome                             | Voir tableau V                                        |
| Tumeur germinale non séminomateuse   |                                                       |
| – Carcinome embryonnaire             | <b>Tumeurs endocrines</b>                             |
| – Choriocarcinome                    | Parathyroïde médiastinale                             |
| – Tumeur du sac vitellin             | Goitre plongeant                                      |
| – Mixte                              |                                                       |
| <b>Kystes congénitaux</b>            | <b>Divers</b>                                         |
| Kyste du foregut                     | Kyste du canal thoracique                             |
| – Bronchogénique                     | Hématopoïèse extramédullaire                          |
| – Duplication œsophagienne           | Maladie de Castleman                                  |
| Pleuropéricardique (mésothélial)     |                                                       |
| Neurentérique                        |                                                       |

*Adapté de Pass HI et al. [6].*

**Tableau II** – Classification anatomique et fonctionnelle des tumeurs du médiastin.

| Incidence   | Compartiment médiastinal                                      |                                                                                           |                                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | Antérieur                                                     | Médian                                                                                    | Postérieur                                                                                                  |
| Plus commun | Thymome<br>Tumeur germinale<br>Lymphome<br>Carcinome thymique | Kyste du foregut<br>Kyste pleuropéricardique<br>Lymphome                                  | Neurilemmome<br>Neurofibrome<br>Neuroblastome<br>Ganglioneuroblastome<br>Ganglioneurome<br>Kyste du foregut |
| Plus rare   | Tumeur mésenchymateuse<br>Kyste thymique                      | Paragangliome<br>Kyste neurentérique<br>Kyste du canal thoracique<br>Maladie de Castleman | Paragnagliome<br>Tumeur mésenchymateuse<br>Lymphome<br>Hématopoïèse extramédullaire                         |

Adapté de Shields TW [44].

**Tableau III** – Classification du thymome et du carcinome thymique selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) [2].

| Classe de l'OMS | Histologie                                                     | Incidence (%) (10) | Survie à 10 ans (%) (10) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|
| A               | Thymome médullaire,<br>à cellules fusiformes                   | 9                  | 97                       |
| AB              | Thymome mixte                                                  | 24                 | 95                       |
| B1              | Thymome cortical,<br>à prédominance<br>lymphocytaire           | 13                 | 92                       |
| B2              | Thymome cortical                                               | 24                 | 81                       |
| B3              | Thymome épithélial /<br>Carcinome thymique<br>bien différencié | 15                 | 62                       |
| –               | Carcinome thymique                                             | 15                 | 29                       |

## Tumeurs thymiques

### Thymome et carcinome thymique

Le thymome et le carcinome thymique sont des tumeurs épithéliales d'agressivité variable dont la classification pathologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (tableau III) est basée sur l'aspect morphologique des cellules épithéliales et la proportion de lymphocytes non clonaux présents au sein de la tumeur [2]. Sur le plan clinique et pathologique, le stade est communément établi selon le système de Masaoka [3] ou celui du Groupe d'étude des tumeurs thymiques (GETT) [4] (tableau IV). Quoique l'impact pronostique des classifications cliniques et pathologiques soit bien établi, la corrélation nette entre les stades cliniques plus extensifs et les sous-types histologiques de l'échelle de l'OMS fait en sorte qu'il n'a pas été possible de démontrer jusqu'à ce jour que le profil histologique présente une valeur pronostique indépendante au stade clinique. Pour cette raison, le trai-

**Tableau IV** – Stadification selon les classification de Masaoka modifiée pour le thymome [3] et du Groupe d'étude des tumeurs thymiques [4].

| Masaoka modifiée |                                                                                                                                    | Groupe d'étude des tumeurs thymiques |                                                                                                              |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stade            | Description                                                                                                                        | Stade                                | Description                                                                                                  |
| I                | Encapsulation complète macroscopique et microscopique                                                                              | IA                                   | Tumeur encapsulée, résection complète                                                                        |
|                  |                                                                                                                                    | IB                                   | Tumeur encapsulée macroscopiquement avec suspicion d'adhérences médiastinales ou de transgression capsulaire |
| IIA              | Infiltration microscopique transcapsulaire                                                                                         | II                                   | Tumeur invasive, résection complète                                                                          |
| IIB              | Infiltration macroscopique de la graisse péricapsulaire ou adhérence, sans transgression de la plèvre médiastinale ou du péricarde |                                      |                                                                                                              |
| III              | Infiltration macroscopique des organes adjacents (i.e., péricarde, gros vaisseaux, poumons)                                        | IIIA                                 | Tumeur invasive, résection incomplète                                                                        |
|                  |                                                                                                                                    | IIIB                                 | Tumeur invasive, biopsie                                                                                     |
| IVA              | Dissémination pleurale ou péricardique                                                                                             | IVA                                  | Métastases susclaviculaires ou implants pleuraux à distance                                                  |
| IVB              | Métastases lymphatiques ou hématogènes                                                                                             | IVB                                  | Métastases à distance                                                                                        |

tement du thymome et du carcinome thymique est basé davantage sur le stade que sur l'aspect histologique et tient en considération la possibilité d'une résection chirurgicale complète [5].

Le diagnostic est généralement suspecté suite à l'identification d'une masse médiastinale lors d'une radiographie pulmonaire effectuée pour d'autres indications ou plus rarement en relation avec des symptômes de compression locale par la masse. Les thymomes peuvent également être identifiés lors d'une recherche spécifique en relation avec des manifestations auto-immunes classiquement reliées à cette tumeur telles la myasthénie grave, l'hypogammaglobulinémie, l'aplasie érythroïde pure ou le syndrome du Stiff Man [6].

La présence d'un thymome peut occasionnellement être confirmée par biopsie au trocart lorsque la tumeur est *a priori* inopérable ou lorsque la présentation est atypique et qu'une autre pathologie, tel un lymphome, est plus probable. En présence d'une présentation fortement suggestive d'un thymome, une approche curative chirurgicale est d'emblée envisagée afin de minimiser les risques potentiels d'ensemencement de la tumeur dans le trajet du site biopsique [7].

Compte tenu de la rareté du thymome et du carcinome thymique, la valeur des différentes modalités thérapeutiques n'a pas pu être établie par des études randomisées et repose essentiellement sur de petites séries de patients traités dans des centres surspécialisés et sur des revues systématiques de la littérature [4, 8-12]. En général, le traitement repose sur une exérèse chirurgicale carcinologique complète *via* une sternotomie médiane et inclut une résection élargie de tout le thymus et de la graisse médiastinale antérieure au péricarde, d'un nerf phrénique à l'autre, de la thyroïde aux diaphragmes avec une exérèse élargie de toute structure potentiellement atteinte par l'extension tumorale [13]. La technique de congélation peropératoire joue un rôle important dans ce contexte afin de déterminer si les marges sont atteintes. Cette information peut être utilisée au besoin afin d'élargir la résection ou d'installer des marqueurs métalliques utiles à mieux planifier une éventuelle radiothérapie. La radiothérapie est donc utilisée en particulier lorsque les marges de résection sont atteintes ou lorsqu'il existe des facteurs de risque de

récidive postopératoire. La radiothérapie peut aussi être utilisée en thérapie primaire, en combinaison ou non avec la chimiothérapie, soit à visée néoadjuvante dans la mesure où une cytoréduction importante permet une chirurgie de sauvetage, soit comme traitement définitif si un patient est médicalement inopérable ou si la tumeur ne peut être réséquée. Les recommandations de traitement sont donc établies en fonction du stade clinique de Masaoka modifié et de la possibilité d'une exérèse chirurgicale complète. Au cours des dernières années, plusieurs revues systématiques ont été publiées [4, 9-11, 14, 15]. Quoique les études incluses dans les revues de la littérature soient similaires, les recommandations thérapeutiques qui en découlent sont variées.

Le traitement des tumeurs de stade I repose sur l'exérèse chirurgicale complète. Une sternotomie médiane est favorisée par rapport à la chirurgie thoracique assistée par vidéo [16]. La radiothérapie ou la chimioradiothérapie combinée n'est indiquée qu'en présence de contre-indications à la chirurgie.

Les stades II sont également traités initialement par chirurgie selon les mêmes principes oncologiques que les stades I. En revanche, le rôle de la radiothérapie est un sujet largement controversé. Plusieurs auteurs suggèrent une réduction du risque de récurrence locale après une radiothérapie thoracique de 45 à 55 Gy [15], particulièrement en présence de tumeurs de stade II avec des facteurs de risque tels des marges de résection étroites, une histologie de type B2/B3, un carcinome thymique ou des adhérences au péricarde [10]. Cette recommandation est basée sur des données rétrospectives suggérant une diminution des récurrences dans le champ de traitement [17] et une étude démontrant une augmentation de la survie à 5 ans de 48 % ( $n = 73$ ) à 86 % ( $n = 27$ ) ( $p < 0,002$ ) avec une radiothérapie adjuvante pour des patients atteints de tumeurs de grade B2/B3 ou d'un carcinome thymique [18]. Par contre, une étude multicentrique plus récente des données du registre américain SEER démontre un effet adverse sur la survie spécifique au thymome passant de 98 % à 91 % à cinq ans avec l'ajout de radiothérapie postopératoire chez des patients présentant une maladie localisée [19]. Aucun effet de la radiothérapie sur la récurrence locale et la survie n'a été identifié dans deux autres études de patients de stade IIA/IIB avec résection complète [20, 21]. En l'absence d'études randomisées, une radiothérapie postopératoire devrait être envisagée pour les tumeurs de stade II ayant subi une résection incomplète ou démontrant des marges de résection positives. Les risques à long terme d'une radiothérapie médiastinale après une résection chirurgicale complète (R0) devraient être pris en compte et discutés avec les patients devant le manque de consensus pour la radiothérapie dans cette indication.

Le traitement des stades III dépend d'une évaluation interdisciplinaire visant à déterminer l'approche thérapeutique initiale. Pour les tumeurs potentiellement résécables, une approche similaire aux tumeurs de stade II est généralement proposée. Compte tenu des risques importants de résection positives dans ce groupe de patients, la mise en place de marqueurs métalliques (« clips ») est utile afin de faciliter l'application de radiothérapie postopératoire. Lorsque la résection complète apparaît d'emblée peu probable, un traitement par chimiothérapie ou chimioradiothérapie préopératoire est indiqué. En l'absence d'études randomisées, aucun consensus n'existe quant au traitement optimal dans cette situation. Les avis d'experts sont effectivement partagés entre l'utilisation de la chimiothérapie seule [4, 9, 12, 15] et la chimioradiothérapie préopératoire [10].

L'avantage théorique d'une chimiothérapie seule est l'utilisation des doses optimales des agents de chimiothérapie et l'absence de fibrose médiastinale précoce pouvant interférer avec une éventuelle chirurgie. Cette approche permet également l'utilisation ultérieure d'une approche radicale de chimioradiothérapie postopératoire dans l'éventualité que la tumeur demeure non résécable. Parmi les combinaisons de chimiothérapie utilisées, les plus efficaces incluent le cisplatine et la doxorubicine [9]. La combinaison de cisplatine, doxorubicine et cyclophosphamide (PAC) a été associée à un taux de réponse de 50 % et une combinaison similaire de cisplatine, doxorubicine, vincristine et cyclophosphamide (ADOC) à un taux de réponse de 92 % dans un contexte de thérapie primaire. L'association carboplatine et paclitaxel a démontré une activité modeste en situation de thérapie initiale avec un taux de réponse de 33 %. Dans le cadre d'une maladie récidivante ou réfractaire, l'association cisplatine et étoposide (PE) a provoqué un taux de réponse de 56 % et l'association cisplatine, ifosfamide et étoposide (VIP) un taux de réponse de 35 %. En général, 4-6 cycles de PAC/ADOC sont suggérés en thérapie d'induction préopératoire alors que 2-4 cycles de PE sont utilisés lorsqu'une radiothérapie concomitante est envisagée. Devant une tumeur de stade III traitée par chimiothérapie suivie d'une chirurgie, une radiothérapie postopératoire est généralement recommandée alors qu'une chimioradiothérapie est souvent considérée en postopératoire si une résection macroscopique incomplète a été réalisée.

Le concept des traitements des tumeurs de stade IVA est semblable à celui discuté pour les tumeurs de stade III. L'approche chirurgicale ici sera étendue à la résection complète des implants pleuraux lorsque cela est possible et une radiothérapie postopératoire médiastinale ainsi qu'à d'autres sites à distance selon le degré d'atteinte et la localisation des implants. Les tumeurs de stade IVB sont traitées de façon individualisée, en général avec une chimiothérapie palliative et une considération de radiothérapie et de chirurgie dans des circonstances cliniques particulières.

Le traitement du thymome ou du carcinome thymique récidivant varie en fonction du mode de présentation et des traitements reçus antérieurement. Chez les patients réfractaires aux traitements de première intention, l'octréotide a été associé à un taux de réponse de 30 % en présence de thymomes présentant une captation à la scintigraphie à l'octréotide. Le pemetrexed, le paclitaxel et le docétaxel ont aussi été rarement associés à des réponses objectives dans un contexte de thymome réfractaire [9].

### **Carcinoïde thymique**

La tumeur carcinoïde thymique ressemble histologiquement aux tumeurs carcinoïdes extra-thymiques mais ne représente que 0,4 % des carcinoïdes tout site confondu [22]. Son incidence est la plus élevée dans la quatrième et cinquième décennie de vie. Associés au carcinoïde thymique, on a décrit un syndrome de Cushing dans 25 % des cas et le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (MEN) dans 5 % des cas alors que le syndrome carcinoïde typique n'est que très rarement retrouvé.

Le carcinoïde thymique se présente sous forme d'une masse invasive, lobulée du médiastin antérieur avec présence fréquente de nécrose et d'hémorragie. La présence de métastases, ganglionnaires ou à distance (surtout pulmonaires et osseuses ostéoblastiques) survient chez environ deux tiers des patients. La présence d'une masse calcifiée est typique à la tomographie axiale. Quoique la sensibilité de la tomographie par émission de positrons (TEP) au fluorodéoxyglucose (FDG) ait été jugée basse compte tenu d'une valeur de SUV (*standardized uptake value*) trop faible [23], une étude plus récente a suggéré une certaine utilité dans l'investigation et l'approche thérapeutique des carcinoïdes pulmonaires avec une sensibilité de 75 % [24]. La démonstration d'une sensibilité de 90 % de la scintigraphie à l'octréotide pour les carcinoïdes pulmonaires suggère que cette modalité serait potentiellement utile pour l'investigation des masses thymiques [25].

Le traitement le plus efficace est la résection chirurgicale complète, même en situation de maladie localement avancée lorsqu'une résection complète est envisageable. Le taux de réponse à une chimiothérapie ou une chimioradiothérapie a été de 22 % dans une série de carcinoïdes pulmonaires où l'utilisation d'étoposide et une platine étaient favorisées [26]. L'octréotide peut être utilisé pour le traitement palliatif du syndrome carcinoïde. Parallèlement, une formulation dépôt d'octréotide a été associée à une augmentation du temps jusqu'à progression de la maladie de 6 à 14,3 mois (HR = 0,34,  $p < 0,001$ ) dans les tumeurs neuroendocrines du midgut alors que l'efficacité dans les carcinoïdes thymiques est inconnue. Le faible taux de réponse avec les thérapies classiques ouvre la porte à de nouvelles avenues thérapeutiques ciblées. À cet égard, des réponses objectives observées dans des études de phase 1 et 2 de tumeurs neuroendocrines bien différenciées avec le bevacizumab [27], l'évérolimus [28] ou le sunitinib [29] ont généré un intérêt pour la poursuite d'études avec ces agents. Une autre stratégie activement poursuivie dans le traitement du carcinoïde implique l'utilisation de complexes isotopiques tels que le méta-iodobenzylguanidine (MIBG) couplé à l'iode 131 et plus récemment de peptides analogues à l'octréotide radiomarqués ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE et  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) ciblant les tumeurs exprimant leurs récepteurs spécifiques [30].

### Thymolipome et kystes thymiques

Les thymolipomes sont de rares tumeurs bénignes du thymus survenant chez de jeunes adultes. Histologiquement, ces tumeurs sont composées de tissu adipeux bien différencié au sein d'une composante thymique lymphoépithéliale. Cette lésion est généralement asymptomatique si bien que sa découverte est généralement fortuite et présente une densité typiquement adipeuse sur la tomographie axiale ou l'IRM. Lorsque cela est requis, le traitement de choix est la résection chirurgicale.

Les kystes thymiques sont de rares tumeurs pouvant survenir de façon congénitale ou acquise, en relation avec certaines pathologies inflammatoires, néoplasiques (lymphome de Hodgkin, séminome, carcinome thymique) ou suite à une intervention (thoracotomie, radiothérapie). Les kystes congénitaux proviennent de résidus embryonnaires du canal thymopharyngé et sont identifiés généralement dans les deux premières décennies de vie. Les kystes acquis peuvent survenir

à tout âge et sont difficiles à distinguer des kystes congénitaux sur une base radiologique. La résection chirurgicale complète et une évaluation pathologique minutieuse sont donc essentielles afin d'exclure une composante néoplasique sous-jacente [31].

### **Tumeur germinale primitive du médiastin**

Les tumeurs germinales primitives du médiastin proviennent de cellules germinales n'ayant pas migré jusqu'aux gonades durant le processus de migration embryonnaire le long de la crête urogénitale. Cette famille de tumeurs partage la classification histologique des tumeurs germinales du testicule ou de l'ovaire (voir le chapitre « Tumeurs germinales du testicule »). Ces tumeurs surviennent principalement chez les jeunes hommes et peuvent être associées au syndrome de Klinefelter dans 10 % des cas et plus rarement à une néoplasie hématologique. La majorité des patients présentent des symptômes de compression locale et plus rarement de la gynécomastie par sécrétion de  $\beta$ -hCG de certaines tumeurs. Compte tenu de l'importance dans le diagnostic, le dosage du  $\beta$ -hCG, de l' $\alpha$ -fétoprotéine ( $\alpha$ -FP) et de la lactate déshydrogénase est essentiel dans l'évaluation de toute masse médiastinale. Le bilan d'extension vise à exclure un primaire gonadique et la présence de métastases systémiques incluant au niveau cérébral. Le pronostic est moins favorable que les tumeurs germinales d'origine gonadique.

### **Tératome**

Composés de tissu provenant d'au moins deux des trois couches embryonnaires, les tératomes thoraciques sont des tumeurs généralement limitées au médiastin antérieur et présentent un aspect solide ou kystique. Trois types histologiques sont retrouvés : mature, immature ou avec transformation maligne.

Les tératomes matures constituent 60 % des tumeurs médiastinales germinales. Ils présentent un aspect le plus souvent kystique et ne sont généralement pas accompagnés de symptômes. Les tissus de provenance ectodermique (cheveux, peau, glandes sébacées, tissu dentaire) sont généralement prédominants par rapport aux structures mésodermiques et endodermiques. De rares tumeurs ont été décrites où la sécrétion d'enzymes digestives a mené à la rupture d'organes adjacents [32]. Le traitement consiste en l'exérèse complète de la tumeur.

Les tératomes immatures se distinguent des tératomes matures par la présence supplémentaire de tissu de type foetal sans organisation tissulaire spécifique. La présence de tissu neuroectodermique primitif est la trouvaille la plus fréquente. Son traitement est identique au tératome mature quoique des récives locales ou à distance soient plus fréquentes qu'avec un tératome mature, particulièrement chez l'adulte [2].

La présence de transformation maligne au sein d'un tératome se présente le plus souvent par un sarcome (angiosarcome, rhabdomyosarcome), occasionnellement par un carcinome (adénocarcinome, épidermoïde, indifférencié) ou plus rarement par une néoplasie hématologique (leucémie aiguë). Quoique la résection

chirurgicale de la lésion primaire soit généralement indiquée, le traitement est généralement adapté à la composante maligne, surtout lorsque la maladie n'est pas résecable ou en présence de métastases à distance.

### **Séminome**

Deuxième en fréquence après les tératomes, les séminomes purs surviennent de façon typique chez les hommes dans la troisième ou quatrième décennie. Jusqu'à 80 % des patients sont symptomatiques et près de 70 % présentent des métastases à la présentation initiale. Environ 10 % des patients démontrent une élévation des  $\beta$ -hCG mais jamais des  $\alpha$ -FP. En plus du bilan d'extension conventionnel d'une tumeur germinale, la TEP est particulièrement sensible pour le séminome et peut être parfois utile dans la sélection du traitement initial et l'évaluation de masses résiduelles après la chimiothérapie [33]. Lorsque suspecté, le diagnostic peut s'effectuer par biopsie sans nécessité d'intervention chirurgicale initiale. Le traitement initial est la chimiothérapie de type PEB (cisplatine, étoposide et bléomycine) pour trois cycles. En présence de maladie résiduelle post-chimiothérapie, le traitement pourra inclure une chimiothérapie de deuxième ligne telle que TIP (paclitaxel, ifosfamide et cisplatine) ou VeIP (vinblastine, ifosfamide et cisplatine), la résection chirurgicale, la radiothérapie ou l'observation étroite en fonction du niveau des marqueurs tumoraux sanguins, du nombre, de la taille et de la localisation radiologique des lésions résiduelles ainsi que l'activité métabolique démontrée à la TEP.

### **Tumeur germinale non séminomateuse**

Ce groupe de tumeurs inclut des tumeurs pures de choriocarcinome, de carcinome embryonnaire, de tumeur du sinus endodermique ou du sac vitellin ou peuvent être composées d'un mélange de ces dernières histologies, pouvant également contenir du séminome et du tératome. L' $\alpha$ -FP et le  $\beta$ -hCG est élevé dans 60-80 % et 30-50 % des cas, respectivement. Ce groupe de tumeurs évolue généralement plus rapidement que les autres types de tumeurs germinales. Elles sont fréquemment accompagnées d'invasion des organes adjacents ou d'épanchement péricardique ou pleural. La présence de métastases à distance survient chez environ 30 % des patients au diagnostic [34].

Compte tenu du mauvais pronostic d'une présentation primaire médiastinale, ces tumeurs sont traitées comme des tumeurs germinales à haut risque avec quatre cycles de PEB. Compte tenu du potentiel de toxicité pulmonaire de la bléomycine, certains auteurs suggèrent d'utiliser le VIP (étoposide, ifosfamide, cisplatine) initialement afin de limiter les risques d'insuffisance respiratoire postopératoires chez plusieurs patients qui nécessiteront une chirurgie thoracique extensive après la chimiothérapie [35]. Le traitement subséquent est adapté en fonction du niveau des marqueurs tumoraux et de la présence de lésions résiduelles. De façon distincte du séminome, la fréquence de tératome résiduel dans 10-20 % des patients après la chimiothérapie nécessite une approche spécifique. La TEP est moins utile dans l'évaluation post-traitement que dans le séminome puisque la sensibilité de captation d'une composante de tératome résiduel est faible. Également, la faible radiosensibilité du tératome fait en sorte que la radiothérapie n'est pas recom-

mandée dans cette situation. La résection d'une masse médiastinale résiduelle ainsi que de toutes les métastases toujours apparentes est donc fréquemment indiquée, même en présence d'une élévation persistante des marqueurs tumoraux [35]. La démonstration de tumeur germinale maligne persistante, soit par confirmation histologique ou par élévation des marqueurs tumoraux justifie une chimiothérapie de deuxième ligne comme le TIP ou le VeIP selon le protocole initial utilisé. Le rôle additionnel de la chimiothérapie d'intensification avec support de cellules souches médullaires dans ce contexte est souvent considéré quoique le timing idéal de son utilisation demeure controversé [36, 37].

### Tumeur hématologique

La prédominance dans le médiastin d'une tumeur d'apparence lymphomateuse oriente en faveur de certains types histologiques. Le plus fréquent est le lymphome de Hodgkin survenant dans 50-70 % des cas. Parmi les lymphomes non hodgkiniens, une présentation médiastinale doit suggérer particulièrement un lymphome diffus à grandes cellules B ou un lymphome lymphoblastique à cellules T. L'atteinte unique du médiastin est par contre plus rare, soit chez 5 % des patients avec atteinte médiastinale d'un lymphome. Dans ce petit sous-groupe de patients, il faut retenir le tropisme particulier pour le thymus de la forme nodulaire sclérosante du lymphome de Hodgkin, du lymphome à grandes cellules B sclérosant et du lymphome lymphoblastique à cellules T. Ces lésions surviennent généralement chez les adolescents ou les jeunes adultes [2]. L'investigation et le traitement de ces tumeurs sont discutés dans le chapitre des lymphomes. Le lymphome lymphoblastique à cellules T s'apparente à la leucémie lymphoblastique T aiguë et est traité comme telle.

---

### Autres tumeurs impliquant le médiastin antérieur

Un goitre peut présenter une extension médiastinale dans 1-15 % des cas. La majorité des cas sont faciles à identifier par l'extension extra-thoracique du goitre. En cas de doute, la scintigraphie thyroïdienne est diagnostique. La majorité de ces goîtres sont euthyroïdiens. La chirurgie est le traitement de choix en présence de symptômes locaux et afin de prévenir le risque de transformation maligne.

Environ 20 % des adénomes parathyroïdiens surviennent dans le médiastin. Il s'agit de petites lésions, généralement inférieures à 3 cm, plus facilement identifiées en IRM ou par scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$  ou au  $^{201}\text{Tl}$ . Le traitement est chirurgical.

## Tumeur mésenchymateuse

Prenant origine dans le tissu conjonctif (mésodermique) ou neurogénique médiastinal, plusieurs lésions d'aspect kystique ou solide sont décrites. Environ 55 % sont malignes. Alors que les lésions mésodermiques impliquent davantage le médiastin moyen, les lésions neurogéniques se retrouvent principalement dans le médiastin postérieur, plus particulièrement dans la gouttière paravertébrale.

## Tumeur mésodermique

Les lésions kystiques proviennent en général d'une anomalie de développement embryonnaire au niveau du foregut. Les kystes entérogéniques (50-70 %) et bronchogéniques (7-15 %) sont les plus fréquents. Les kystes entérogéniques présentent un épithélium épidermoïde ou glandulaire et peuvent contenir des éléments gastriques ou pancréatiques. Une forme particulière est le kyste de duplication œsophagien. Les kystes bronchogéniques contiennent un épithélium pseudostratifié cilié avec présence de glandes bronchiques et de cartilage. Ces deux types de kystes sont en général difficiles à distinguer sur une base radiologique et sont habituellement asymptomatiques. Le traitement est chirurgical. La chirurgie thoracoscopique assistée par vidéo est favorisée lorsque cela est possible [38].

Des kystes péricardiques surviennent de façon congénitale suite à une anomalie de fusion des replis antérieurs du sac péricardique durant l'embryogenèse. Ils sont accompagnés de peu de symptômes et sont généralement découverts de façon fortuite dans la quatrième ou cinquième décennie. On les retrouve plus souvent à l'angle cardiophrénique droit (70 %) qu'à gauche (22 %) [8]. Lorsque requise par la présence de symptômes ou d'une incertitude diagnostique, l'exérèse chirurgicale est le traitement de choix.

Des tumeurs solides mésodermiques bénignes et malignes sont très rares et le plus souvent dérivées de structures adipeuses ou vasculaires (tableau V).

Les lésions adipeuses peuvent varier d'un excès de tissu adipeux, parfois localisé, de la présence de lipomes ou de liposarcomes [39]. L'aspect graisseux est bien identifiable en tomographie axiale par sa densité caractéristique mais le degré de malignité ne peut être suspecté que par l'envahissement des structures avoisinantes.

Les tumeurs vasculaires les plus fréquemment rapportées incluent, quoique rares, l'hémangiome et l'angiosarcome. Le diagnostic de ces lésions est généralement suspecté par tomographie ou par IRM. De façon particulière à ce type de tumeur, l'embolisation préopératoire peut être considérée avant une tentative de résection chirurgicale [40].

**Tableau V** – Tumeurs mésenchymateuses du médiastin.

| Tissu d'origine             | Bénin                             | Malin                      |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Vaisseau lymphatique        | Lymphangiome                      |                            |
|                             | Lymphangiomatose                  |                            |
|                             | Lymphangiomyome                   |                            |
|                             | Lymphangiomyomatose               |                            |
| Vaisseau sanguin            | Hémangiome                        | Angiosarcome               |
|                             | Hémangiomatose                    |                            |
|                             | Hémangioendothéliome              |                            |
|                             | Hémangioendothéliome épithélioïde |                            |
| Péricyte                    | Hémangiopéricytome                |                            |
| Lésions fibrohistiocytaires | Fibrome                           | Fibrosarcome               |
|                             | Fibromatose                       | Histiocytome fibreux malin |
| Adipeux                     | Lipome                            | Liposarcome                |
|                             | Lipomatose                        |                            |
|                             | Lipoblastome                      |                            |
|                             | Lipoblastomatose                  |                            |
| Musculaire                  | Rhabdomyome                       | Rhabdomyosarcome           |
|                             | Leiomyome                         | Leiomyosarcome             |
| Squelettique                | Chondrome                         | Sarcome ostéogénique       |
|                             |                                   | Chondrosarcome             |
|                             |                                   | Sarcome synovial           |
| Pluripotentiel              | Mésenchymome bénin                | Mésenchymome malin         |

Adapté de Marchevsky [45].

### Tumeur neurogénique

Les tumeurs neurogéniques surviennent surtout dans le médiastin postérieur, originant généralement des gaines nerveuses, des ganglions autonomiques ou du réseau paraganglionnaire. L'histologie varie en fonction de l'âge. Alors que la majorité des tumeurs de l'enfant de moins de 2 ans sont malignes (neuroblastomes), les enfants plus âgés (ganglioneuromes) et les adultes (neurilemmomes) présentent davantage de lésions bénignes. Lorsqu'elles se présentent au niveau paravertébral et s'étendent au travers du foramen vertébral en intraspinal, elles ont un aspect morphologique caractéristique en forme de sablier ou d'haltère (*dumbbell tumor*). Rarement, elles peuvent être l'origine d'une sécrétion tumorale de catécholamines ou de VIP (*vasoactive intestinal peptide*).

Les tumeurs des gaines nerveuses (neurilemmomes et neurofibromes) sont généralement bénignes et surviennent le plus souvent dans la deuxième et troisième décennies. Quoique les neurofibromes soient bien connus pour leur association avec la neurofibromatose de von Recklinghausen, on les retrouve en général de façon isolée. La chirurgie est généralement curative. Pour les tumeurs à composante intraspinal, une approche antérieure et postérieure par combinaison

de thoracotomie et de laminectomie est requise [41]. En présence d'une transformation maligne d'un neurofibrome (neurofibrosarcome), le degré d'envahissement local est grand, la récurrence postopératoire est fréquente et la réponse à la chimiothérapie et la radiothérapie est généralement absente.

Les ganglioneuromes sont les tumeurs médiastinales les plus fréquentes des enfants de plus de 5 ans. Ces tumeurs peuvent occasionnellement sécréter du VIP et occasionner de la diarrhée. Le traitement chirurgical est généralement curatif. En revanche, les neuroblastomes sont des tumeurs malignes à haut potentiel de métastase et 20 % originent du médiastin. On les retrouve généralement avant l'âge de 5 ans et de façon prédominante chez les garçons. Une des particularités de ces tumeurs est la possibilité de différenciation spontanée et d'involution d'un neuroblastome survenant chez les nouveau-nés. La majorité des enfants sont symptomatiques soit des lésions locales pouvant envahir le canal médullaire, soit des métastases, soit de l'activité hormonale *via* la sécrétion de catécholamines ou de VIP, soit par un tableau neurologique auto-immun comme une ataxie cérébelleuse ou un tableau d'opsoclonus. Les neuroblastomes localisés (stades 1 et 2) sont traités de façon chirurgicale avec radiothérapie postopératoire. La chimiothérapie est ajoutée lorsqu'il y a résection incomplète ou atteinte ganglionnaire locale. Les neuroblastomes avancés (stades 3 et 4) sont traités par approche multimodale, incluant le plus souvent chimiothérapie et radiothérapie. La résection du site primaire est parfois considérée lorsqu'il s'agit du seul site de maladie résiduelle après le traitement systémique [42]. Les ganglioneuroblastomes sont des tumeurs intermédiaires entre l'aspect bénin du ganglioneurome et le potentiel malin du neuroblastome. Le pronostic varie en fonction de l'importance de la population de neuroblastes. La résection est requise en présence d'une maladie localisée et la radiothérapie ou la chimiothérapie adjuvante est à considérer pour des lésions à haut risque.

Les paragangliomes sont considérés comme des phéochromocytomes extrasurrénaux mais seulement 2 % de ce type de tumeur surviennent au niveau du médiastin. Contrairement aux phéochromocytomes surrénaliens, les paragangliomes médiastinaux sécrètent rarement de l'épinéphrine mais peuvent sécréter de la norépinéphrine. Les chemodectomes sont une variante parasymphatique du paragangliome survenant près des nerfs ou artères de l'arche branchiale embryonnaire, soit au niveau du cou ou plus rarement proximale au niveau de l'aorte. Ils sont non sécrétants. Le traitement de ces lésions doit être précédé d'un dosage des catécholamines sériques, de l'acide vanillylmandélique (AVM) et des méthanéphrines urinaires ainsi que d'une scintigraphie au MIBG pour mieux apprécier le degré d'extension et la présence de métastase. La chirurgie est le traitement de choix après une préparation préalable avec  $\alpha$ - et  $\beta$ -bloqueurs afin d'éviter des crises hypertensives et tachyarythmiques peropératoires. Un traitement radioactif à base de  $^{131}\text{I}$ -MIBG est à considérer en présence de tumeurs non résecables qui captent à l'imagerie par le MIBG [43].

## Conclusion

Les tumeurs du médiastin se classifient selon leur localisation dans les compartiments antérieur, moyen et postérieur.

Le thymome est la tumeur la plus fréquente du médiastin antérieur et bien que son évolution soit souvent indolente, il doit être traité et considéré comme une néoplasie maligne.

Le traitement du thymome et du carcinome thymique varie selon le stade radiologique, la possibilité de résection complète et l'évaluation pathologique du spécimen opératoire.

Les néoplasies hématologiques et les tumeurs germinales peuvent se présenter uniquement dans le médiastin. Le bilan à distance et le bilan sanguin, incluant l'analyse de la LDH, du  $\beta$ -hCG et de l' $\alpha$ -FP, sont donc utiles dans l'évaluation des masses médiastinales.

## Références

1. Gray H (1918) *Anatomy of the Human Body* > XI. Splanchnology > 1d. The Mediastinum. Retrieved 02/21, 2010, from <http://www.bartleby.com/107/239.html>
2. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (2004) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press
3. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T (1981) Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48: 2485-92
4. Girard N, Mornex F, Van Houtte P *et al.* (2009) Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 4: 119-26
5. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C *et al.* (1996) Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 376-84
6. Pass HI, Carbone DP, Minna JD *et al.* (2005) *Lung Cancer. Principles and Practice*. 3rd ed: Lippincott Williams & Wilkins
7. Matsumoto K, Ashizawa K, Tagawa T, Nagayasu T (2007) Chest wall implantation of thymic cancer after computed tomography-guided core needle biopsy. *Eur J Cardiothorac Surg* 32: 171-3
8. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI (2005) Tumors of the mediastinum. *Chest* 128: 2893-909
9. Rajan A, Giaccone G (2008) Treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 9: 277-87
10. Falkson CB, Bezjak A, Darling G *et al.* (2009) The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 4: 911-9
11. Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S, Fischer S (2009) Thymomas: review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg* 87: 1973-80
12. Venuta F, Anile M, Diso D *et al.* (2010) Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 13-25

13. Masaoka A, Nagaoka Y et Kotake Y (1975) Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70: 747-54
14. Venuta F, Anile M, Diso D *et al.* (2010) Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 13-25
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Thymic Malignancies V.2.2009. Retrieved 01/04, 2010, from [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thymic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thymic.pdf)
16. Davenport E et Malthaner RA (2008) The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 86: 673-84
17. Ogawa K, Uno T, Toita T *et al.* (2002) Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 94: 1405-13
18. Chen G, Marx A, Wen-Hu C *et al.* (2002) New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 95: 420-9
19. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ *et al.* (2010) Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 440-5
20. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y *et al.* (2009) Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 115: 5413-20
21. Rena O, Papalia E, Oliaro A *et al.* (2007) Does adjuvant radiation therapy improve disease-free survival in completely resected Masaoka stage II thymoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 31: 109-13
22. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97: 934-59
23. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF, Jr. *et al.* (1998) Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 170: 1369-73
24. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC *et al.* (2007) The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. *Chest* 131: 255-60
25. Yellin A, Zwas ST, Rozenman J *et al.* (2005) Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J* 7: 712-6
26. Wirth LJ, Carter MR, Janne PA et Johnson BE (2004) Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 44: 213-20
27. Yao JC, Phan A, Hoff PM *et al.* (2008) Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 26: 1316-23
28. Yao JC, Phan AT, Chang DZ *et al.* (2008) Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 26: 4311-8
29. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ *et al.* (2008) Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 26: 3403-10

30. Gabriel M, Andergassen U, Putzer D *et al.* (2010) Individualized peptide-related-radiionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 54: 92-9
31. Suster S et Rosai J (1991) Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 15: 388-98
32. Suzuki H, Koh E, Hoshino I *et al.* (2010) Mediastinal teratoma complicated with acute mediastinitis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 58: 105-8
33. Becherer A, De Santis M, Karanikas G *et al.* (2005) FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* 54: 284-8
34. Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT *et al.* (2008) A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* 85: 371-8
35. Kesler KA et Einhorn LH (2009) Multimodality treatment of germ cell tumors of the mediastinum. *Thorac Surg Clin* 19: 63-9
36. Krege S, Beyer J, Souchon R *et al.* (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 53: 478-96
37. Krege S, Beyer J, Souchon R *et al.* (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 53: 497-513
38. De Giacomo T, Diso D, Anile M *et al.* (2009) Thoracoscopic resection of mediastinal bronchogenic cysts in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 36: 357-9
39. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N *et al.* (2008) Surgical resection of primary liposarcoma of the anterior mediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 14: 38-41
40. Cohen AJ, Sbaschnig RJ, Hochholzer L *et al.* (1987) Mediastinal hemangiomas. *Ann Thorac Surg* 43: 656-9
41. Shadmehr MB, Gaissert HA, Wain JC *et al.* (2003) The surgical approach to "dumbbell tumors" of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 76: 1650-4
42. Park JR, Eggert A et Caron H (2008) Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 55: 97-120
43. Young WF, Jr (2006) Paragangliomas: clinical overview. *Ann N Y Acad Sci* 1073: 21-9
44. Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH (2009) *General Thoracic Surgery*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
45. Marchevsky AM (1992) *Surgical Pathology of the Mediastinum*. 2nd ed. New York: Raven Press

Les tumeurs du thymus sont des tumeurs épithéliales malignes rares, dont l'incidence est estimée à 0,15/100 000 individus [1]. Ces tumeurs représentent près de 20 % des tumeurs du médiastin. Leur prise en charge a fait l'objet d'études descriptives de large effectif et d'essais prospectifs [2], permettant l'établissement de recommandations thérapeutiques précises [4-7].

### Classification histopathologique et stadification

La classification histopathologique actuelle des tumeurs épithéliales thymiques a été développée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et repose sur l'aspect morphologique des cellules tumorales, sur la proportion relative du contingent lymphoïde associé, et sur la ressemblance du tissu tumoral avec les différentes zones anatomiques du thymus normal (tableau I) [8]. Les tumeurs neuro-endocrines du thymus ont été individualisées en 2004 ; leur prise en charge est similaire à celle des autres tumeurs neuro-endocrines. Les carcinomes thymiques primitifs sont exceptionnels, représentant moins de 1 % des tumeurs thymiques [9, 10] ; leurs spécificités seront présentées à la fin de ce chapitre.

**Tableau I** – Classification histopathologique des thymomes et carcinomes thymiques.

| Type                                                                                 | Caractéristiques histopathologiques                 | Invasivité                       | Survie sans récurrence (10 ans) |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------|
| A                                                                                    | Thymome à cellules fusiformes ou thymome médullaire | 10-40 %                          | 97 %                            |      |
| AB                                                                                   | Thymome mixte<br>Thymome cortical et médullaire     | 30-40 %                          | 95 %                            |      |
| B1                                                                                   | Du type B1 au type B3<br>– augmentation du rapport  | Thymome riche en lymphocytes     | 45-50 %                         | 90 % |
| B2                                                                                   | cellules épithéliales/lymphocytes                   | Thymome cortical                 | 65-70 %                         | 78 % |
| B3                                                                                   | – augmentation du degré d'atypie cellulaire         | Thymome avec atypies cellulaires | 85-90 %                         | 63 % |
| Carcinome thymique :<br>cellules carcinomateuses anaplasiques,<br>absence de capsule |                                                     | 90-95 %                          | 15 %                            |      |
| – de bas grade : basaloïde, épidermoïde,<br>muco-épidermoïde                         |                                                     |                                  |                                 |      |
| – de haut grade : adénocarcinome,<br>sarcomatoïde, lymphoépithélial                  |                                                     |                                  |                                 |      |

Les deux systèmes de stadification utilisés en Europe sont les classifications de Masaoka et du Groupe d'étude des tumeurs thymiques (GETT) (tableau II) [11, 12]. Ces deux systèmes sont basés sur le niveau d'invasion tumorale, qui, avec la complétion de la résection chirurgicale initiale, est le facteur pronostique le plus significatif sur la survie globale et la survie sans récurrence [11-14]. Contrairement à la classification de Masaoka, la classification du GETT prend justement en compte le résultat de la chirurgie initiale. La corrélation entre ces deux systèmes est supérieure à 85 % [15]. Le degré d'invasion est parfois difficile à évaluer, et requiert une discussion entre chirurgiens et anatomopathologistes, permettant d'établir le stade tumoral.

**Tableau II** – Stadification des thymomes.

| Classification de Masaoka |                                                                           | Classification du GETT |                                                                                                                              | Survie globale |          |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|
| Stade                     | Description                                                               | Stade                  | Description                                                                                                                  | à 5 ans        | à 10 ans |
| I                         | Tumeur encapsulée sans envahissement de la capsule                        | IA                     | Tumeur encapsulée complètement réséquée                                                                                      | 90-100 %       | 85-95 %  |
| IIA                       | Envahissement capsulaire                                                  | IB                     | Tumeur encapsulée complètement réséquée, suspicion peropératoire d'adhérences médiastinales ou d'un envahissement capsulaire | 75-90 %        | 70-85 %  |
| IIB                       | Envahissement macroscopique de la graisse et/ou de la plèvre médiastinale | II                     | Tumeur invasive, résection complète                                                                                          |                |          |
| III                       | Atteinte des organes du voisinage (péricarde, gros vaisseaux, poumon)     | IIIA                   | Tumeur invasive, résection incomplète                                                                                        |                |          |
| IVA                       | Dissémination pleurale et/ou péricardique                                 | IIIB                   | Tumeur invasive, biopsie                                                                                                     | 50-70 %        | 25-60 %  |
| IVB                       | Dissémination lymphatique et/ou hématogène (métastases)                   | IVA                    | Adénopathie sus-claviculaire et/ou greffes pleurales                                                                         |                |          |
|                           |                                                                           | IVB                    | Métastases systémiques                                                                                                       | 30-40 %        | 0-15 %   |

Au total, les thymomes « invasifs », correspondant aux tumeurs de stade II à IV, représentent 35 % à 45 % des tumeurs thymiques. Dans la majorité des cas, la tumeur envahit les organes de voisinage (poumon, plèvre ou péricarde), essentiellement par extension de contiguïté.

---

## Aspects cliniques

Les tumeurs thymiques surviennent plus fréquemment entre 40 et 50 ans, avec une légère prédominance masculine [16, 17]. Elles sont asymptomatiques dans 30 % à 50 % des cas. Des symptômes locorégionaux, liés à la compression tumorale, sont retrouvés chez 20 % des patients [18]. Les signes généraux sont plus rares (moins de 10 % des patients), et plus fréquents en cas de carcinome thymique [9].

Un syndrome paranéoplasique est révélateur dans plus de 20 % des cas [18]. Ces syndromes « para-thymiques » sont à la fois liés à une dérégulation de la différenciation des lymphocytes T par les thymocytes tumoraux, et à l'expression aberrante d'antigènes par la tumeur [19]. Le syndrome para-thymique le plus fréquent est la myasthénie, maladie auto-immune liée au développement d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine. Une myasthénie est retrouvée dans près d'un tiers des cas de thymomes, mais seuls 10-15 % des patients porteurs d'une myasthénie ont un thymome, dont le diagnostic différentiel avec une simple hyperplasie thymique, fréquente dans ce contexte, requiert parfois une biopsie chirurgicale [20]. Plus de 25 syndromes para-thymiques ont été décrits, les plus fréquents après la myasthénie étant l'érythroblastopénie (10 % des cas) et l'hypogammaglobulinémie (5-10 % des cas).

---

## Bilan d'extension paraclinique

Le diagnostic de tumeur thymique est posé aisément face à une masse médiastinale antérieure associée à un syndrome para-thymique. Les thymomes s'étendent habituellement de façon asymétrique dans le médiastin, se développant à partir d'un seul lobe thymique. Leur taille est habituellement comprise entre 5 et 10 cm [21], avec un aspect homogène et des bords nets, délimités par une capsule fibreuse. Des calcifications ou des remaniements nécrotico-hémorragiques sont observés dans 20 % des cas, et sont des signes de tumeur invasive [22].

La tomodensitométrie thoracique permet le diagnostic, et montre également l'invasion éventuelle de la graisse péri-thymique ou des structures médiastinales [21]. La présence d'une paralysie phrénique doit être recherchée. Les tumeurs thymiques progressent essentiellement de façon locorégionale, avec des greffes pleurales (*droplets*) ou péricardiques, notamment lors de la récurrence après chirurgie. Les épanchements pleuraux sont rares [23, 24]. Le rôle de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a considérablement diminué avec l'optimisation de la tomodensitométrie. La principale difficulté est l'absence de caractéristiques spécifiques en IRM : les tumeurs thymiques ont un signal identique à celui du muscle en séquences T1, et proche de celui de la graisse en séquence T2 [16], ce qui peut conduire à une surestimation de la taille tumorale. Le seul avantage de l'IRM est la possibilité d'obtenir des reconstructions sagittales et coronales en préopératoire, et de différencier thymomes et hyperplasie thymique.

La tomographie par émission de positons pourrait être utile dans la stratégie diagnostique des tumeurs thymiques, la Standard Uptake Value maximale (SUVmax) étant significativement plus élevée en cas de carcinome thymique. En revanche, la SUVmax des hyperplasies thymiques et des thymomes n'apparaît pas comme étant significativement différente [25].

---

## Diagnostic

Le diagnostic histopathologique définitif (ainsi que la stadification) des tumeurs thymiques est obtenu lors de l'exploration chirurgicale initiale. Les ponctions cytologiques ou les microbiopsies ne doivent être réalisées qu'en cas de tumeur manifestement inopérable ou métastatique, ou lorsque le diagnostic différentiel avec un lymphome ou une tumeur germinale (avec recherche de marqueurs spécifiques), pour lesquels la chirurgie n'est pas le traitement initial, se discute. Le risque de dissémination tumorale pleurale lors des ponctions transpariétales apparaît comme étant négligeable.

---

## Modalités thérapeutiques

### Chirurgie

La prise en charge chirurgicale des tumeurs thymiques nécessite une sternotomie médiane, permettant une exploration complète du médiastin et des cavités pleurales, l'évaluation de l'importance de l'envahissement de la capsule, de la graisse péri-thymique et des structures médiastinales adjacentes, et la recherche d'implants tumoraux pleuro-péricardiques, notamment au niveau des culs-de-sac costo-diaphragmatiques [15, 26].

L'importance de la résection dépend directement de l'importance du niveau d'invasion tumorale. Si les tumeurs de stade I-II ne requièrent qu'une thymectomie totale emportant la graisse péri-thymique, les tumeurs de stade III et IV nécessitent une résection en bloc de la tumeur et des structures adjacentes envahies (plèvre, péricarde, gros vaisseaux). La préservation des nerfs phréniques est particulièrement cruciale chez les patients atteints de myasthénie généralisée, du fait du risque d'insuffisance respiratoire notamment postopératoire. Le positionnement de clips chirurgicaux permet le ciblage d'une surdose de radiothérapie adjuvante [26]. En cas d'atteinte parenchymateuse pulmonaire (10 % des cas), les résections atypiques sont préférées aux lobectomies ou pneumonectomies [27]. L'examen extemporané des marges de résection doit être méticuleux. Dans les séries récentes, la mortalité opératoire ne dépasse pas 3 % [1, 10, 28]. La résection complète dépend du stade de la maladie, et est d'environ 100 % pour les stades I et II, 85 % pour les stades III et 42 % pour les stades IV [29]. En cas de tumeur de stade III-IV, la chirurgie de réduction tumorale améliore d'environ 30 % la survie à cinq ans, même lorsqu'elle est associée à une prise en charge multimodale. Les taux de récurrence dépendent du stade : 1 % pour les stades I, 4 % pour les stades II,

30 % pour les stades III, et 35 % pour les stades IV [10]. En cas de greffe pleurale, certains ont proposé l'association d'une pleuro-pneumonectomie avec une chimiothérapie hyperthermique peropératoire [30].

## Radiothérapie

Les principes de la radiothérapie des tumeurs thymiques comportent l'utilisation des techniques tridimensionnelles de planification et de délivrance de dose, la prise en compte dans le volume cible de la totalité de la loge thymique, incluant la tumeur et ses extensions médiastinales, et une dose totale comprise entre 40 et 60 Gy en fractionnement standard [25, 31] : la dose médiane après chirurgie complète est typiquement de 50 Gy, alors qu'en cas de résection incomplète, la dose recommandée est d'au moins 60 Gy, avec un surdosage sur les lésions résiduelles. L'intérêt de l'irradiation prophylactique des aires sus-claviculaires n'a pas été démontré.

## Chimiothérapie

Plusieurs études prospectives ont évalué la faisabilité et l'efficacité de protocoles spécifiques de chimiothérapie dans le traitement des tumeurs thymiques (tableau III) [25, 33-38]. Les protocoles de mono-chimiothérapie (cisplatine [33] ou ifosfamide [34]) n'ont en fait jamais été comparés directement aux protocoles de poly-chimiothérapie : cisplatine et étoposide (PE ; 35) ; cisplatine, adriamycine, cyclophosphamide (CAP ; [36]) ; cisplatine, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine (ADOC ; [37]) ; étoposide, ifosfamide, cisplatine (VIP ; [38]). Les taux de réponse, compris entre 32 % et 92 %, sont supérieurs en cas d'utilisation néoadjuvante par rapport aux cas de tumeur métastatique [39-41]. Les deux protocoles les plus utilisés sont le CAP et le VIP (surtout dans les types B3 et C) [39]. La place des bolus de corticoïdes, qui agissent essentiellement sur la composante non tumorale lymphoïde, est discutée en cas de pathologie auto-immune associée.

## Indications thérapeutiques

La chirurgie exclusive est le traitement de référence des thymomes [10, 26]. En l'absence d'invasion capsulaire (stade IA du GETT), le risque de récurrence à cinq ans est inférieur à 1 %, et aucun traitement adjuvant n'est donc recommandé [10, 42]. Les récurrences peuvent cependant être tardives (jusqu'à quinze ans après la chirurgie initiale), ce qui justifie une surveillance oncologique prolongée.

Pour les thymomes de stade II-III (dans la classification de Masaoka) résectables, l'indication de radiothérapie adjuvante se discute en fonction du résultat chirurgical initial : en cas de résection complète (stades IB et II du GETT), la radiothérapie n'est plus systématique [4, 43, 44]. Les facteurs pouvant être pris en compte pour la recommander pourraient inclure l'évaluation per- et postopératoire des adhérences et de l'invasion tumorale, l'importance des marges de résection (recoupe complètement saine ou inférieure à 1 mm), l'envahissement des

gros vaisseaux, et peut-être le sous-type histologique (A *versus* B3) [31]. En cas de résection incomplète (stades IIIA du GETT), l'irradiation adjuvante à la dose totale de 60-65 Gy est systématique, permettant l'obtention d'un contrôle local dans 80 % des cas, cependant sans effet démontré sur la survie [13, 43].

En cas de tumeur non résécable (stade IIIB-IVA du GETT), la séquence thérapeutique recommandée comporte une chimiothérapie d'induction (VIP ou CAP), suivie, en fonction de la réponse tumorale obtenue après trois à quatre cures, soit d'une chirurgie avec radiothérapie adjuvante, soit d'une irradiation séquentielle à la dose de 65 Gy [45-48]. Les résultats de la chimio-radiothérapie séquentielle à base de CAP se comparent favorablement à ceux de la résection incomplète : taux de réponse de 70 %, survie à cinq ans de 55 % [49]. En cas de tumeur de stade IVB, la chimiothérapie exclusive est le traitement de choix ; la chirurgie des masses résiduelles peut être envisagée en cas réponse tumorale majeure [45, 47].

Le traitement des tumeurs thymiques peut entraîner, de manière inconstante (à la différence des syndromes paranéoplasiques), une amélioration des syndromes para-thymiques ; ainsi, en cas de myasthénie, une amélioration de la symptomatologie neurologique est observée dans 50-60 % des cas, avec une rémission complète dans 8 % à 30 % des cas [20, 28].

---

## Pronostic

Le facteur pronostic le plus significatif est le stade tumoral, reflet du degré d'invasion et de la taille de la tumeur, et témoin de la possibilité d'une résection chirurgicale complète [2, 12]. La classification histopathologique de l'OMS a également une valeur pronostique, de par sa corrélation au stade : 80 % à 90 % des thymomes de type A et B1 sont de stade I-II, alors que 50 % à 60 % des thymomes de type B2 et 60 % à 80 % des thymomes B3 sont de stade III-IV. Ainsi, la survie à dix ans est de près de 100 % pour les thymomes de type A et AB, de 90 % pour les thymomes de type B1, de 78 % pour les thymomes de type B2, et de 63 % pour les thymomes de type B3. L'existence d'une myasthénie associée est un facteur pronostique favorable, permettant un diagnostic précoce de la tumeur. L'évolution des thymomes est locorégionale, avec essentiellement des rechutes à type de masses pleurales ; les métastases à distance sont exceptionnelles. Le pronostic est parfois plus lié à la maladie auto-immune qu'à la progression tumorale, ces deux facteurs pouvant être par ailleurs indépendants.

---

## Spécificités des carcinomes thymiques

Les carcinomes thymiques correspondent à des tumeurs purement épithéliales, composées de cellules épithéliales invasives [8]. La classification de l'OMS distingue carcinomes de haut grade (adénocarcinome, sarcomatoïde, lympho-épithélial) et carcinomes de bas grade (basaloïde, épidermoïde, muco-épidermoïde), en fonction du pronostic, sur des données cependant anciennes et issues de cohortes de très faible effectif [8, 9]. En outre, ces tumeurs doivent être distinguées des

métastases thymiques de tumeurs primitives extra-thymiques, en premier lieu pulmonaires, qui représentent la cause la plus fréquente de carcinome du médiastin antérieur.

Contrairement aux thymomes, les carcinomes thymiques sont dans la majorité des cas d'emblée invasifs, avec une extension aux structures médiastinales adjacentes dans 80 % des cas au diagnostic [9]. Compte tenu de la nature purement épithéliale de ces tumeurs, les syndromes para-thymiques sont exceptionnels. À l'imagerie, la tumeur est hétérogène, avec des remaniements nécrotico-hémorragiques dans plus de 70 % des cas [21, 22]. Les carcinomes thymiques sont souvent stadifiés à l'aide de la classification de Masaoka, bien que celle-ci ne reflète qu'incomplètement leur potentiel métastatique élevé.

Le traitement optimal des carcinomes thymiques n'est pas défini, mais compte tenu de l'agressivité de ces tumeurs, la plupart des séries rapportent une prise en charge multimodale incluant chimiothérapie néoadjuvante, chirurgie (possible dans moins d'un tiers des cas), et chimio-radiothérapie adjuvante [50]. Pour les carcinomes de haut grade, les taux de réponse au protocole VIP sont cependant de près de 25 % [9, 10, 38]. La recherche de mutations activatrices de *KIT* pourrait être proposée de façon systématique, ces mutations prédictives de l'efficacité d'inhibiteurs spécifiques comme l'imatinib étant retrouvées dans 7 % des cas [51]. Les récurrences locales et systémiques sont constantes, avec une survie globale inférieure à 10 % à cinq ans.

**Tableau III** – Protocoles de chimiothérapie pour les thymomes, évalués dans des études prospectives.

| Protocole                  | Agents cytotoxiques | Doses                                      | Taux de réponse | Référence |
|----------------------------|---------------------|--------------------------------------------|-----------------|-----------|
| <i>Mono-chimiothérapie</i> |                     |                                            |                 |           |
|                            | Cisplatine          | 50 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines           | 10-62 %         | [33]      |
|                            | Ifosfamide          | 1,5 g/m <sup>2</sup> × 5 jours/3 semaines  | 46-54 %         | [34]      |
| <i>Poly-chimiothérapie</i> |                     |                                            |                 |           |
| PE                         | Cisplatine          | 60 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines           | 56-60 %         | [35]      |
|                            | Etoposide           | 120 mg/m <sup>2</sup> × 3 jours/3 semaines |                 |           |
| CAP                        | Cisplatine          | 50 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines           | 51 %            | [36]      |
|                            | Adriamycine         | 50 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines           |                 |           |
|                            | Cyclophosphamide    | 500 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines          |                 |           |
| ADOC                       | Adriamycine         | 40 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines           | 85-92 %         | [37]      |
|                            | Cisplatine          | 50 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines           |                 |           |
|                            | Vincristine         | 700 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines          |                 |           |
|                            | Cyclophosphamide    | 0,6 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines          |                 |           |
| VIP                        | Étoposide           | 75 mg/m <sup>2</sup> × 4 jours/3 semaines  | 32 %            | [38]      |
|                            | Ifosfamide          | 1,2 g/m <sup>2</sup> × 4 jours/3 semaines  |                 |           |
|                            | Cisplatine          | 20 mg/m <sup>2</sup> × 4 jours/3 semaines  |                 |           |

## Références

1. de Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M *et al.* (2008) Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer* 44:123-30
2. Girard N, Mornex F, Van Houtte P *et al.* (2009) Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 4:119-26
3. Falkson CB, Bezjak A, Darling G *et al.* (2009) The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 4: 911-9
4. Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S, Fischer S (2009) Thymomas: review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg* 87: 1973-80
5. Kong FM, Lu JJ (2008) Thymoma In: Brady LW, Lu JJ, Heilmann HP *et al.* *Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p 159-70
6. Ruffié P, Gory-Delabaere G, Fervers B *et al.* (1999) Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs épithéliales du thymus. *Bull Cancer* 86: 365-84
7. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
8. Travis WB, Brambilla A, Muller-Hermelinck HK, Harris CC (2004) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC Press
9. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J *et al.* (2004) Thymic carcinoma : state of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 654-64
10. Kondo K, Monden Y (2003) Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 76: 878-84
11. Bretel JJ (1989) Staging and preliminary results of the Thymic Tumour Study Group. In: Sarrazin, Vrousos, Vincent (eds.) 7th cancer research workshop. Kargel, Basel (Swiss)
12. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T (1981) Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48: 2485-92
13. Mornex F, Resbeut M, Richaud P *et al.* (1995) Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:651-9
14. Murakawa T, Nakajima J, Kohno T *et al.* (2000) Results from surgical treatment for thymoma. 43 years of experience. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 48: 89-95
15. Cowen D, Richaud P, Mornex F *et al.* (1995) Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol* 34: 9-16
16. Verley JM, Hollmann KH (1985) Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 55: 1074-86
17. Engels EA, Pfeiffer RM (2003) Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 105: 546-51

18. López-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E *et al.* (2003) Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 76: 1643-9
19. Ströbel P, Helmreich M, Menioudakis G *et al.* (2002) Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas. *Blood* 100: 159-66
20. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H *et al.* (1996) Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 62: 853-9
21. Maher MM, Shepard JA (2005) Imaging of thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 17: 12-9
22. Jeong YJ, Lee KS, Kim J *et al.* (2004) Does CT of thymic epithelial tumors enable us to differentiate histologic subtypes and predict prognosis? *AJR Am J Roentgenol* 183: 283-9
23. Verstandig AG, Epstein DM, Miller WT *et al.* (1992) Thymoma--report of 71 cases and a review. *Crit Rev Diagn Imaging* 33: 201-30
24. Wright C (2008) Management of thymomas. *Critic Rev Oncol Hematol* 65: 109-20
25. Kumar A, Regmi SK, Dutta R *et al.* (2009) Characterization of thymic masses using (18)F-FDG PET-CT. *Ann Nucl Med* 23: 569-77
26. Venuta F, Anile M, Diso D *et al.* (2010) Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 37: 13-25
27. Regnard JF, Zinzindohoue F, Magdeleinat P *et al.* (1997) Results of re-resection for recurrent thymomas. *Ann Thorac Surg* 64: 1593-8
28. de Perrot M, Liu J, Bril V *et al.* (2002) Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 74: 1658-62 24
29. Davenport E, Malthaner R (2008) The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 86: 673-84
30. Refaely Y, Simansky DA, Paley M *et al.* (2001) Resection and perfusion thermochemotherapy: a new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. *Ann Thorac Surg* 72: 366-70
31. Girard N, Mornex F (2011) The role of radiotherapy in the management of thymic tumors. *Thorac Surg Clin* 21: 99-105
32. Uematsu M, Yoshida H, Kondo M *et al.* (1996) Entire hemithorax irradiation following complete resection in patients with stage II-III invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35: 357-60
33. Bonomi PD, Finkelstein D, Aisner S, Ettinger D (1993) EST 2582 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma. *Am J Clin Oncol* 16: 342-5
34. Highley MS, Underhill CR, Parnis FX *et al.* (1999) Treatment of invasive thymoma with single-agent ifosfamide. *J Clin Oncol* 17: 2737-44
35. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A *et al.* (1996) Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14: 814-20

36. Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC *et al.* (1994) Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 12: 1164-8
37. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C *et al.* (1990) Chemotherapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 8: 1419-23
38. Loehrer PJ Sr, Jirutek M, Aisner S *et al.* (2001) Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer* 91: 2010-5
39. Giaccone G, Wilmink H, Paul MA, van der Valk P (2006) Systemic treatment of malignant thymoma: a decade experience at a single institution. *Am J Clin Oncol* 29: 336-44
40. Lucchi M, Melfi F, Dini P *et al.* (2006) Neoadjuvant chemotherapy for stage III and IVA thymomas: a single-institution experience with a long follow-up. *J Thorac Oncol* 1: 308-13
41. Shin DM, Walsh GL, Komaki R *et al.* (1998) A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 129: 100-4
42. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI *et al.* (2003) Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 76: 1635-41
43. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ *et al.* (2010) Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 440-5
44. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ *et al.* (2009) Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 87: 1641-7
45. Macchiarini P, Chella A, Ducci F *et al.* (1991) Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 68: 706-13
46. Oshita F, Kasai T, Kurata T *et al.* (1995) Intensive chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide and granulocyte colony-stimulating factor for advanced thymoma or thymic cancer: preliminary results. *Jpn J Clin Oncol* 25: 208-12
47. Rea F, Sartori F, Loy M *et al.* (1993) Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 543-9
48. Venuta F, Rendina EA, Longo F *et al.* (2003) Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 76: 1866-72
49. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K *et al.* (1997) Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 15: 3093-9
50. Hsu HC, Huang EY, Wang CJ *et al.* (2002) Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 801-5
51. Girard N, Shen R, Guo T *et al.* (2009) Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res* 15: 6790-9

**Partie VI**  
-  
**Tumeurs digestives**

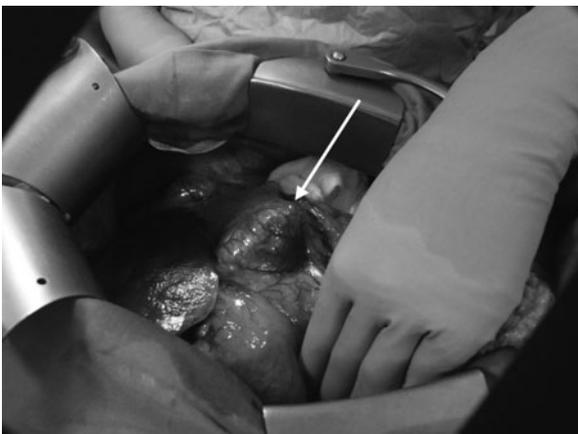


Les tumeurs stromales gastro-intestinales (*Gastrointestinal Stromal Tumors* ou GIST en anglais) sont des tumeurs malignes rares du tube digestif. Leur origine présumée est la cellule de Cajal qui assure la contraction autonome du tube digestif. Les GIST sont rattachées au groupe des sarcomes des tissus mous, dont elles constituent environ 20 % [1]. Ces tumeurs constituent un modèle d'application des connaissances de la biologie des cancers à la pratique clinique.

## Épidémiologie et caractéristiques cliniques

L'incidence des GIST est estimée à environ 10-15 par million par an dans les pays occidentaux [1-4]. Aucun facteur de risque exogène n'a à ce jour été identifié. Les GIST peuvent s'intégrer dans des syndromes génétiques qui restent rares, tels que la neurofibromatose de type 1 (de von Recklinghausen), le syndrome de Carney-Stratakis (très rare) ou la triade de Carney (très rare aussi). Enfin il existe des formes familiales qui résultent d'une mutation germinale de *KIT* ou de *PDGFRA* : une vingtaine de familles ont à ce jour été décrites dans le monde.

Il n'y a pas de prédisposition de sexe clairement établie bien que certaines séries rapportent une légère prédominance masculine. L'âge médian au diagnostic se situe autour de 60 ans, mais ces tumeurs affectent tous les âges, y compris pédiatrique [5-7]. Les GIST peuvent se développer n'importe où le long du tube digestif, mais leurs localisations primitives les plus fréquentes sont l'estomac (environ 60 % des cas) (fig. 1) et l'intestin grêle (25 %). Environ 10 % des GIST sont à point



**Fig. 1** – GIST gastrique (flèche). Notez la nature exophytique de la tumeur.

de départ colique ou rectal. Enfin certaines GIST se développent aux dépens du mésentère [4]. La diffusion de la maladie est essentiellement intra-abdominale, avec des métastases hépatiques et péritonéales. Les métastases ganglionnaires sont en règle rares (~5 %). Les métastases extra-abdominales (pulmonaires, osseuses) sont rares et d'apparition tardive dans l'histoire de la maladie, ces localisations doivent être explorées afin d'éliminer un autre primitif (pulmonaire notamment).

Les symptômes de présentation sont en général aspécifiques : douleurs abdominales, ballonnement, méléna, rectorragies, fatigue due à une anémie, symptômes obstructifs, etc. Le diagnostic peut par ailleurs être fait au cours d'un examen clinique de routine ou un examen paraclinique réalisé pour une autre raison.

## Anatomopathologie

Les GIST se présentent le plus souvent comme un nodule isolé mais peuvent parfois être multiples, notamment dans le cadre de syndrome de prédisposition tel que la neurofibromatose de type 1 ou des formes familiales. Les nodules sont en général charnus, mais peuvent présenter des zones de nécrose plus ou moins centrale.

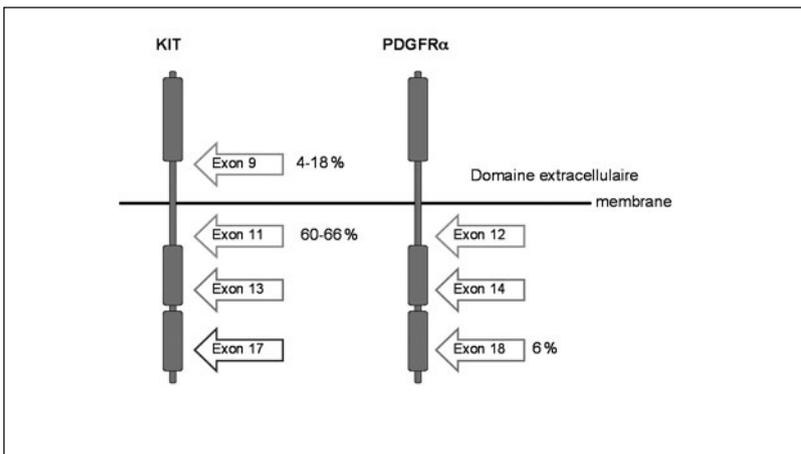
Les GIST partagent sur le plan anatomopathologique et immunohistochimique certaines caractéristiques des cellules interstitielles de Cajal qui assurent la motricité automatique du tube digestif. Elles peuvent être subdivisées en trois catégories en fonction de l'apparence des cellules : fusiforme, épithélioïde ou mixte. L'aspect peut néanmoins être variable et le diagnostic nécessite souvent le recours à l'immunohistochimie. Les GIST sont en règle positive pour *KIT* (CD117) (95 %) et CD34 (60-70 %). Le marqueur DOG1 semble lui aussi très spécifique, bien que son utilité en routine soit discutée, il peut apporter une information supplémentaire dans les cas négatifs pour *KIT*. Outre le diagnostic, l'examen anatomopathologique fournit dans les cas de maladie localisée une information pronostique basée sur la taille, l'index mitotique et la localisation tumorale (tableau I) [8-9].

**Tableau I** – Principaux facteurs pronostiques des GIST localisés.

| Facteur pronostique                 | Commentaire                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Taille tumorale                     | < 2, 2-5, 5-10 et > 10 cm                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Index mitotique                     | 0-5 mitose(s)/50 HPF vs plus de 5 mitoses                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Localisation de la tumeur primitive | Estomac > Grêle > Rectum                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Qualité de la résection             | R0 > R1 > R2                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Rupture tumorale                    | Rupture tumorale de mauvais pronostic, risque de récurrence péritonéale                                                                                                                                                                                                                       |
| Type de mutation                    | Délétion de <i>KIT</i> exon 11 péjoratif.<br>Substitutions et mutations ponctuelles de <i>KIT</i> exon 11 probablement favorables.<br>Mutation de PDGFRA probablement favorable.<br><i>KIT</i> exon 9 péjoratif dans certaines séries.<br>Absence de mutation favorable dans certaines séries |

## Biologie moléculaire

L'identification des GIST comme sous-type histologique remonte aux années 1980, mais ce n'est qu'en 1998, avec la découverte de mutations activatrice du gène *KIT*, que ces tumeurs sont apparues comme une entité nosologique à part [10]. Environ 80-85 % des cas présentent une mutation de *KIT*, dans la majorité des cas dans l'exon 11 (domaine juxta-membranaire intracellulaire, environ 65 %), plus rarement dans l'exon 9 (domaine juxta-membranaire extracellulaire, environ 20 %) et exceptionnellement des exons 13 et 17 (domaines kinase 1 et 2, moins de 1 % chacune) [11, 12]. Les 15-20 % de GIST sans mutation de *KIT* présentent dans un tiers des cas (5-7 % du total) une mutation du gène du *Platelet-Derived Growth Factor Receptor- $\alpha$*  (*PDGFR $\alpha$* ), *PDGFRA* qui code pour un RTK, lui aussi du groupe 3 [12, 13]. Les mutations de *KIT* et de *PDGFRA* sont mutuellement exclusives au moment du diagnostic. Les mutations de *PDGFRA* intéressent en général les exons 12 (domaine juxta-membranaire), 14 (domaine kinase 1) et 18 (domaine kinase 2), ces dernières étant les plus fréquentes [13] (fig. 2). Il est important de noter que ces chiffres de fréquence ont été obtenus sur des séries de patients ayant un GIST métastatique et que des données récentes semblent montrer que la fréquence des différents types de mutation est différente chez les patients ayant un GIST localisé (voir plus bas) [14]. Par ailleurs, la répartition des différents types de mutations n'est pas homogène au sein des différentes localisations : ainsi les mutations de l'exon 18 de *PDGFRA* ne sont retrouvées que dans les tumeurs gastriques, inversement les mutations de l'exon 9 de *KIT* se retrouvent presque exclusivement dans les tumeurs de l'intestin grêle [15, 20]. Les mutations de *KIT* et de *PDGFRA* sont par ailleurs des phénomènes précoces dans la tumorigenèse des GIST puisqu'on les retrouve dans la majorité des microGIST (GIST de moins de 1 cm découverte fortuitement) [19-21]. De plus leurs propriétés transformantes ont été démontrées [24-25] : la présence de ces mutations entraîne une activation constitutionnelle du récepteur tyrosine kinase indépendante de la présence du ligand, une anomalie de la localisation subcellulaire de la kinase, qui reste dans les compartiments intracellulaires golgiens à l'état hémizygote ou homozygote, expliquant ainsi l'immunohistochimie dot like, retrouvée dans certains GIST



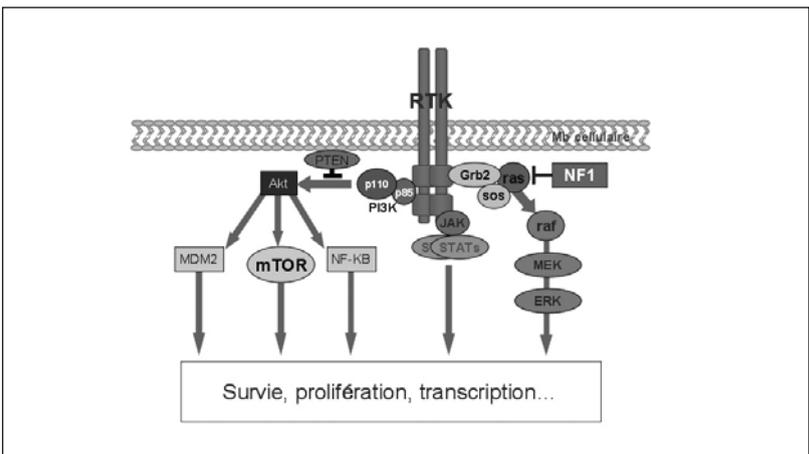
**Fig. 2 –** Fréquence respective des différentes mutations primaires de *KIT* et de *PDGFRA*.

[22, 23]. Ces mutations constituent la base rationnelle de l'utilisation de l'imatinib (IM) pour le traitement des GIST. En effet, ce dérivé de 2-phénylaminopyrimidine exerce une puissante activité inhibitrice sur la tyrosine kinase de Abl, Bcr-Abl, *KIT*, PDGFR $\alpha$  et  $\beta$  et FMS (récepteur du CSF) [24, 25]. Enfin des mutations de BRAF (V600E) ont été récemment identifiées dans des cas de GIST ne présentant pas de mutation de *KIT* ni de PDGFRA, cependant cet événement moléculaire semble très rare (0,5 % des cas) [26, 27] (fig. 3).

Bien que les mutations de *KIT* et de PDGFRA jouent un rôle central dans l'oncogenèse des GIST, ce ne sont pas les seuls événements dans la progression moléculaire. En effet, les études de cytogénétique ont montré la présence d'anomalies chromosomiques récurrentes, dont la signification sur le plan moléculaire reste pour l'instant inconnue. Les anomalies les plus fréquentes, et donc probablement les plus précoces, sont les pertes des chromosomes 14, 22 et 1p [28]. La progression cytogénétique est un continuum : le nombre d'anomalies cytogénétiques augmente avec le grade et les GIST de bas grade (*i.e.* de petite taille et de faible index mitotique) ont en général un caryotype normal. Enfin, même si les GIST de haut grade (taille supérieure à 5 cm et activité mitotique élevée) peuvent avoir plusieurs gains et perte chromosomique, leur caryotype reste beaucoup plus simple que celui d'autres tumeurs malignes cellules fusiformes, telles que les léiomyosarcomes [28].

La signalisation intracellulaire des RTK active principalement trois voies : RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT/mTOR et JAK/STAT. Dans le cas des GIST, la signalisation en aval de *KIT* est la mieux étudiée et semble se faire principalement par les voies RAS/RAF/MAPK et PI3K, cette dernière semble par ailleurs jouer un rôle prépondérant dans la survie des cellules tumorales (fig. 3) [29, 30]. Des données similaires ont été rapportées pour les GIST avec mutation de PDGFRA, qui ont par ailleurs des anomalies cytogénétiques comparables à celles des GIST mutées sur *KIT* [36-37]. Enfin, la présence de mutation de BRAF comme événement moléculaire alternatif aux mutations de *KIT* et de PDGFRA, ainsi que la fréquence des GIST chez les sujets atteints de neurofibromatose, soulignent l'importance de la voie RAS/RAF/MAPK dans cette pathologie.

**Fig. 3 –**  
Voie de  
signalisation  
en aval de  
*KIT* et  
PDGFR $\alpha$ .



## Formes cliniques particulières

### GIST pédiatriques

Comme dit précédemment, les GIST peuvent aussi affecter les enfants, les adolescents et les adultes jeunes. Les GIST s'intégrant dans un syndrome de prédisposition sont en général diagnostiqués à l'âge adulte. Malgré leur grande rareté (incidence de 0,04 pour un million dans le registre anglais des tumeurs pédiatriques), les formes pédiatriques doivent être considérées comme des formes cliniques particulières. En effet ces formes affectent préférentiellement les sujets de sexe féminin (ratio femme/homme : 2,4/1) [31] et n'ont en général pas de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA*. Malgré l'absence de mutations activatrices, la signalisation par la voie *KIT* est activée, ce qui explique au moins partiellement que la sensibilité à l'imatinib soit maintenue. Comme pour les formes de l'adulte, les tumeurs primitives se développent en général au niveau de l'estomac ou de l'intestin grêle et la diffusion métastatique est préférentiellement hépatique. Les métastases ganglionnaires sont par contre beaucoup plus fréquentes que dans les formes de l'adulte. Le traitement en situation de maladie localisée repose sur la chirurgie, suivant les mêmes règles que pour les formes de l'adulte. Les données sont pour l'instant trop limitées pour recommander l'utilisation de l'imatinib en situation adjuvante. Les cas de maladie avancée peuvent être traités par imatinib, bien que les données soit ici aussi limitées. La dose recommandée est en général de 400 mg/m<sup>2</sup>/jour, avec un maximum de 800 mg/j. Même si les rechutes sont fréquentes, le pronostic des GIST pédiatriques reste bon du fait d'une maladie paraissant plus indolente.

### GIST dans le cadre des neurofibromatoses NF1

La neurofibromatose de von Recklinghausen est une maladie génétique relativement fréquente (1/3 000 environ) à transmission autosomique dominante. Les sujets présentent à des degrés divers des neurofibromes cutanés et des taches café au lait auxquels peut s'associer un retard mental dû à des troubles de l'apprentissage et/ou de la mémoire [32]. Ces anomalies résultent, au moins en partie, d'une mutation germinale du gène *NF1*, codant pour la neurofibromine, mais les mécanismes intimes de la pénétrance génétique sont imparfaitement compris. La neurofibromine est un régulateur négatif de RAS et les patients atteints de neurofibromatose ont un risque accru de développer une tumeur maligne, notamment des GIST, qui semblent même être le type le plus fréquent de tumeur maligne chez ces patients. Sur le plan clinique, les GIST dans le contexte de NF1 sont caractérisés par une origine le plus souvent au niveau de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum ou iléon, 98 % des cas de la série de Miettinen *et al.* [33]) et leur caractère souvent multifocal. Sur le plan moléculaire, la majorité des cas ne présente pas de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA*, et ces tumeurs sont moins sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib.

### Triade de Carney

La triade de Carney est un syndrome tumoral multifocal initialement décrit en 1977 et associant : GIST gastrique (initialement léiomyosarcome épithélioïde), paragangliome extra-surrénalien et chondrome pulmonaire. Secondairement ont été ajoutés les léiomyomes de l'œsophage et l'adénome de la surrénale. Dans une série de 104 patients, Zhang *et al.* [34] ont montré une très nette prédominance de femmes (88 %), un âge médian au diagnostic de GIST plus jeune (médiane 22 ans), avec par contre des tumeurs exclusivement gastriques par définition. La triade de Carney ne paraît pas génétiquement transmise [35]. Un sous-groupe de patients ne présente que l'association GIST gastrique et paraganaliome et constitue le syndrome de Carney-Stratakis ou la diade de Carney-Stratakis, qui correspond en revanche à une maladie héréditaire (cf. *infra*).

### GIST familiaux et syndrome de Carney-Stratakis

Plusieurs mutations germinales de *KIT* (exon 8, 11, 13, 17) et de *PDGFRA* (exon 12 et 18) ont été décrites. La transmission est autosomique dominante. Les sujets atteints peuvent développer des GIST assez précocement à l'âge adulte (après 18 ans), cependant le risque augmente surtout après 40 ans [36, 37]. Les GIST sont en règle multifocales et affectent principalement l'estomac et l'intestin grêle. L'hyperplasie des cellules de Cajal est en général retrouvée au sein de la muqueuse normale. La présence de lentigines, l'hyperpigmentation cutanée, ainsi qu'une mastocytose cutanée font partie des autres manifestations cliniques de ces formes familiales [38-40]. Ces manifestations soulignent l'importance de *KIT* dans la physiologie des cellules de Cajal, des mélanocytes et des mastocytes.

Le syndrome de Carney-Stratakis qui associe des GIST gastriques à des paragangliomes constitue une autre forme familiale de GIST. Ces familles sont porteuses de mutations des gènes sous-unités B, C ou D ou de délétion du gène de la sous-unité B de la succinate deshydrogénase [41]. Il n'y a pas de mutation germinale ni somatique de *KIT* ou de *PDGFRA*. Comme dans les autres formes familiales ou syndromiques de GIST, les lésions (GIST et paraganagliomes) sont en général multifocales. Une présentation récente a montré l'existence de mutation des gènes *SDHB*, *C* et *D* dans des GIST d'allure sporadique et n'ayant pas de mutation de *KIT* ou de *PDGFRA* [42].

---

### Prise en charge de la maladie localisée

Le traitement de référence des formes localisées est la chirurgie, dont l'objectif doit être l'exérèse monobloc de la tumeur, sans effraction capsulaire et avec des marges de sécurité d'environ 2 cm sur le tube digestif. Les marges optimales ne sont pas connues, mais les résections segmentaires pour l'intestin grêle et les résections atypiques (« en navette ») pour l'estomac sont des gestes de choix pour les GIST de taille réduite. Il n'y a pas lieu de réaliser une compartimentectomie comme dans la chirurgie d'autres sarcomes des tissus mous, qui n'aurait d'ailleurs

pas de sens anatomique, du fait du caractère R1 de toute résection pour des tumeurs traversant la séreuse [43, 44]. Le point majeur reste l'absence d'effraction tumorale [45-47]. Le curage ganglionnaire n'est pas indiqué en dehors d'un envahissement tumoral macroscopique manifeste, car l'invasion lymphatique reste relativement rare, de l'ordre de 5 % [48].

La biopsie préopératoire n'est pas systématique en cas de tumeur résecable d'emblée. Si une biopsie doit être réalisée pour une GIST localisée, elle doit être faite par voie endoscopique afin de limiter au maximum le risque de dissémination intrapéritonéale. En cas de tumeur localement avancée, et nécessitant une résection multiviscérale, une biopsie doit être obtenue, surtout si un traitement préopératoire par imatinib est envisagé [48]. La durée recommandée de traitement médical avant une éventuelle indication opératoire est de l'ordre de 6 à 12 mois ; cette durée correspond au délai d'obtention d'une réponse optimale sous imatinib.

Le pronostic des formes localisées est influencé par trois paramètres dépendants de la tumeur : la localisation (estomac, grêle...), la taille et le nombre de mitoses (tableau I) [49-50]. On peut ajouter la qualité de la résection chirurgicale, et notamment l'effraction ou la rupture tumorale peropératoire qui assombrit sensiblement le pronostic [51, 52]. La valeur pronostique du type de mutation sera probablement à intégrer dans les prochaines classifications pronostiques : plusieurs études ont étudié le rôle pronostique des différents types de mutation chez les patients opérés d'une GIST localisée : leurs résultats sont parfois contradictoires mais deux tendances semblent se dégager : les mutations de PDGFRA semblent être associées à un pronostic favorable [53] et les mutations de l'exon 9 (duplication des codons 502-503) et les délétions de l'exon 11 affectant les codons 557-558 semblent être associées à un pronostic défavorable [54-56]. Ces données devront cependant être validées dans des séries prospectives. Par ailleurs, la sensibilité aux thérapeutiques étant différente en fonction du type de mutation (voir plus bas) [57], le statut mutationnel permettra de mieux définir le traitement adjuvant en apportant à la fois une information sur le risque et sur la probabilité de réponse au traitement [58].

L'intérêt d'un traitement postopératoire par imatinib a été évalué prospectivement dans trois études de phase III :

- une étude américaine de l'American College of Surgeon Oncology Group (ACOSOG Z9001) comparant 1 an d'imatinib à 1 an de placebo après résection complète d'un GIST de 3 cm ou plus ;
- une étude de l'EORTC (62024), comparant 2 ans d'imatinib à une surveillance simple pour les patients opérés d'un GIST à risque intermédiaire ou élevé de rechute selon l'ancienne classification du NCI (plus de 5 cm et/ou plus de 5 mitoses pour 50 champs au fort grossissement) ;
- et enfin une étude du groupe sarcome scandinave (étude SSGXVIII), comparant 1 an à 3 ans d'imatinib pour les patients opérés d'un GIST à haut risque.

À ce jour, seuls les résultats de l'étude ACOSOG Z9001 ont été rapportés et publiés [59]. Les résultats préliminaires de l'étude du SSG et de l'étude de l'EORTC ne seront pas disponibles avant 2011. L'objectif principal de l'étude américaine était la survie sans progression à un an. L'étude est « très » positive, puisque le traitement par imatinib 400 mg/j permet de réduire de 65 % le risque relatif de rechute par rapport au placebo. Le taux de survie sans rechute à 1 an passe de

83 % dans le bras placebo à 98 % dans le bras imatinib ( $p < 0,0001$ ) [60]. Cependant, outre les critères d'inclusion critiquable, une des principales limites de cette étude est le manque de suivi. En effet, le suivi médian actuel de 19,7 mois ne permet pas de répondre de façon fiable à la question de la survie sans rechute. Par ailleurs, les courbes de survie sans rechute semblent se rejoindre aux temps plus éloignés, même si le faible nombre de patient avec un tel suivi ne permet pas de conclure. Enfin il n'y a pas de différence en survie globale entre les deux bras, et il n'est pas exclu que le traitement par imatinib en adjuvant ne fasse que retarder la rechute, sans en diminuer la fréquence. Il est important de noter cependant que dans l'analyse de sous-groupe basée sur la taille tumorale (3-6, 6-10 et plus de 10 cm), l'avantage du groupe traitement était statistiquement significatif dans tous les sous-groupes.

D'autres questions restent par ailleurs sans réponse pour l'instant concernant l'utilisation de l'imatinib en situation adjuvante : Quel est le rôle de la biologie moléculaire dans cette situation ? Faut-il en tenir compte, par exemple en traitant les patients porteurs d'une tumeur mutée sur l'exon 9 avec 800 mg/j ? Faut-il traiter les patients dont le génotype prédit une faible probabilité de réponse à l'imatinib (mutations D842V de l'exon 18 de PDGFRA, GIST sans mutation de *KIT* ou de PDGFRA) ? Quelle est la durée optimale de traitement ? L'analyse de sous-groupes de l'étude apporte quelques réponses à ces questions, malheureusement cette analyse a été faite avec les données de suivi relativement courtes (2 ans de suivi). Cette analyse indique que le bénéfice paraît quantitativement identique dans les trois principaux sous-groupes moléculaires suivants (survie sans rechute pour le bras imatinib vs placebo respectivement) : mutant exon 11 de *KIT* (65 vs 91 %), mutants exon 9 de *KIT* (80 vs 100 %) et mutant PDGFRA (76 vs 100 %). Les événements paraissent très rares dans le sous-groupe de patients ayant une mutation D842V de l'exon 18 de PDGFRA (mutation résistante à l'imatinib).

### Concepts généraux de prise en charge de la maladie métastatique

En situation métastatique, le traitement par imatinib à la dose 400 mg/j débuté dès le diagnostic de rechute et poursuivi jusqu'à progression est le traitement de référence en première ligne. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études de phase II et III, dans laquelle les taux de réponse objective oscillent entre 50 et 65 % et la médiane de survie sans progression entre 20 et 26 mois [61-63] (tableau II). L'imatinib n'a jamais été comparé de façon formelle à un traitement de référence tel que la doxorubicine, une telle comparaison paraissant non éthique compte tenu des données de chimiorésistances, le taux de réponse avec les agents cytotoxiques conventionnels étant inférieur à 10 % [64-67]. Par ailleurs, les données de la phase III de l'EORTC (associé au groupe sarcome australien, et ISG) comparant 400 mg/j à 800 mg/j d'imatinib ont été comparées aux résultats historiques de la doxorubicine, le verdict était sans appel [62]. Le profil de tolérance est globalement favorable pour une drogue anti-néoplasique : les principaux effets secondaires sont les œdèmes péri-orbitaires et périphériques, les nausées, la diarrhée, l'asthénie, les rashes cutanés et les cytopénie. La majorité de ces effets secondaires

**Tableau II** – Principaux résultats d'efficacité de l'imatinib en situation métastatique (GIST).

| Étude                     | N   | Dose d'imatinib (mg) | Taux de réponse (%) | Taux de MS (%) | SSP à 2 ans (%) | SSP médiane (mois) |
|---------------------------|-----|----------------------|---------------------|----------------|-----------------|--------------------|
| EORTC 62001 Phase I       | 36  | 400-1000             | 56                  | 36             | NR              | NR                 |
| US B2222 Phase II         | 73  | 400                  | 49,3 (68,5)*        | 31,5 (13,7)*   | 70 (pooled)     | 20                 |
|                           | 74  | 600                  | 58,1 (64,9)*        | 24,3 (17,6)*   |                 | 26                 |
| EORTC 62001 Phase II      | 27  | 800                  | 70                  | 18             | 73 (à 1 an)     | NR                 |
| EORTC 62005 Phase III     | 473 | 400                  | 50                  | 32             | 44              | NR                 |
|                           | 473 | 800                  | 51                  | 31             | 52              | NR                 |
| Intergroup S033 Phase III | 345 | 400                  | 45                  | 25             | 41              | 18                 |
|                           | 349 | 800                  | 45                  | 22             | 46              | 20                 |

sont de grade 1-2, environ 30 % des patients rapportent un ou des effets secondaires de grade 3-4 [62].

Des analyses de sous-groupes des études européennes et américaines ont permis de montrer que la réponse à l'imatinib en situation de maladie avancée dépendait du type de mutation présente dans la tumeur (tableau III) : les mutations de l'exon 11 de *KIT* sont les plus sensibles, avec un taux de réponse de 70-80 % et une survie sans progression de 26 mois dans ce sous-groupe [68-72]. Les tumeurs portant une mutation de l'exon 9 répondent dans 50 % des cas et les tumeurs sans mutation de *KIT* ou de PDGFRA (tumeurs dites « avec *KIT* sauvage » ou *wild type-WT*) ne répondent que dans 25 % des cas, les survies sans progression sont elles aussi moins bonnes, 13 et 16 mois respectivement. Ces données ont été confirmées par une méta-analyse, ayant porté sur plus de 1 600 patients traités par imatinib 400 mg/j ou imatinib 800 mg/j dans le cadre de deux études de phase III menées parallèlement en Europe et au États-Unis (EORTC 62005 et Intergroup

**Tableau III** – Principaux résultats d'efficacité de l'imatinib en situation métastatique (GIST). Localisation des mutations et sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

| Type de mutation   | N*  | Imatinib |       |       | N  | RO  | Sunitinib§ |                     |      |
|--------------------|-----|----------|-------|-------|----|-----|------------|---------------------|------|
|                    |     | RO*      | RO %* | SSP** |    |     | RO %       | Bénéfice clinique % | SSP  |
| <i>KIT</i> Exon 11 | 640 | 439      | 69 %  | 26    | 44 | 2 % | 5          | 34 %                | 5,1  |
| <i>KIT</i> Exon 9  | 117 | 44       | 38 %  | 13    | 19 | 7 % | 37         | 58 %                | 19,4 |
| <i>KIT</i> Exon 13 | 14  | 8        | 57 %  | 11    | 1  | 0 % | 0          | 100 %               | –    |
| <i>KIT</i> Exon 17 | 9   | 4        | 44 %  | NR    | 0  | –   | –          | –                   | –    |
| PDGFRA             | 23  | 7        | 30 %  | NR    | 4  | 0 % | 0          | 0 %                 | –    |
| <i>Wild type</i>   | 134 | 39       | 29 %  | 16    | 9  | 0 % | 0          | 56 %                | 19   |

RO : réponse objective (réponse partielle + réponse complète, critères RECIST dans les études européennes et critères SWOG dans les études américaines) ; SSP : survie sans progression en mois ; bénéfice clinique : réponse partielle ou complète ou maladie stable pendant plus de 6 mois. NR : non rapporté. \* : données poolées des études de phase I, II et III européennes et américaines. \*\* : données de la méta-analyse MetaGIST présenté par Martine Van Glabbeke au congrès de l'ASCO en 2007. § Données des études de phase I et II américaines.

S0033 [62, 63]). Par ailleurs, cette méta-analyse a montré le bénéfice d'un traitement par imatinib 800 mg/j, faible, mais significatif sur l'ensemble de la cohorte. Une analyse de sous-groupes a permis de montrer que le bénéfice de l'augmentation de dose (de 400 à 800 mg/j) se limitait en fait aux patients ayant une mutation de l'exon 9 de *KIT*. La sensibilité *in vivo* des tumeurs ayant une mutation de *PDGFRA* reste à évaluer précisément. En effet, le nombre de patients avec de telles mutations reste trop faible dans ces études pour permettre une évaluation précise de leur sensibilité à l'imatinib. Les mutations des exons 12 et 14 ainsi que certaines mutations de l'exon 18 paraissent sensibles alors que les substitutions D842V de l'exon 18 sont résistantes.

L'étude du groupe sarcome français BFR14, dont les données de la première cohorte ont été publiées il y a deux ans, a montré que le traitement par imatinib devait être poursuivi jusqu'à progression. En effet, l'interruption à 1 an et à 3 ans se solde invariablement par une reprogression de la maladie après une médiane d'environ 6 mois : survie sans progression médiane (SSP) 6,1 mois (bras interruption) vs 28,3 mois lors de la randomisation à un an et 6,0 mois (bras interruption) vs médiane non atteinte lors de la randomisation à 3 ans [74]. La grande majorité des patients restent cependant sensibles à l'imatinib et re-répondent lorsque la drogue est réintroduite [75]. À ce jour, il n'y a pas de différences de survie globale entre les deux bras de cette étude. Cependant, en raison des effectifs modestes, la puissance est probablement insuffisante pour répondre à cette question de façon adéquate.

L'évaluation sous traitement se fait traditionnellement par scanner (thoracique optionnel) abdominopelvien, de préférence à trois temps (artériel, veineux, portal) et par un radiologue expérimenté dans le domaine. L'évaluation de la réponse selon les critères RECIST [76] est suboptimale dans les GIST car l'utilisation de ces critères amène à ignorer de nombreuses réponses au traitement (modification de densité sans diminution de taille) et à négliger d'authentiques progressions (nodule dans la masse). La tomographie par émission de positons (TEP) est un examen performant dans la prise en charge des GIST. Même si sa sensibilité n'est pas parfaite, elle peut notamment rendre service dans le bilan d'extension, lorsqu'il y a un doute sur une extension métastatique, et lors des bilans d'évaluation lorsqu'il y a un doute sur une éventuelle progression. La TEP a par ailleurs une valeur prédictive démontrée : une réponse TEP (diminution de la *Standard Uptake Value* ou SUV) après 1 à 4 semaines de traitement par imatinib prédit une survie sans progression prolongée [77, 78]. Pour pallier aux limites des critères RECIST, il a été proposé de les remplacer par de nouveaux critères dits de « Choi », spécifiques des GIST traités par imatinib [79, 80]. En pratique cependant, ces critères sont difficilement reproductibles et applicables hors centre référent à ce jour, de plus l'utilisation des critères habituels en considérant la stabilité des lésions comme une réponse permet de distinguer de façon relativement fiable les patients répondeurs des non répondeurs [81, 82].

Enfin, Demetri *et al.* ont montré une corrélation entre les taux plasmatiques résiduels d'imatinib (22-24 après la dernière prise) et survie sans progression sous imatinib (11,3 mois contre plus de 30 mois,  $p = 0,0029$ ). Dans le sous-groupe des patients ( $n = 39$ ) ayant une mutation de l'exon 11, le taux de contrôle de la maladie est de 100 % chez les patients ayant un taux résiduel supérieur à 1 100 ng/mL, contre 67 % chez les patients ayant un taux résiduel inférieur à ce seuil ( $p =$

0,0001), les effectifs dans les autres sous-groupes étant trop petits pour qu'une corrélation apparaisse [83]. L'utilité de ces données en routine pose cependant plusieurs problèmes : d'une part, ces données ont été générées sur de petits groupes et il serait souhaitable de les valider dans des cohortes indépendantes et plus importantes ; d'autre part, même si le lien entre le taux plasmatique d'imatinib et le bénéfice clinique est statistiquement très fort, certains patients ont des réponses objectives (partielles) parfois prolongées (plus de 2 ans) avec des taux plasmatiques d'imatinib très inférieurs à 1 100 ng/mL (P. Cassier, expérience personnelle). De ce fait, le bénéfice de l'utilisation systématique des dosages pour adapter la posologie reste à ce jour à démontrer de façon prospective avant de considérer l'utilisation de tels dosages en routine.

### Prise en charge des patients après progression sous imatinib

Sur le plan moléculaire, la progression correspond dans environ 70 % des cas à l'apparition d'une seconde mutation, le plus souvent dans l'un des domaines kinase, du RTK initialement muté (exon 13, 14, 17 et 18 de *KIT*) [84]. Les autres mécanismes de progression sous imatinib sont l'amplification du gène *KIT*, l'utilisation d'autres voies de signalisation et/ou la diminution de l'expression de *KIT* [85]. Ces observations qui montrent que, même après progression sous imatinib, la progression tumorale reste dépendante de *KIT*, servent de rationnel à l'utilisation d'autres inhibiteurs de *KIT* et de PDGFRA en cas de progression sous imatinib.

En cas de progression sous imatinib 400 mg/j, l'attitude standard consiste à doubler la posologie à 400 mg  $\times$  2/j (soit 800 mg/j). En effet, les études 62005 et S0033 comportaient toutes les deux un cross-over : les patients progressant sous imatinib 400 mg/j pouvaient bénéficier d'un doublement de la dose. Les résultats de ce cross-over ont fait l'objet d'une publication indépendante pour l'étude 62005 [86] et ont été publiés avec les autres résultats de l'étude S0033 [87] : après cross-over, le taux de réponse objective est très faible (~3 %) de même que la SSP (3,6 mois dans l'étude EORTC62005 et 5 mois dans l'étude S0033) mais le taux de contrôle de la maladie est de l'ordre de 30 % et environ 20 % des patients n'ont pas progressé un an après. Évidemment, les patients traités par imatinib 800 mg/j car leur tumeur présente une mutation de l'exon 9 ne sont pas éligibles.

Le sunitinib (SUTENT, Pfizer, New-York, NY, États-Unis) a reçu une AMM (États-Unis et Europe) pour le traitement des GIST en cas de progression ou d'intolérance à l'imatinib à la suite des résultats d'une étude de phase III contre placebo [88]. Dans le schéma de référence, le sunitinib est donné à 50 mg/j pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de « repos ». Le taux de réponse (RECIST) au sunitinib en deuxième ligne est faible, de l'ordre de 5-10 %, mais la médiane de survie sans progression est en revanche d'environ 6 mois. Le profil de tolérance du sunitinib est un peu moins bon que celui de l'imatinib : les principaux effets secondaires sont la fatigue, la diarrhée, les nausées présentes chez environ 50 % des patients, le plus souvent de grade 1-2. Les autres effets secondaires fréquents sont la stomatite et l'hypertension artérielle qui justifient un suivi de la tension artérielle régulier. Enfin, les perturbations du bilan thyroïdiens sont fréquentes (70-80 %), mais les hypothyroïdies cliniques restent rares, une surveillance du

bilan thyroïdien est cependant indiquée. Les données d'une étude de phase II évaluant le sunitinib en continu à la dose de 37,5 mg/j montrent une efficacité semblable, cependant la tolérance ne paraît pas grandement améliorée par cette modification du schéma d'administration [89]. Il n'y a en outre pas de comparaison directe entre les deux schémas.

Le type de mutation présent dans la tumeur primitive au moment de la prise en charge initiale influence la réponse au traitement par sunitinib : les patients dont la tumeur est mutée dans l'exon 11 de *KIT* ont une survie sans progression plus courte que les patients dont la tumeur n'est pas mutée ou mutée sur l'exon 9 de *KIT* (tableau III) [90]. Le type de mutation secondaire a lui aussi une influence sur la survie sans progression : les mutations de la boucle d'activation du second domaine kinase entraînent une résistance au sunitinib. Malgré ces données, la biopsie lors de la progression n'est pas indiquée en cas de progression sous imatinib en raison du caractère souvent polyclonal de la progression : différentes lésions (progressives) ont souvent des mutations secondaires différentes [91]. Par ailleurs, la valeur prédictive du TEP-scan au 18FDG a aussi été confirmée chez les patients traités par sunitinib après échec de l'imatinib [92].

---

### Molécules en cours d'évaluation

Après échec de l'imatinib et du sunitinib, aucun traitement ne dispose actuellement d'un AMM. Sur le plan moléculaire, plusieurs pistes de recherche sont actuellement explorées pour essayer de contourner le problème de la résistance à l'imatinib et au sunitinib. L'un des principaux problèmes est le caractère souvent polyclonal de la résistance qui aboutit à l'apparition de mutations secondaires différentes dans différentes lésions, certaines étant sensibles et d'autres résistantes aux inhibiteurs de tyrosine kinase actuellement disponibles. Aucun de ces inhibiteurs de *KIT* ou de PDGFRA n'est universellement actif contre toutes les mutations secondaires connues. L'une des stratégies de contournement de la résistance aux inhibiteurs de *KIT* ou de PDGFRA est le ciblage des voies sous-jacentes de signalisation, notamment les voies PI3K/Akt/mTOR et Ras/Raf/MAPK. Une étude de phase I/II testant la combinaison imatinib + évérolimus (inhibiteur de mTOR) a été récemment publiée [93]. Dans cette étude, les doses sélectionnées pour la partie phase II étaient de 600 mg/jour pour l'imatinib et de 2,5 mg/jour pour l'évérolimus. Au total, 117 patients ont été inclus, dont 75 dans la partie phase II de l'étude. Ces 75 patients se répartissent en deux strates en fonction de leurs antécédents thérapeutiques : 28 patients résistants à l'imatinib (strate 1) et 47 résistants à l'imatinib et au sunitinib (strate 2). Une réponse partielle a été observée dans la strate 2, et aucune dans la strate 1. Le taux de survie sans progression à 4 mois était de 17 % dans la strate 1 et de 37 % dans la strate 2. Le recrutement des patients dans la strate 1 a été interrompu prématurément suite à l'enregistrement du sunitinib dans cette indication. Bien que les critères d'efficacité pour poursuivre le développement de cette association aient été atteints, il n'est pas certain que le développement de cette combinaison soit poursuivi plus avant.

Une autre voie permettant de contourner les résistances dues à l'apparition de mutations secondaires est l'utilisation d'inhibiteurs des protéines chaperonnes de la famille des HSP90. Les HSP90 sont des protéines chaperones impliquées dans la plicature et l'acquisition de la conformation active des nombreuses protéines intracellulaires, et notamment celles des RTK. La dépendance à cette famille de protéines paraît encore plus grande en cas de mutation. Plusieurs inhibiteurs de HSP90 sont actuellement en développement en phase I/II. Cependant un de ces inhibiteurs de HSP90 a vu son développement interrompu en phase III chez les patients ayant des GIST résistants aux inhibiteurs de tyrosine kinase (au moins imatinib et sunitinib) lorsqu'une analyse intermédiaire a montré un surcroît de mortalité par toxicité dans le bras traitement par rapport au bras placebo. Cet échec est survenu alors que les résultats d'une étude de phase I/II dans les GIST étaient considérés comme prometteurs, ce qui souligne l'importance fondamentale des études randomisées pour confirmer l'activité des nouvelles drogues.

Finalement le ciblage de *KIT* et/ou de *PDGFRA* reste la solution préférentielle et deux molécules semblent se dégager des nombreux inhibiteurs de kinases actuellement en développement : d'une part le nilotinib (TASIGNA, Novartis, Bâle, Suisse) et d'autre part le sorafénib (NEXAVAR, Bayer AG, Leverkusen, Allemagne). Le nilotinib est un inhibiteur de Bcr-Abl de seconde génération, développé pour le traitement des patients ayant une LMC progressant sous imatinib (indication pour laquelle le médicament a une AMM). L'activité du nilotinib à l'égard de *KIT* et de *PDGFRA* est similaire à celle observée pour l'imatinib mais des différences de transport intracellulaire entre les deux drogues aboutissent à des concentrations 5-10 fois supérieures de nilotinib. Sur le plan clinique, deux études ont été publiées, une étude de phase I dans laquelle la médiane de survie sans progression est de l'ordre de 6 mois [93] et une étude dite « compassionnelle » dans laquelle la médiane de survie sans progression est de 3 mois. Une étude de phase III menée chez les patients en échec de l'imatinib et du sunitinib a été fermée dans le courant de l'année 2008. Dans cette étude, 248 patients ont été randomisés selon un ratio de 2 pour 1 à un traitement par nilotinib ou des soins de palliatifs associés ou non à de l'imatinib ou du sunitinib. Cette étude n'a pas montré de bénéfice significatif en faveur du bras nilotinib, mais certains patients inclus n'étaient pas réellement résistants au sunitinib. Dans l'analyse du sous-groupe des patients randomisés en « vraie » troisième ligne, après échec démontré à l'imatinib et au sunitinib ( $n = 197$ ), le nilotinib permettait un allongement de la survie sans progression de 9,2 à 13,3 mois ( $p = 0,02$ ). Il est à signaler qu'une étude randomisée est actuellement en cours pour comparer le nilotinib à l'imatinib en 1<sup>re</sup> ligne, une étude similaire dans la leucémie myéloïde chronique a montré la supériorité du nilotinib dans cette situation. Le sorafénib est un inhibiteur de kinase ciblant les récepteurs des *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGFR) 2 et 3, B-Raf (qui est une sérine thréonine kinase), *PDGFR $\beta$* , *Flt3* et *KIT* [94]. Seules les données préliminaires d'une phase II en deuxième/troisième ligne et d'une étude rétrospective en 4<sup>e</sup> ligne (après imatinib, sunitinib et nilotinib) sont disponibles pour le sorafénib, ces données sont cependant intéressantes avec une médiane de survie sans progression de 5,3 mois dans l'étude de phase II [95] et 4,5 mois dans l'étude rétrospective [96].

## Conclusion

Les GIST constituent un modèle pour le développement des thérapies ciblées dans le traitement des tumeurs solides. Dans ce modèle, l'identification d'une protéine oncogénique activée par une mutation activatrice a servi de base au développement d'inhibiteurs spécifiques avec beaucoup de succès. Bien que ces améliorations n'aient pas rendu la maladie curable, les patients survivant plus de 7-8 ans en situation de maladie métastatique ne sont pas rares et la médiane de survie de ces malades est passée de 12 à plus de 50 mois en quelques années. Par ailleurs, le développement rapide des plusieurs molécules efficaces a démontré la faisabilité de grandes études randomisées internationales pour des pathologies rares.

## Références

1. Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D *et al.* (2010) [Incidence rate, epidemiology of sarcoma and molecular biology. Preliminary results from EMS study in the Rhone-Alpes region.]. *Bull Cancer* 97: 629-41
2. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM *et al.* (2005) Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 103: 821-9
3. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG (2005) Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 117: 289-93
4. Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY *et al.* (2010) The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer* 97: E16-E22
5. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J (2005) Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 29: 52-68
6. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 30: 477-89
7. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A *et al.* (2009) Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer* 53: 1171-9
8. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C *et al.* (2002) Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 33: 459-65
9. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 23: 70-83
10. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y *et al.* (1998) Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279: 577-80

11. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD *et al.* (2003) Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21: 4342-9
12. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A *et al.* (2003) PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 299: 708-10
13. Corless CL, Schroeder A, Griffith D *et al.* (2005) PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 23: 5357-64
14. Cassier PA, Ducimetiere F, Lurkin A *et al.* (2010) A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 103:165-70
15. Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM *et al.* (2006) Gastrointestinal stromal tumors with *KIT* exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 130: 1573-81
16. Penzel R, Aulmann S, Moock M *et al.* (2005) The location of *KIT* and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumours is site and phenotype associated. *J Clin Pathol* 58: 634-9
17. Lasota J, Nsonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M (2004) A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest* 84: 874-83
18. Wardelmann E, Hrychuk A, Merkelbach-Bruse S *et al.* (2004) Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *J Mol Diagn* 6: 197-204
19. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F *et al.* (2007) Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show *c-KIT* mutations. *Am J Surg Pathol* 31: 113-20
20. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S *et al.* (2006) High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 37: 1527-35
21. Corless CL, McGreevey L, Haley A *et al.* (2002) *KIT* mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 160: 1567-72
22. Tabone-Eglinger S, Subra F, El SH *et al.* (2008) *KIT* mutations induce intracellular retention and activation of an immature form of the *KIT* protein in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 14: 2285-94
23. Bougherara H, Subra F, Crepin R *et al.* (2009) The aberrant localization of oncogenic *kit* tyrosine kinase receptor mutants is reversed on specific inhibitory treatment. *Mol Cancer Res* 7: 1525-33
24. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ (2005) The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 105: 2640-53
25. Dewar AL, Cambareri AC, Zannettino AC *et al.* (2005) Macrophage colony-stimulating factor receptor *c-fms* is a novel target of imatinib. *Blood* 2005 105: 3127-32

26. Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S *et al.* (2009) V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of *KIT*/*PDGFRA* wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 62: 613-6
27. Martinho O, Gouveia A, Viana-Pereira M *et al.* (2009) Low frequency of MAP kinase pathway alterations in *KIT* and *PDGFRA* wild-type GISTs. *Histopathology* 55: 53-62
28. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA (2002) Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: *KIT* activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 33: 484-95
29. Duensing A, Medeiros F, McConarty B *et al.* (2004) Mechanisms of oncogenic *KIT* signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene* 23: 3999-4006
30. Tarn C, Skorobogatko YV, Taguchi T *et al.* (2006) Therapeutic effect of imatinib in gastrointestinal stromal tumors: AKT signaling dependent and independent mechanisms. *Cancer Res* 66: 5477-86
31. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A *et al.* (2009) Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer* 53: 1171-9
32. Cichowski K, Jacks T (2001) NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell* 104: 593-604
33. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 30: 90-6
34. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr. *et al.* (2010) Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 34: 53-64
35. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Jr. *et al.* (2010) Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol* 34: 53-64
36. Kleinbaum EP, Lazar AJ, Tamborini E *et al.* (2008) Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor. *Int J Cancer* 122: 711-8
37. Maeyama H, Hidaka E, Ota H *et al.* (2001) Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the *c-kit* gene. *Gastroenterology* 120: 210-5
38. Li FP, Fletcher JA, Heinrich MC *et al.* (2005) Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. *J Clin Oncol* 23: 2735-43
39. Maeyama H, Hidaka E, Ota H *et al.* (2001) Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the *c-kit* gene. *Gastroenterology* 120: 210-5
40. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M *et al.* (1998) Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *KIT* gene. *Nat Genet* 19: 323-4

41. Pasini B, McWhinney SR, Bei T *et al.* (2010) Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 16: 79-88
42. Janeway KA, Kim ST, Lodish M *et al.* Succinate dehydrogenase in *KIT*/*PDGFRA* wild-type gastrointestinal stromal tumors. S. ASCO Meeting Abstracts
43. Casali PG, Jost L, Reichardt P *et al.* (2008) Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2): ii35-ii38
44. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD *et al.* (2007) NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 5 (Suppl 2): S1-29; quiz S30: S1-29
45. Casali PG, Jost L, Reichardt P *et al.* (2008) Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2): ii35-ii38
46. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD *et al.* (2007) NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 5 (Suppl 2): S1-29; quiz S30: S1-29
47. Joensuu H (2008) Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 39: 1411-9
48. Casali PG, Jost L, Reichardt P *et al.* (2008) Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2): ii35-ii38
49. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH (2005) Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 29: 1373-81
50. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 23: 70-83
51. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC *et al.* (2004) Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 30: 1098-103
52. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W *et al.* (2007) Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 14: 2018-27
53. Lasota J, Nsonka-Mieszkowska A, Sobin LH, Miettinen M (2004) A great majority of GISTs with *PDGFRA* mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest* 84: 874-83
54. Andersson J, Bummig P, Meis-Kindblom JM *et al.* (2006) Gastrointestinal stromal tumors with *KIT* exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 130: 1573-81
55. Dematteo RP, Gold JS, Saran L *et al.* (2008) Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 112: 608-15

56. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A *et al.* (2005) Deletions affecting codons 557-558 of the *c-KIT* gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 23: 6190-8
57. Blay J-Y, Bui BN, Cassier P *et al.* (2010) Correlation of the topography of *KIT* exon 11 mutation with primary GIST location and predictive value for PFS in patients with advanced GIST: Results from the BFR14 randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts)
58. Corless C, Ballman KV, Antonescu C *et al.* (2010) Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO Meeting Abstracts*
59. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR *et al.* (2009) Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373: 1097-104
60. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR *et al.* (2009) Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373: 1097-104
61. Demetri GD, von MM, Blanke CD *et al.* (2002) Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 472-80
62. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J *et al.* (2004) Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-34
63. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD *et al.* (2008) Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the *kit* receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 26: 626-32
64. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR (2002) Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest* 20: 605-12
65. Trent JC, Beach J, Burgess MA *et al.* (2003) A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer* 98: 2693-9
66. Bramwell VH, Morris D, Ernst DS *et al.* (2002) Safety and efficacy of the multidrug-resistance inhibitor biricodar (VX-710) with concurrent doxorubicin in patients with anthracycline-resistant advanced soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 8: 383-93
67. Blay JY, Le CA, Ray-Coquard I *et al.* (2007) Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption *versus* continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 25: 1107-13

68. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD *et al.* (2003) Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21: 4342-9
69. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I *et al.* (2004) Use of *c-KIT*/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 40: 689-95
70. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le CA *et al.* (2006) *KIT* mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 42: 1093-103
71. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C *et al.* GIST Meta-analysis Group (2007) Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 25(18suppl): 10004
72. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL *et al.* (2008) Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 26: 5360-7
73. Biron P, Cassier P, Fumagalli E *et al.* (2010) Outcome of patients with PDGFRA D842V mutant gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated with imatinib (IM) for advanced disease. *ASCO Meeting Abstracts*
74. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B *et al.* (2007) Continuous *versus* interruption of imatinib (IM) in responding patients with advanced GIST after three years of treatment: A prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 25(18 suppl): 10005
75. Duffaud F, Ray-Coquard I, Bui B *et al.* (2009) Time to secondary resistance (TSR) after interruption of imatinib: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 27: 10508
76. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA *et al.* (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-16
77. Gayed I, Vu T, Iyer R *et al.* (2004) The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 45: 17-21
78. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M *et al.* (2003) 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 39: 2012-20
79. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC *et al.* (2007) Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 25: 1753-9

80. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA *et al.* (2007) We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 25: 1760-4
81. Blanke CD, Demetri GD, von MM *et al.* (2008) Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing *KIT*. *J Clin Oncol* 26: 620-5
82. Le Cesne A, Van GM, Verweij J *et al.* (2009) Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol* 27: 3969-74
83. Demetri GD, Casali PG, Blay JY *et al.* (2009) A phase I study of single-agent nilotinib or in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 15: 5910-6
84. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL *et al.* (2006) Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with *KIT* and PDGFRA mutation status. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 24(18 suppl): 9502
85. Cassier PA, Dufresne A, Arifi S *et al.* (2008) Novel approaches to gastrointestinal stromal tumors resistant to imatinib and sunitinib. *Curr Gastroenterol Rep* 10: 555-61
86. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG *et al.* (2005) Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 41: 1751-7
87. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD *et al.* (2008) Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the *kit* receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 26: 626-32
88. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR *et al.* (2006) Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1329-38
89. George S, Blay JY, Casali PG *et al.* (2009) Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 45: 1959-68
90. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL *et al.* (2008) Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 26: 5352-9
91. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H *et al.* (2005) Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 128: 270-9
92. Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV *et al.* (2009) Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 27: 439-45
93. Schoffski P, Reichardt P, Blay JY *et al.* (2010) A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 21: 1990-8

94. Wilhelm S, Carter C, Lynch M *et al.* (2006) Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 5: 835-44
95. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG *et al.* (2008) Activity of sorafenib (SOR) in patients with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 26(18 suppl):10502
96. Reichardt P, Montemurro M, Gelderblom H *et al.* (2009) Sorafenib fourth-line treatment in imatinib-, sunitinib-, and nilotinib-resistant metastatic GIST: A retrospective analysis. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 27: 10564



---

## Introduction

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste mauvais avec une survie globale à cinq ans inférieure à 20 % [1]. La prise en charge médicale des patients est complexe en raison d'une révélation de la maladie le plus souvent à un stade avancé chez des sujets âgés et/ou avec des pathologies sévères associées. Une particularité de ce cancer est la fréquence et l'intensité de la dénutrition au moment du diagnostic. La dénutrition est présente chez environ 80 % des patients et constitue un facteur pronostique majeur quel que soit le stade de la maladie [2-4].

---

## Épidémiologie et facteurs de risque

Le cancer de l'œsophage est le troisième cancer digestif avec 5 800 nouveaux cas annuels et 4 500 décès/an en France [6]. En Europe de l'Ouest, c'est en France que le cancer de l'œsophage présente l'incidence la plus élevée, estimée aujourd'hui à 11,4/100 000 avec d'importantes disparités géographiques sur le territoire. Il existe en effet des zones de forte incidence, de l'ordre de 21,5/100 000 pour les régions du Nord-Ouest (Bretagne ; Haute et Basse-Normandie ; Picardie et Nord) et des régions de plus faible incidence, de l'ordre de 6,2 à 7/100 000 pour les régions du Sud (Midi-Pyrénées ; Languedoc-Roussillon ; Provence-Alpes-Côte-d'Azur ; Aquitaine et Poitou-Charentes). Comme dans les autres pays occidentaux, l'incidence des adénocarcinomes du tiers inférieur de l'œsophage est en augmentation, le cancer épidermoïde de l'œsophage étant toujours le type histologique le plus fréquemment observé [7].

L'intoxication alcool-tabagique représente, dans l'ensemble des pays occidentaux, le principal facteur de risque du cancer épidermoïde de l'œsophage, l'alcool et le tabac étant deux facteurs de risque indépendants qui se potentialisent [8-11]. Pour le tabac, le risque est essentiellement corrélé à la durée globale de l'intoxication avec RR de 2,3 pour une ancienneté d'intoxication de 16 à 30 ans contre 4,3 pour plus de 30 ans [8-11].

Les principaux facteurs de risque de l'adénocarcinome du bas œsophage sont la consommation d'alcool et de tabac, l'obésité, le reflux gastro-œsophagien et l'endobrachyœsophage [11, 12]. L'endobrachyœsophage (EBO) appelé aussi œsophage de Barrett a été décrit pour la première fois par Norman Barrett en 1950. L'EBO est caractérisé sur le plan histologique par le remplacement de la muqueuse malpighienne du bas œsophage par une muqueuse glandulaire métaplasique avec

un épithélium spécialisé de type intestinal [13]. L'EBO est associé à un risque d'adénocarcinome 30 à 125 fois plus important que dans la population générale, la transformation maligne de l'EBO se situant entre 7-10 % [14]. La surveillance endoscopique de l'EBO est codifiée pour le rythme des examens et la procédure de biopsie à réaliser avec des prélèvements biospriques endoscopiques. En revanche, l'utilité de cette surveillance n'est pas démontrée [15].

## Symptômes et bilan préthérapeutique

Le symptôme révélateur le plus fréquent du cancer de l'œsophage est la dysphagie présente dans environ 80 % des cas. Son mode d'installation est généralement progressif gênant le transit des solides puis des liquides. Le délai entre l'apparition de la dysphagie et le diagnostic est stable depuis plusieurs décennies, de l'ordre de 3,1 mois. Le stade ultérieur et parfois inaugural est l'aphagie caractérisée par une hyper-sialorrhée et des régurgitations accompagnées d'une haleine fétide secondaire à la stase alimentaire. Il est par ailleurs recommandé d'apprécier sur le plan clinique le degré de la dysphagie selon le score d'Atkinson (tableau I). Parmi les autres symptômes du cancer de l'œsophage, il existe ceux témoignant de complications locales telles que : (i) la dysphonie en cas de paralysie récurrentielle ; (ii) une toux lors de la déglutition susceptible de se compliquer de surinfection bronchique en cas de fistule œsobronchique ; (iii) une hémorragie digestive. Enfin, le cancer de l'œsophage peut être associé à plusieurs syndromes paranéoplasiques dont le plus fréquent est l'hypercalcémie observée dans 16 à 38 % des cas [16].

L'endoscopie digestive haute ou œsogastroscope permet de décrire l'aspect macroscopique de la lésion tumorale, de préciser la distance entre les arcades dentaires et le pôle supérieur de la tumeur. Si la tumeur est franchissable par l'endoscope, le compte rendu de l'examen doit décrire la hauteur de la tumeur, le pourcentage d'envahissement circonférentiel, la distance entre les arcades dentaires et le pôle inférieur de la tumeur et la distance entre le cardia muqueux et le pôle inférieur de la tumeur. Les biopsies réalisées pendant l'endoscopie permettent l'examen anatomopathologique qui affirme le diagnostic de cancer et précise le type histologique et la différenciation.

Le bilan préthérapeutique comporte le bilan de l'état général du patient et le bilan d'extension de la maladie tumorale.

Le bilan de l'état général et des maladies associées est d'une importance majeure dans ce contexte. La première étape est l'évaluation de l'état physiologique du patient.

**Tableau I** – Score de dysphagie (score d'Atkinson).

| Grade | Signe clinique                          |
|-------|-----------------------------------------|
| 0     | Pas de dysphagie                        |
| 1     | Accrochage à la déglutition des solides |
| 2     | Alimentation semi-liquide possible      |
| 3     | Alimentation liquide possible           |
| 4     | Aphagie                                 |

La perte de poids est un paramètre simple essentiel à recueillir initialement, c'est un facteur pronostique indépendant du stade de la tumeur [17]. Ce paramètre est utilisé avec des seuils variables mais une valeur de 10 à 15 % de perte de poids représente souvent une contre-indication à une intervention chirurgicale. La grande fréquence des pathologies associées liées aux facteurs de risque du cancer de l'œsophage rend indispensable une évaluation précise des grandes fonctions vitales. Certaines équipes ont développé un score fondé sur l'état général évalué par l'index de Karnofsky, la capacité vitale à l'exploration fonctionnelle respiratoire, la pression partielle en oxygène dans le sang artériel, et un test fonctionnel hépatique (test à l'amidopyrine). Ce score validé a permis d'optimiser la sélection des patients pour l'intervention chirurgicale. La mortalité postopératoire a été abaissée à 2 % mais le pourcentage de patient opérable a diminué de 16 % [18]. Les fonctions vitales doivent également être évaluées dans la perspective d'un traitement par chimiothérapie en particulier la fonction rénale pour l'utilisation des sels de platine, la fonction cardiaque pour l'utilisation du 5-fluorouracile mais également l'état général par l'index de l'OMS ou de Karnofsky [19]. Le thésaurus national de cancérologie digestive recommande la réalisation d'un bilan nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie), respiratoire (EFR, gazométrie), cardiovasculaire (palpation des pouls et recherche de souffles, ECG), rénal (créatininémie et calcul de la clairance), la recherche de signes de cirrhose et la réalisation d'un bilan biologique hépatique.

Si l'état physiologique permet d'envisager un traitement carcinologique alors le bilan d'extension de la maladie est justifié. Ce bilan sera au mieux adapté aux possibilités thérapeutiques envisagées.

L'objectif du bilan d'extension est de déterminer les caractéristiques de la tumeur : son volume ou son degré d'extension pariétale, son extension ganglionnaire et son extension métastatique à distance. L'estimation du stade TNM sur les données d'imagerie est nécessaire à la discussion multidisciplinaire de la stratégie thérapeutique (tableau II). L'examen de référence du bilan d'extension extra-œsophagien est la tomодensitométrie thoracique et abdominale avec injection (TDM cervical pour les cancers du tiers supérieur de l'œsophage). L'échoendoscopie (EE) œsophagienne lorsqu'elle est techniquement réalisable (tumeur franchissable) précise l'infiltration tumorale et l'envahissement ganglionnaire [20]. L'échoendoscopie a montré sa supériorité par rapport à la tomодensitométrie pour les déterminations de l'envahissement tumoral en profondeur (T) et de l'at-

**Tableau I** – Classification TNM 2002.

| Stade     | T      | N      | M                 |
|-----------|--------|--------|-------------------|
| Stade 0   | Tis    | N0     | M0                |
| Stade I   | T1     | N0     | M0                |
| Stade IIA | T2/T3  | N0     | M0                |
| Stade IIB | T1/T2  | N1     | M0                |
| Stade III | T3     | N1     | M0                |
| Stade IVA | Tous T | Tous N | M1A (adénopathie) |
| Stade IVB | Tous T | Tous N | M1B (à distance)  |

teinte ganglionnaire (N) [21]. Pour la définition du stade ganglionnaire, l'EE classe correctement 75 % des patients (N0/1). Les critères de malignité (taille > 1 cm, hypoéchogénéité, homogénéité, aspect rond bien limité) sont réunis dans seulement 20 à 40 % des adénopathies tumorales. Le nombre de ganglions envahis est un facteur pronostique important. Cependant il n'a pas actuellement d'impact démontré sur la décision thérapeutique. L'EE avec ponction est d'introduction récente, elle a montré sa supériorité par rapport à l'EE standard avec 93 % *versus* 70 % de diagnostics exacts des adénopathies métastatiques médiastinales [22]. La tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) est actuellement considérée comme l'examen préthérapeutique de référence pour la détection des métastases. La plupart des études ont montré une spécificité de l'ordre de 90 %, supérieure à celle de la tomodensitométrie, pour le diagnostic de l'extension ganglionnaire et métastatique [23-25]. L'intensité de l'hypermétabolisme mesurée par le *Standard Uptake Value* (SUV) est un facteur pronostique reconnu [26]. Le bénéfice de la TEP au 18-FDG reste à préciser dans l'évaluation de la réponse au traitement par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie (RCT).

Parmi les autres examens, (i) le transit œsophagien est actuellement souvent remplacé par les coupes frontales et sagittales de la tomodensitométrie ; (ii) l'échographie des creux susclaviculaires perd de son intérêt avec l'utilisation de la TEP au FDG ; (iii) la bronchoscopie reste indiquée dans la recherche d'un envahissement trachéal ou bronchique de contiguïté dans les cancers du tiers supérieur ou moyen de l'œsophage ainsi que pour la recherche d'un cancer superficiel bronchique synchrone ; (iv) l'examen ORL est systématiquement réalisé à la recherche d'un second cancer synchrone dans les cancers épidermoïdes.

Au terme de ce bilan, trois principales situations cliniques sont envisageables : (i) la tumeur œsophagienne est localisée à la muqueuse ; (ii) elle envahit la sous-muqueuse et/ou les ganglions péri-œsophagiens avec le cas particulier de l'envahissement des ganglions cœliaques ; (iii) elle envahit plusieurs organes (métastases). Toute décision thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire de cancérologie digestive.

---

## Prise en charge thérapeutique des cancers non métastatiques

### Les traitements endoscopiques

Les traitements endoscopiques sont réservés aux dysplasies de haut grade et cancers superficiels intramuqueux bien ou moyennement différenciés en particulier en cas de contre-indication anesthésique. L'infiltration intramuqueuse est définie par échocendoscopie haute fréquence (20-30 MHz). L'atteinte de la musculaire muqueuse (m3) ou l'aspect déprimé ou ulcéré de la lésion représentent des contre-indications au traitement endoscopique. Le traitement endoscopique de choix est la mucosectomie qui permet l'analyse histologique et une confirmation de la résection microscopiquement complète (R0). La mucosectomie est réservée à des lésions inférieures à 2 cm [27]. Dans les séries récentes de centres experts, la résection est complète dans plus de 80 % des cas et la récurrence de l'ordre de 6 %

[28]. Les autres méthodes endoscopiques sont utilisées en alternative à la mucosectomie, il s'agit de la photothérapie dynamique et de la radiofréquence [29]. Leur inconvénient majeur est l'absence de contrôle histologique du caractère complet du traitement.

## La chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence pour les cancers localisés à la paroi œsophagienne. L'intervention recommandée est l'œsophagectomie transthoracique subtotale et plastie gastrique avec curage ganglionnaire médiastinal et coronaire stomacal. Une alternative est l'œsophagectomie sans thoracotomie [30]. Les résultats des deux méta-analyses, réalisées respectivement sur 121 et 130 publications pour les périodes 1970-1980 et 1980-1990 [31, 32], ont souligné les limites de la chirurgie seule dans le traitement des cancers de l'œsophage localement avancés. En effet, ces études suggèrent que si la mortalité opératoire a diminué (16 à 8 %), la survie à 5 ans ne dépasse pas 20 % [33, 34]. Si la chirurgie d'exérèse est actuellement considérée comme le traitement de référence des formes localisées (T1-T2 ; N0 ; M0) avec des résultats de l'ordre de 30 % de survie à 5 ans, les résultats de la chirurgie seule restent décevants pour les formes plus évoluées. Ces résultats sont toutefois à pondérer selon trois variables pronostiques susceptibles d'influencer la survie globale à cinq ans après chirurgie d'exérèse : le caractère curatif du geste chirurgical, l'extension pariétale et ganglionnaire. La survie globale à cinq ans est de 5 % en cas de résection non microscopiquement complète (R1) et augmente entre 25 et 40 % en cas de résection chirurgicale microscopiquement complète (R0). Les résultats de la chirurgie palliative sont particulièrement décevants avec 0 à 9 % de survie à cinq ans [35]. Concernant l'extension pariétale, la survie à cinq ans se situe entre 45 et 70 % pour des lésions limitées à la sous-muqueuse, entre 30-35 % pour des lésions limitées à la musculuse et entre 10-15 % pour les lésions atteignant l'adventice [36]. Le statut ganglionnaire est également un facteur pronostique important puisque la survie à cinq ans est de l'ordre de 9 à 27 % en cas de ganglions envahis (N+) contre 44 à 66 % en absence d'envahissement ganglionnaire [37]. Le pronostic varie également selon le nombre et surtout le pourcentage de ganglions envahis. Ainsi un nombre de 4 ganglions envahis ou une proportion de 20 % sur l'ensemble examiné a été corrélé à une survie nulle à cinq ans (38). Un autre facteur limitant de la chirurgie est la mortalité opératoire actuellement entre 5 et 10 % quel que soit le caractère spécialisé ou non des équipes chirurgicales et anesthésiques [37]. Les causes principales de décès sont pulmonaires et médiastinales. La morbidité postopératoire est de l'ordre de 35 %. Il s'agit de fistules cervicales (5 %) et intrathoraciques (16 %), de complications pulmonaires et diverses (sténoses anastomotiques, chylothorax, paralysie récurrentielle). La diminution de la mortalité et de la mortalité postopératoire est obtenue par une sélection stricte selon les critères détaillés dans le bilan préthérapeutique [18]. Avec l'utilisation de ces critères de sélection, plus de 60 % des patients sont inopérables. Ces données soulignent l'intérêt de traitements complémentaires à la chirurgie dans le but d'améliorer la survie globale après chirurgie et des alternatives thérapeutiques pour proposer une solution thérapeutique à la majorité des malades qui sont inopérables.

## Les thérapies combinées à la chirurgie

Deux approches principales ont été étudiées pour optimiser la prise en charge thérapeutique du cancer de l'œsophage localement évolué (T3 et ou N+) : la chimiothérapie néoadjuvante et la RCT concomitante néoadjuvante. Le rationnel des thérapies combinées est basé sur la potentialisation des effets antitumoraux des différents traitements. Ainsi, l'irradiation préopératoire a pour but théorique de permettre une réduction significative du volume tumoral, de stériliser les ganglions péri-tumoraux envahis et de réduire les risques de dissémination tumorale lors du geste de résection. L'association d'une chimiothérapie est basée sur ses effets antitumoraux locaux secondaires aux phénomènes de radiosensibilisation et sur ses effets antitumoraux systémiques qui limitent la dissémination métastatique.

L'étude de ces différentes combinaisons thérapeutiques dans les cancers de l'œsophage localement évolués a été progressive. Historiquement, il faut remonter au début des années 1980 pour retrouver les premiers essais randomisés sur l'étude des thérapies combinées comme alternatives possibles aux deux traitements considérés alors comme la référence, la chirurgie d'exérèse et la radiothérapie exclusive, deux options pour lesquelles la médiane de survie était inférieure à dix mois et la survie globale à cinq ans située entre 5 et 10 %.

### *La chimiothérapie pré- ou postopératoire*

Deux grandes études randomisées aux résultats divergents ont marqué la dernière décennie.

L'étude américaine de Kelsen a comparé la chimiothérapie préopératoire à la chirurgie seule [39]. Parmi les malades inclus, 53,6 % étaient porteurs d'un cancer de type adénocarcinome sans précision sur la répartition entre les différents stades tumoraux. Après randomisation, 204 malades ont reçu une chimiothérapie préopératoire à base de 5FU-cisplatine et 217 ont été traités par chirurgie seule. La médiane de survie était de 16,1 mois pour la chirurgie seule contre 14,9 mois pour le traitement combiné, sans différence selon le type histologique. Soulignons que parmi les malades recevant un traitement combiné, seuls deux tiers ont pu compléter les trois cycles de chimiothérapie prévus. La résection chirurgicale a été réalisée chez 60 % des patients dans les deux groupes avec cependant une résection curative (R0) plus fréquemment observée chez les malades traités par chimiothérapie puis chirurgie. Au total, 25 % et 29 % des patients ont présenté une toxicité grade  $\geq 3$  (neutropénie, mucite) sans augmentation de la mortalité et morbidité postopératoires entre les deux groupes.

L'étude britannique publiée en 2002 par le groupe du MRC [40] a relancé la controverse. Un total de 802 malades atteints de cancer de l'œsophage, de type adénocarcinome dans 66 % des cas, a été inclus. Plus de 40 % d'entre eux étaient porteurs d'une tumeur de plus de 4 cm de hauteur et près de 70 % étaient considérés sans envahissement ganglionnaire. Après randomisation, les malades ont été traités soit par deux cycles de chimiothérapie 5FU-cisplatine puis chirurgie soit par chirurgie seule. Les résultats ont montré un bénéfice significatif en termes de survie globale à cinq ans et de survie sans récurrence pour les malades traités par chimiothérapie puis chirurgie. La médiane de survie observée pour les malades ayant reçu le traitement combiné était de 16,8 mois contre 13,4 mois dans le groupe chi-

urgie seule. Les différences observées entre l'étude de Kelsen et celle du MRC peuvent s'expliquer par un manque de puissance pour l'étude américaine réalisée sur un nombre de malades ( $n = 421$ ) deux fois moindre que dans l'étude britannique ( $n = 800$ ). Une autre explication envisageable est que malgré des doses de chimiothérapie plus importantes délivrées dans l'étude américaine (300 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine et 15 000 mg/m<sup>2</sup> de 5FU sur 8 semaines contre 160 mg/m<sup>2</sup> et 8 000 mg/m<sup>2</sup> de 5FU sur 3 semaines en 2002), les bénéfices attendus ont été minimisés en raison d'effets secondaires importants (toxicité hématologique et digestive  $\geq$  grade 3 dans 30 % des cas et 2 % de décès en relation avec le traitement). Les autres hypothèses possibles sont, d'une part, un délai entre la fin du traitement préopératoire et la chirurgie plus long de 1 mois en moyenne dans l'étude de Kelsen et, d'autre part, le fait que la chirurgie d'exérèse n'a pu être pratiquée que pour 80 % des malades traités par chimiothérapie dans l'étude de Kelsen contre 92 % dans l'étude du MRC [39, 40]. Dans l'étude britannique, l'analyse en sous-groupe montrait que la différence était significative pour les adénocarcinomes et non significative pour les épidermoïdes. Les méta-analyses récentes présentent également des résultats discordants [41, 42]. La méta-analyse la plus récente suggère un bénéfice modeste (HR 0,78 IC 95 % 0,64-0,95) mais significatif pour les adénocarcinomes et non significatif (HR 0,88 IC 95 % 0,75-1,03) pour les cancers épidermoïdes. L'ensemble de ces résultats conduit à recommander la chimiothérapie préopératoire pour les adénocarcinomes avec un niveau de preuve faible (niveau C) [43].

La chimiothérapie postopératoire a été peu étudiée ces dernières années. La principale étude est celle de Ando *et al.* qui a montré que la chimiothérapie postopératoire par 5-fluorouracile et cisplatine améliorait la survie globale en particulier chez les patients avec envahissement ganglionnaire [44].

### **La RCT concomitante préopératoire**

La majorité des études randomisées ont été réalisées chez des patients atteints de cancer épidermoïdes [45-51]. La seule étude randomisée montrant un bénéfice significatif en faveur de la radiochimiothérapie préopératoire est l'étude irlandaise de Walsh réalisée sur 102 malades atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage. Dans cette étude, la thérapeutique préopératoire combinant deux cycles de chimiothérapie 5FU-cisplatine à une irradiation de 40 Gy a apporté un gain significatif par rapport à la chirurgie seule en survie médiane (16 vs 11 mois) et survie globale à 3 ans (32 % vs 6 %) [52]. Cet avantage du traitement combiné a également été observé pour les malades présentant une rémission histologique complète après la radiochimiothérapie (25 %). Ces résultats peuvent s'expliquer par un manque de puissance statistique lié parfois à de faibles effectifs ou encore par une surmortalité postopératoire significative chez les malades ayant reçu le traitement combiné, 12,3 % vs 3,6 % dans l'étude française [45]. Ces études soulignent toutefois des avantages importants pour les malades traités par RCT. Ce traitement permet en effet d'obtenir un taux de résécabilité global important (70 % en moyenne) et, dans la majorité des études, identique ou supérieur à celui de la chirurgie seule. De plus, la RCT préopératoire a permis dans l'étude de Bosset d'accroître de manière significative les taux de chirurgie curative (R0 : 81 vs 68 %) ainsi que la survie sans récurrence à 3 ans (40 % vs 28 %) [45]. Par ailleurs, d'autres études ont démontré que la réponse histologique complète après RCT est un fac-

teur pronostique de la survie globale et de la survie sans récurrence [37, 53]. La méta-analyse récente montre que la réalisation de la radio-chimiothérapie préopératoire diminue la mortalité à 2 ans de 13 % [42]. L'effet bénéfique de la radiochimiothérapie préopératoire est démontré pour les adénocarcinomes et les épidermoïdes.

### La RCT concomitante exclusive

Après radiochimiothérapie, les taux de réponses complètes sur pièces opératoires compris entre 15 et 25 % ont conduit certains auteurs à envisager cette association thérapeutique comme traitement exclusif des cancers localement évolués [45, 52]. La radiochimiothérapie de référence est le schéma d'Herskovic qui comporte quatre cures de cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) plus 5FU (1 g/m<sup>2</sup>) associées à une irradiation externe de 50 Gy délivrée en continu sur cinq semaines [54]. Dans l'étude princeps, le bilan préthérapeutique était peu précis mais 80 % des 121 patients étaient porteurs d'une tumeur épidermoïde de plus de 5 cm de diamètre et/ou de plus de 5 cm de longueur. Les résultats de la RCT ont été significativement supérieurs à ceux de la radiothérapie seule, avec une survie globale à 2 et 5 ans respectivement de 38 % vs 10 % et 27 % vs 0 %. Les effets secondaires toxiques de grade  $\geq 3$ , digestifs et hématologiques, ont été observés chez respectivement 41 % et 48 % des malades recevant le traitement combiné [54]. Ces résultats sont du même ordre de grandeur que ceux de la chirurgie pour les tumeurs localement avancées (T3-T4, N+).

Deux récents essais ont comparé les résultats de la chirurgie associée à une RCT à ceux de la RCT exclusive. Ainsi, dans l'essai randomisé multicentrique français (FFCD-9102) incluant des tumeurs T3, N0-1, M0 avec 88,8 % de cancers épidermoïdes, les malades répondeurs après deux cures de chimiothérapie par 5FU-cisplatine et une irradiation (45 Gy en étalement continu ou fractionné) ont été randomisés soit dans le bras comportant une chirurgie, soit dans le bras comportant la poursuite de RCT avec un complément d'irradiation (20 Gy en continu ou fractionnée) associé à trois cures de 5FU-cisplatine [55]. En cas de non-réponse à la RCT, une chirurgie de rattrapage était réalisée. Les résultats ont révélé un bénéfice équivalent des deux traitements avec une survie à deux ans de 40 % dans le premier groupe contre 34 % dans le groupe chirurgie. Ces résultats ont par ailleurs été confirmés par l'étude de Stahl qui a inclus des cancers épidermoïdes T3-T4, N0-1, M0 avec une survie à deux ans de 35 % et 40 % (ns) pour le groupe traité par RCT puis chirurgie et le groupe traité par RCT exclusive [56]. Dans ces deux études, la récurrence locale était significativement plus importante en cas de RCT exclusive (43 % et 58 %, respectivement), la survie médiane était identique dans les deux groupes [55-57]. La radiochimiothérapie exclusive est le traitement recommandé pour les cancers épidermoïdes localement avancés. La chirurgie est indiquée en rattrapage en cas de non-stérilisation ou de récurrence locale [43]. Pour les adénocarcinomes, il n'y a pas d'étude randomisée spécifique.

---

## Le traitement des tumeurs métastatiques ou avec complication par envahissement de voisinage (trachée)

Le traitement symptomatique de la dysphagie et de l'éventuelle fistule œso-trachéale ou œso-bronchique est alors prioritaire. Le traitement endoscopique a été significativement amélioré par l'apparition des prothèses auto-expansives métalliques (stents). Les prothèses auto-expansives sont aussi efficaces et moins morbides que les prothèses plastiques [5]. Cette procédure est sûre et efficace sur la dysphagie [58]. En cas de lésion obstructive située à moins de 2 cm de la bouche de l'œsophage, la photothérapie dynamique peut être utilisée pour son effet symptomatique [59].

En situation métastatique, la chimiothérapie peut être envisagée chez les patients en bon état général (OMS 0-1), bien informés de la situation et de l'absence de preuve d'efficacité. Il est souhaitable d'inclure ces patients dans les essais thérapeutiques.

---

## Conclusions et perspectives

Le cancer de l'œsophage demeure un cancer de mauvais pronostic, cependant la connaissance des facteurs de risque, la prise en compte de l'importance de la dénutrition, l'identification de critères reproductibles de non-opérabilité, l'apparition de techniques endoscopiques nouvelles et la radio-chimiothérapie exclusive comme alternative à la chirurgie dans certaines indications permettent d'envisager une meilleure adaptation des moyens thérapeutiques à la situation clinique [3, 55, 56, 60, 61]. Les traitements médicaux sont toujours en développement avec l'optimisation de la chimiothérapie, l'association aux thérapies ciblées et l'amélioration des techniques de radiothérapie qui permettent de tester à nouveau l'augmentation de dose au-delà de 60 Gy (étude nationale lancée en 2009) [62, 63].

## Références

1. Keighley MRB (2003) Gastrointestinal cancers in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 18 (suppl. 3): 7-30
2. Riccardi D, Allen K (1999) Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control* 6: 64-72
3. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D *et al.* (2007) Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 102: 2557-63
4. Leclaire S, Di Fiore F, Antonietti M *et al.* (2006) Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 64: 479-84

5. Ferlay J, Bray F, Pisani P *et al.* (2001) Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC. CancerBase n° 5. Lyon, IARCPress
6. Benhamiche AM, Colonna M, Aptel I *et al.* (1999) Estimation de l'incidence des cancers du tube digestifs par régions. *Gastroenterol Clin Biol* 23: 1040-7
7. Gallus S, Altieri A, Bosetti C *et al.* (2003) Cigarette tar yield and risk of upper digestive tract cancers: case-control studies from Italy and Switzerland. *Ann Oncol* 14: 209-13
8. Launoy G, Milan C, Faivre J *et al.* (1997) Alcohol, tobacco and oesophageal cancer. Effects of the duration of consumption mean intake, current and former consumption. *Br J Cancer* 75: 1389-96
9. Launoy G, Milan C, Day NE *et al.* (1998) Diet and squamous cell cancer of the oesophagus: a french multicentre case-control study. *Int J Cancer* 76: 7-12
10. Launoy G, Milan C, Faivre J *et al.* (2000) Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the esophagus in males: a French multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* 29: 36-42
11. Enzinger PC, Mayer RJ. (2003) Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 349: 2241-52
12. Weikert C, Dietrich T, Boeing H *et al.* (2009) Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 125: 406-12
13. Paull A, Trier JS, Dalton MO *et al.* (1976) The histological spectrum of Barrett's oesophagus. *N Engl J Med* 295: 476-80
14. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, DeMeester T (2007) Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia? *Dis Esophagus* 20: 36-41
15. Shaheen NJ, Richter JE. (2009) Barrett's oesophagus. *Lancet* 373: 850-61
16. Schmitt CM, Brazer SR (1995) Clinical aspects of esophageal cancer. *Gastrointestinal Cancer* 91-114
17. Ikeda M, Nastugoe S, Ueno S *et al.* (2003) Significant host- and tumor-related factors for predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg* 328: 197-202
18. Bartels H, Stein HJ, Siewert JR *et al.* (1998) Preoperative risk analysis and postoperative mortality of oesophagectomy for resectable oesophageal cancer. *Br J Surg* 85: 840-4
19. O'Dwyer PJ, Johnson SW, Hamilton TC (1997) Cisplatin and its analogues. In: *Cancer, principles and practice of oncology*, 5th ed. Devita VT, Hellman S, Rosenberg. Ed Lippincott-Raven, p. 418-431
20. Tio TL, Coene PP, Den Hartog *et al.* (1990) Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepato-gastroenterol* 37: 376-81
21. Kelly S, Harris K, Berry E *et al.* (2001) A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-esophageal carcinoma. *Gut* 49: 534-9

22. Vasquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE *et al.* (2003) Impact of lymph node staging on therapy of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 125: 1883-6
23. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A *et al.* (2002) Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 13: 361-8
24. Rankin SC, Taylor H, Cook GJ *et al.* (1998) Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma. *Clin Radiol* 53: 659-65
25. Lerut T, Flamen P, Ectors N *et al.* (2000) Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg* 232: 743-52
26. Pan LL, Gu P, Huang G *et al.* (2009) Prognosis significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* in press
27. Seewald S, Omar S, Soehendra N (2007) Endoscopic mucosectomy of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 102: 236-8
28. Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K *et al.* (2008) Clinical outcomes of endoscopic oblique aspiration mucosectomy for superficial esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 67: 814:20
29. Greenstein AJ, Wisnivesky JP, Litle VR (2008) Effect of local therapy for the treatment of superficial esophageal cancer in non-operative candidates. *Dis Esophagus* 21: 673-8
30. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG *et al.* (2002) Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 347: 1662-9
31. Earlam R, Cunha-Melo JR. (1980) Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 67: 457-61
32. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M *et al.* (1990) Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 77: 845-57
33. Nigro JJ, DeMeester SR, Hagen JA *et al.* (1999) Node status in transmural esophageal adenocarcinoma and outcome after en bloc esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117: 960-8
34. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y *et al.* (2000) Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 232: 225-32
35. Lerut T, de Leyn P, Coosemans W *et al.* (1994) Advanced esophageal carcinoma. *World J Surg* 18: 379-87
36. Holscher AH, Bollschweiler E, Bumm R *et al.* (1995) Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery* 118: 845-55
37. Triboulet JP (1999) Traitement chirurgical du cancer épidermoïdes de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 23: 507-12
38. Kawahara K, Maekawa T, Okabayashi K *et al.* (1998) The number of lymph node metastases influences survival in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 67: 160-3

39. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF *et al.* (1998) Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339: 1979-84
40. MRC (2002) Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet* 359: 1727-33
41. Malthaner RA, Wong RKS, Rumble BR, Zuraw L (2004) Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2:35
42. GebSKI V, Burnmeister B, Smithers BM *et al.* (2007) Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet* 8: 226-34
43. <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp#1346>
44. Ando N, Lizuka T, Ide H *et al.* (2003) Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-JCOG9204. *J Clin Oncol* 21: 4592-6
45. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP *et al.* (1997) Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the oesophagus. *N Engl J Med* 337: 161-7
46. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS *et al.* (1992) Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 16: 1104-9
47. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A *et al.* (2001) Randomized trial of preoperative chemoradiation *versus* surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 19: 305-13
48. Apinop C, Putisak P, Preecha N. (1994) A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 41: 391-93
49. Le Prise E, Etienne P, Meunier B *et al.* (1994) A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery *versus* surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 73: 1779-84
50. Burmeister B, Smithers M, GebSKI V *et al.* (2005) A randomized phase III study comparing surgery alone *versus* chemoradiation therapy followed by surgery for resectable carcinoma of the oesophagus: an intergroup study of the trans-Tasman Radiation Oncology Group and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. *Lancet Oncol* 6: 659-68
51. Lee J, Park S, Kim S *et al.* (2004) Agle institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery *versus* surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 15: 947-54
52. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D *et al.* (1996) A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335: 462-7
53. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C *et al.* (1993) Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 11: 1118-23

54. Herskovic A, Martz K, Al Sarraf M *et al.* (1992) Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the oesophagus. *N Engl J Med* 326: 1593-8
55. Bedenne L, Michel P, Bouche O *et al.* (2007) Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery *versus* radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *J Clin Oncol* 25:1160-8
56. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N *et al.* (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23: 2310-7
57. Crehange G, Bonnetain F, Seng S *et al.* (2007) Impact of radiation (RT) regimen on palliative procedures (PP) for patients with resectable locally advanced esophageal cancer treated with exclusive chemoradiation (CRT) or preoperative chemoradiation (CRT+S): results from a phase III trial of the Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD 9102). *J Clin Oncol* 25 (18S): 205s
58. White RE, Parker RK, Kasepoi Z, Topazian M (2009) Stents as sole therapy for oesophageal cancer: a prospective analysis of outcomes after placement. *Lancet Oncol* 10: 240-6
59. McCaughan JS. (1999) Photodynamic therapy for obstructive esophageal malignancies. *Diagn Ther Endosc* 5: 167-74
60. Chau I, Norman AR, Cunningham D *et al.* (2004) Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol* 22: 2395-403
61. Di Fiore F, Leclaire S, Rigal O *et al.* (2006) Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 12: 4185-90
62. Michel P, Adenis A, Di Fiore F *et al.* (2006) Induction cisplatin-irinotecan followed by concurrent cisplatin-irinotecan and radiotherapy without surgery in oesophageal cancer: multicenter phase II FFCD trial. *Br J Cancer* 95: 705-9
63. Conroy T, Yataghene Y, Etienne PL *et al.* (2007) Definitive chemo-radiotherapy (CRT) with folfox 4 or 5FU-cisplatin as first line treatment for patients (pts) with inoperable esophageal cancer (IEC): Final results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 25(18S): 205s



E. Van Cutsem

L'adénocarcinome est la tumeur la plus fréquente de l'estomac. Elle représente près de 90 % de toutes les tumeurs gastriques. Les autres tumeurs sont moins fréquentes et peuvent être soit malignes soit bénignes. Lymphomes et tumeurs stromales sont alors le plus souvent rencontrés. Leur prise en charge est totalement différente de celle des adénocarcinomes. Nous nous limiterons dans ce chapitre à la prise en charge de ceux-ci.

Le cancer de l'estomac (adénocarcinome) est l'un des cancers les plus fréquents en Europe ; il occupe la sixième place, derrière le cancer du poumon, du sein, colorectal, de la prostate et de la vessie, avec environ 159 000 nouveaux cas par an enregistrés en 2006 (5 % des nouveaux cas de cancer). Le taux annuel d'incidence, standardisé par âge, est de 24,8/100 000 chez l'homme et de 11,6/100 000 chez la femme en Europe [1]. Il existe une variation géographique nette de l'incidence du cancer de l'estomac. Les pays à haut risque incluent l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud, le Japon, la Chine, la Russie et l'Europe de l'Est. L'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord peuvent être considérés comme des pays à faible risque. La principale caractéristique épidémiologique du cancer de l'estomac est son déclin régulier observé depuis environ 50 ans. Le déclin de la mortalité a été légèrement plus rapide comparé à celui de l'incidence. Bien que la tendance globale soit à la baisse, la mortalité standardisée selon l'âge est estimée à 18,1/100 000 chez l'homme et à 8,3/100 000 chez la femme en Europe [1]. Au niveau mondial, le cancer de l'estomac reste la deuxième cause de la mortalité liée au cancer.

Bien que l'incidence globale des adénocarcinomes de l'estomac décroisse, une augmentation de la fréquence des carcinomes de la jonction œsophago-gastrique est notée, en particulier dans les pays développés. Cet accroissement semble principalement lié au syndrome de Barrett [2]. À la différence de l'incidence croissante des tumeurs proximales dans les pays occidentaux, les tumeurs distales restent prédominantes au Japon. Toutefois, même au Japon, le pourcentage des cancers gastriques proximaux a augmenté chez l'homme. La diminution de l'incidence des tumeurs de type intestinal situées au niveau de l'estomac non-cardia explique en grande partie la baisse du cancer de l'estomac dans le monde. Le sex-ratio H/F des taux d'incidence est d'environ 1,5/1. L'homme est cinq fois plus à risque que la femme de contracter un cancer de l'estomac situé au niveau du cardia. Les taux d'incidence du cancer de l'estomac sont plus élevés chez les Noirs, les groupes de statut socioéconomique faible et dans les pays en voie de développement.

L'âge moyen au diagnostic est respectivement de 50 et 60 ans dans les pays à haut et bas risque. Bien que l'étiologie exacte demeure inconnue, l'interaction avec des facteurs environnementaux est frappante. Les études épidémiologiques chez les populations à haut risque telles les migrants japonais aux États-Unis montrent une réduction significative de l'incidence de ce type de cancer lorsque ces popula-

tions changent leurs habitudes alimentaires. La réduction du risque augmente au cours des générations successives et atteint le risque standard après trois générations [3].

Le pronostic de cette affection demeure sévère, malgré un déclin du taux de la mortalité. La survie à cinq ans varie en effet de 15 à 30 %. L'étendue de cette variation est principalement expliquée par le site de la tumeur primitive. Le pronostic des tumeurs proximales, c'est-à-dire du cardia et du tiers supérieur de l'estomac, est plus mauvais que celui des tumeurs de la partie distale. La classification TNM et l'existence d'une limite plastique, c'est-à-dire un envahissement diffus de la totalité de l'estomac, sont des facteurs pronostiques indépendants. Lauren [4] a proposé en 1965 une classification histologique du cancer gastrique. La séparation en lésion d'allure intestinale ou diffuse représente des facteurs pathologiques, épidémiologiques, étiologiques et pronostiques différents. La variété intestinale représente un cancer différencié ayant tendance à former des glandes naissant typiquement dans des zones de métaplasies intestinales préexistantes. La forme diffuse, ayant peu de cohésion cellulaire, démontre une prédilection particulière pour une extension sous-muqueuse importante et une tendance aux métastases précoces. Aux États-Unis, environ 15 000 patients décèdent chaque année d'un cancer de l'estomac [5].

---

### Facteurs de risque

Bien que les facteurs environnementaux tels que le tabagisme, la pauvreté de l'alimentation en fruits et en légumes, les infections à *Helicobacter pylori* et le statut socioéconomique bas aient un lien avec l'apparition d'un cancer gastrique, sa pathogenèse est cependant très probablement multifactorielle [6]. Dans le cancer colorectal, la plupart des tumeurs sporadiques surviennent après des modifications histologiques et génétiques connues selon la séquence adénome-carcinome décrite par Vogelstein *et al.* [7]. Certains auteurs suggèrent une séquence similaire d'anomalies histologiques et génétiques dans la survie d'un cancer gastrique : gastrite chronique superficielle, gastrite atrophique, métaplasie intestinale et dysplasie, aboutissant au cancer.

Les aliments et la nutrition jouent un rôle important dans la prévention et les relations de cause à effet du cancer de l'estomac. Récemment, le World Cancer Research Fund (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) ont conclu, dans leur rapport très complet sur la littérature scientifique concernant le régime alimentaire, l'activité physique et la prévention du cancer, que dans la plupart des cas le cancer de l'estomac peut être prévenu par des régimes et des mesures appropriés. Après une revue systématique de la littérature comportant 722 publications, un panel d'experts est arrivé aux conclusions suivantes :

- il y a des indications solides suggérant que les légumes non féculents, y compris en particulier les alliacés, de même que les fruits protègent contre le cancer de l'estomac ;
- il y a aussi des indications solides suggérant que le sel et les aliments conservés par le sel sont responsables de ce type de cancer ;

- il y a des indications limitées suggérant que les légumes secs, y compris le soja et les produits à base de soja, et les aliments contenant du sélénium offrent une protection contre le cancer de l'estomac ;
- il existe aussi quelques indications limitées suggérant que le piment, la viande industrielle, les aliments fumés, et la viande animale grillée ou rôtie au barbecue sont responsables de ce type de cancer.

La relation entre le tabac et le cancer de l'estomac a été reconnue. Le projet EPIC (*European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*) [8] a retrouvé une association significative entre la cigarette et le risque d'apparition du cancer de l'estomac : le rapport de risque (RR) était de 1,45, 1,7 et 1,8 pour le groupe réunissant les fumeurs et les ex-fumeurs (*ever smokers*), les fumeurs habituels hommes, et femmes, respectivement. Le RR augmentait avec l'intensité et la durée de la consommation de tabac. Une consommation de tabac élevée (> 20 cigarettes/jour) associée à une consommation d'alcool (> 5 occasions/14 jours) augmentait le risque de cancer de l'estomac non-cardia d'environ cinq fois, comparé aux non-consommateurs. Environ 18 % des cancers de l'estomac peuvent être attribués au tabagisme [9].

Il a été établi que l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* était une cause nécessaire de presque tous les cas de cancer de l'estomac. Toutefois, l'infection par *H. pylori* n'est pas une cause suffisante de cancer de l'estomac. *H. pylori* a été isolée en 1982, et a été reconnue en tant que carcinogène humain en 1994, mais son mécanisme d'action particulier dans le processus complexe du cancer de l'estomac n'a pas été déterminé [10]. Les pays qui ont une incidence élevée de cancer de l'estomac sont aussi généralement ceux qui possèdent une prévalence élevée de l'infection à *H. pylori*, et le déclin de l'infection à *H. pylori* dans les pays développés suit la baisse de l'incidence du cancer gastrique [11]. L'infection à *H. pylori* n'augmente pas le risque de cancer gastrique du cardia [12]. L'association entre l'infection et le risque ultérieur de cancer de l'estomac non-cardia est multipliée par six environ. En supposant que la prévalence moyenne de *H. pylori* soit de 35 % dans les pays industrialisés, un risque multiplié par six suggère qu'environ 65 % des cancers de l'estomac non-cardia peuvent être attribués à l'infection à *H. pylori*, et donc pourraient être prévenus par un contrôle de l'infection [10]. Toutefois, une méta-analyse récente a rapporté que le risque de développer un cancer de l'estomac était multiplié par deux. La quasi-totalité des études n'a pas pris en compte les facteurs parasites ou les sources possibles d'interactions (régime, tabagisme, apport de sel) [10]. Un des problèmes majeurs rencontrés, lorsqu'il faut établir une véritable association casuelle entre *H. pylori* et une affection, consiste en sa prévalence mondiale élevée, ce qui rend possible son association avec de nombreuses conditions.

L'augmentation des adénocarcinomes de la jonction œsophago-gastrique a été attribuée au reflux gastro-œsophagien chronique.

### **Cancer gastrique familial**

Environ 10 à 15 % des cancers de l'estomac surviennent chez des sujets possédant des antécédents familiaux de cancer gastrique [13]. Le risque de survenue de cancer de l'estomac est multiplié par deux ou trois lorsqu'un parent au premier degré

est atteint. Récemment, une mutation germinale portant sur E-cadhérine/CDH1 a été identifiée dans certaines familles atteintes de cancer gastrique de type diffus. D'autres cas peuvent être liés au syndrome de Lynch (syndrome HNPCC, *Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer syndrome*).

### Autres facteurs

Les patients qui ont subi une gastrectomie partielle pour maladie bénigne ont un risque accru de 50 à 70 % de développer un cancer gastrique 15 ans après l'opération [14]. Les patients ayant bénéficié d'une résection de type Billroth II sont probablement à plus haut risque. Cette résection résulte en une augmentation du pH gastrique et une métaplasie intestinale.

L'anémie pernicieuse représente probablement un autre facteur de risque de développer un adénocarcinome [15]. Environ 5 à 10 % des patients qui en souffrent, développeront en effet un cancer de l'estomac. Une certaine agrégation familiale a pu être observée dans les cancers gastriques.

---

### Diagnostic et stadification

Les symptômes du cancer gastrique sont souvent atypiques ; les douleurs épigastriques ou la perte de poids témoignent en règle générale d'une tumeur déjà évoluée. Le programme de dépistage national japonais permet un diagnostic et une détection précoces dans un fort pourcentage de cas, 40 à 50 %. Ces adénocarcinomes sont limités à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, qu'il existe ou non un envahissement lymphatique.

L'endoscopie avec biopsies est la première étape du diagnostic. Bien que moins de 5 % des ulcères gastriques soient malins, il est nécessaire de pratiquer suffisamment de biopsies (supérieures à 6) si un ulcère large est détecté ou s'il ne guérit pas complètement sous traitement habituel. En cas de linite plastique infiltrant la sous-muqueuse, le diagnostic endoscopique est difficile. L'absence de distension de l'estomac après insufflation durant l'endoscopie est un signe indirect.

Après l'établissement du diagnostic, l'étape suivante est constituée par la stadification en fonction de l'extension locale et métastatique. Les méthodes courantes de stadification comprennent un examen clinique soigneux, les examens sanguins de routine, une scanographie de l'abdomen à la recherche d'un envahissement lymphatique et de métastases. L'élévation des marqueurs biologiques tels que l'ACE et CA 19-9 est associée à un mauvais pronostic. L'échoendoscopie permet d'évaluer de façon efficace la profondeur de l'invasion. Dans certains centres, la résection est précédée par une laparoscopie éventuellement associée à l'échographie.

Au cours de ces différentes procédures, la classification TNM peut être établie et les patients atteints d'une maladie potentiellement curable mieux identifiés. À côté de la classification TNM, certains marqueurs biomoléculaires ont été suggé-

rés comme ayant une valeur pronostique. Il y a une longue liste de marqueurs moléculaires, mais ils méritent une validation prospective dans de grandes études et ne sont pas encore employés en pratique quotidienne.

## La chirurgie est-elle suffisante ?

La seule thérapeutique curative actuellement disponible est la résection chirurgicale avec curage des ganglions lymphatiques envahis [16]. Malheureusement, un nombre significatif de patients (50 à 60 %) ne sont pas candidats à cette chirurgie d'intention curative. De plus, la majorité des patients (> 70 %) atteints de formes avancées auront une récurrence à la fois locorégionale et à distance après une chirurgie considérée comme curative [17]. Malgré ces résultats décevants, une exploration chirurgicale doit être envisagée pour chaque patient en l'absence de métastases à distance confirmées.

Le type de chirurgie dépend des caractéristiques de la tumeur ; elle consiste en une gastrectomie totale en cas de tumeurs proximales et une gastrectomie subtotale en cas de tumeurs distales. La résection muqueuse endoscopique et la dissection sous-muqueuse endoscopique doivent être réservées aux cancers de la muqueuse ne comportant pas d'ulcérations profondes, ou aux cancers de la muqueuse bien différenciés comportant des ulcères de taille inférieure à 2 cm.

L'étendue de la résection ganglionnaire est un point essentiel car la propagation par voie lymphatique du cancer de l'œsophage/cardia survient tôt et la dissémination lymphatique est difficile à prédire. Au Japon, il a été proposé trois niveaux de dissection (D) ganglionnaire : ablations des ganglions lymphatiques péri-gastriques (D1) ; exérèse des ganglions péri-gastriques plus ceux de la chaîne coeliale et de ses branches (artères gastrique gauche, hépatique commune ou splénique) (D2) ; ou comme précédemment plus exérèse des ganglions para-aortiques (le long des artères hépatique commune, prépancréatique, pancréaticoduodénale postérieure et mésentérique supérieure) (D3). Toutefois il n'a pas été clairement défini si cette intervention devait inclure une dissection ganglionnaire étendue (D2), comme recommandé par la communauté médicale japonaise, ou une dissection limitée (D1).

Deux autres petites études randomisées, plus anciennes, ont comparé, l'une la résection D1 à l'exérèse ganglionnaire D2, l'autre D1 à la résection D3. Dans ces deux études, il n'a pas été démontré un avantage de la lymphadénectomie étendue en termes de survie globale, mais les deux études étaient de faible puissance [18, 19].

Dans la vaste étude hollandaise du Dutch Gastric Cancer Group [20, 22], 380 patients ont subi une résection D1 effectuée par des chirurgiens locaux et 331 patients une résection D2, effectuée par un chirurgien référent ; tous les patients ont ensuite bénéficié d'un suivi prospectif pendant plus de dix ans. Les résultats ont montré une augmentation statistiquement significative de la morbidité dans le groupe D2 comparé au groupe D1 (43 % *versus* 25 % ;  $p < 0,001$ ) ainsi que de la mortalité (10 % *versus* 4 % ;  $p = 0,004$ ) et une durée d'hospitalisation plus longue (moyenne, 16 *versus* 14 jours ;  $p < 0,001$ ).

Les résultats n'ayant pas montré de bénéfice significatif concernant la survie dans le groupe D2 après un suivi de cinq ans, il a été conclu que la résection D2 n'était pas recommandée chez les patients présentant un cancer de l'estomac soignable. Toutefois, les données de l'analyse exploratoire après 11 ans de suivi ont montré de meilleurs résultats concernant la survie chez les patients présentant une maladie aux stades II et IIIa ayant eu une résection D2, comparés à ceux ayant eu une résection D1. Les résultats après 15 ans de suivi viennent d'être rapportés. La survie globale après 15 ans était de 21 % (82 patients) pour le groupe D1 et de 29 % (92 patients) pour le groupe D2 ( $p = 0,34$ ). Le taux de mortalité liée au cancer de l'estomac était significativement plus élevé dans le groupe D1 (48 %, 182 patients) comparé au groupe D2 (37 %, 123 patients), alors que la mortalité due aux autres maladies était la même dans les deux groupes. Le taux de récurrence locale était de 22 % (82 patients) dans le groupe D1, *versus* 12 % (40 patients) dans le groupe D2, et celui de récurrence régionale était de 19 % (73 patients) dans le groupe D1 *versus* 13 % (43 patients) dans le groupe D2 [23]. Les auteurs hollandais recommandent donc actuellement une lymphadénectomie D1, car une technique de résection D2, présentant un risque moindre et préservant la rate, est maintenant disponible dans les centres spécialisés qui ont un volume élevé de patients.

Dans l'étude prospective anglaise du MRC [24], 400 des 737 patients présentant un adénocarcinome gastrique histologiquement avéré ont été répartis au hasard pour subir une résection ganglionnaire, soit D1 soit D2, après *staging* réalisé par laparotomie (337 patients ont été exclus pour stade avancé). La survie globale (SG) à cinq ans était semblable entre le bras D1 (35 %) et le bras D2 (33 %), risque relatif (RR) = 1,10, intervalle de confiance (IC) 95 % [0,87-1,39], et la survie sans récurrence (SSR) était aussi identique (RR = 1,03, IC 95 % [0,82-1,29]). En analyse multivariée, les stades cliniques II et III, un âge élevé, le sexe masculin et l'exérèse de la rate et du pancréas étaient associés de façon indépendante à une survie médiocre. Les résultats de cette étude ne permettent pas d'écarter, toutefois, un possible avantage d'une résection D2 sans pancréatico-splénectomie par rapport à une résection D1 standard.

Selon une revue de la littérature, des études portant sur les techniques de dissection ganglionnaire, les éléments de preuve ne sont pas probants pour D2 [25] mais il semble qu'un avantage à long terme se dessine, tout au moins dans les centres spécialisés qui ont un volume élevé de patients. Le surplus de mortalité opératoire semble être associé à la pancréatico-splénectomie, un volume de patients peu élevé et le manque de formation spécialisée.

La chirurgie de l'estomac/de la jonction GE peut être considérée comme une spécialité chirurgicale et devrait être réalisée par des chirurgiens expérimentés [26, 27]. La résection D2 sans spléno-pancréatectomie pourrait être indiquée chez certains patients jeunes ; les risques doivent être évalués au cas par cas par des chirurgiens bien formés et possédant une grande expérience de la chirurgie de l'estomac/de la jonction GE. La splénectomie doit être évitée, sauf en cas d'extension de la tumeur à la rate.

Si une chirurgie curative n'est pas possible, une résection palliative peut être proposée dans le but de soulager les symptômes tels qu'obstruction, saignement ou douleur. Il est ainsi possible d'améliorer la qualité de vie de certains patients. La résection palliative est en effet moins extensive que la chirurgie curative. Elle peut offrir un meilleur effet symptomatique que les procédures de dérivation.

La récurrence après résection de la tumeur est malheureusement une éventualité fréquente. Il est donc important de préciser des modalités de rechute en regard des possibilités de traitement adjuvant. Une étude coréenne [28] a analysé les facteurs de risque de récurrence, 21,8 % des 2 328 patients inclus dans cette étude ont développé une récurrence confirmée. Le temps médian jusqu'à récurrence est de 21,8 mois et le site de récurrence le plus fréquent est péritonéal (45,9 %). L'invasion séreuse et les métastases ganglionnaires sont des facteurs de risque de récurrence quel que soit le site de récurrence précoce. Les autres facteurs de risque indépendants d'une récurrence péritonéale sont le jeune âge, une forme infiltrante ou diffuse, une tumeur indifférenciée, et une gastrectomie totale. Seuls 3,8 % des patients atteints de récurrence subiront une réintervention. Les autres rechutes sont situées dans le « lit gastrique », dans le rétro-péritoine, les ganglions péri-gastriques et l'estomac restant [29]. Un envahissement péritonéal ou des métastases hépatiques sont présents dans respectivement 23 et 30 % des patients qui bénéficient d'une résection chirurgicale. Des métastases extra-abdominales sont moins fréquentes et peuvent affecter divers organes. Dans 50 % des cas, cette rechute est multiple. Ce pronostic médiocre même après chirurgie curative soulève la question du traitement adjuvant chez de tels patients. Les modes de récurrence constituent un rationnel important pour l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante.

---

## Thérapie adjuvante ou néoadjuvante

Plusieurs stratégies ont été largement étudiées dans le but d'améliorer les résultats thérapeutiques des patients présentant un cancer de l'estomac. Un large consensus existe sur le fait que les patients présentant un adénome gastrique à un stade plus avancé, avec un bon état général et un fonctionnement organique conservé, bénéficieraient d'une thérapie néoadjuvante ou adjuvante.

Trois stratégies possibles ont été largement étudiées au cours d'études randomisées : la chimiothérapie postopératoire, la chimiothérapie peropératoire et la chimioradiothérapie postopératoire.

## Chimiothérapie postopératoire

Ces dernières décennies ont vu la réalisation de nombreuses études randomisées concernant la chimiothérapie adjuvante, avec l'utilisation de différentes molécules ou associations, telles que le thiotépa ou le 5-fluorodésoxyuridine, les régimes thérapeutiques comprenant l'association 5-FU/nitroso-urée, la chimiothérapie basée sur la mytomycine, les régimes thérapeutiques comprenant les associations 5-FU/anthracycline ou 5-FU/cisplatine, ou d'autres traitements à base de 5-FU. Les résultats ont souvent été décevants, et un avantage significatif en termes de

survie prolongée pour la chimiothérapie adjuvante, comparée avec un bras contrôle, n'a été rapporté que dans quelques études seulement. Toutefois, vu le faible nombre de patients enrôlés dans les différentes séries, et vu l'absence de données confirmant une amélioration de la survie dans les précédentes études, ces résultats ne peuvent pas être considérés comme certains. S-1 est un nouveau dérivé oral de la fluoropyrimidine, développé principalement au Japon. Une étude de phase I/II, conduite par Koizumi *et al.* [30], a montré une activité élevée, comme agent unique, dans les cancers avancés de l'estomac. S-1 a donc été testé en chimiothérapie adjuvante chez les patients souffrant d'un cancer de l'estomac, après résection D2 à visée curative aux stades II/III de la maladie [31]. Après la première analyse intérimaire montrant la diminution du risque de mortalité dans le groupe S-1 plus chirurgie *versus* le groupe chirurgie seule, le comité de surveillance des données et de la sécurité a recommandé l'arrêt de l'essai. Les données finales sur 1 059 patients ont rapporté une survie globale à trois ans de 80,1 % dans le groupe S-1 *versus* 70,1 % dans le groupe contrôle (RR = 0,68 ; IC 95 %, 0,52-0,87 ;  $p = 0,003$ ). Le pourcentage de patients qui ont pu terminer le traitement S-1 a atteint 65,8 % et il y a eu très peu de cas avec une toxicité de grade 3-4. Sur la base de ces données, les auteurs japonais ont recommandé la chimiothérapie adjuvante par S-1 chez les patients avec cancer de l'estomac aux stades II/III après dissection D2 à visée curative. Toutefois, S-1 n'a pas reçu d'autorisation et n'est pas utilisé dans les pays occidentaux.

Six méta-analyses basées sur la littérature ont été publiées [32-37]. Dans une analyse précédente, Hermans *et al.* ont revu onze essais de traitement adjuvant postopératoire (chimiothérapie systémique  $\pm$  immunothérapie, chimiothérapie intrapéritonéale et radiothérapie), rapportés depuis 1980, et comparés à un bras contrôle sans traitement [32]. Leur étude a conclu que le traitement adjuvant n'améliorait pas la survie. Suite à quelques critiques concernant ces conclusions, deux autres essais, qui avaient été précédemment omis, ont été ajoutés dans un bref rapport ultérieur ; la révision de la méta-analyse a suggéré un effet significatif en faveur du traitement adjuvant (odds ratio 0,82 ; IC 95 %, 0,68-0,98). La méta-analyse de Earle et Maroun a retrouvé un avantage léger, significatif cependant, concernant la survie chez les patients qui suivent une chimiothérapie adjuvante [33]. La méta-analyse concernait 13 essais réalisés dans les pays occidentaux, intéressant 1 990 patients. L'odds ratio brut pour la mortalité des patients qui suivent une chimiothérapie adjuvante était de 0,80 (0,66 à 0,97) avec un risque relatif de 0,94 (0,89 à 1,00). Mari *et al.* ont réalisé une revue systématique de tous les essais cliniques randomisés concernant la chimiothérapie adjuvante comparée à la chirurgie seule, publiés avant janvier 2000 [34]. Au total, vingt articles ont été examinés dans cette analyse, et 3 658 patients (2 180 décès) ont été enregistrés. La chimiothérapie diminuait le risque de mortalité de 18 % (RR 0,82 ; IC 95 % 0,75-0,89,  $p < 0,001$ ), mais les résultats n'étaient pas améliorés par l'introduction d'anthracyclines dans le traitement. Les auteurs concluaient que la chimiothérapie entraînait un léger avantage de survie et ils suggéraient d'envisager un traitement basé sur le 5-FU pour les patients avec cancer de l'estomac présentant un risque élevé. Dans la méta-analyse de Panzini *et al.* regroupant 17 essais (3 118 patients), un avantage significatif a été suggéré pour la chimiothérapie adjuvante (odds ratio 0,72 ; IC 95 %, 0,62-0,84), et l'analyse statistique a écarté la présence d'une hétérogénéité significative entre les essais [35]. Hu *et al.* ont revu 14 essais (limités à

ceux publiés en chinois et en anglais), réunissant 4 543 patients traités par chimiothérapie intraveineuse pour cancer de l'estomac [36]. La chimiothérapie avait un effet thérapeutique positif comparé à la chirurgie seule (odds ratio 0,56 ; IC 95 %, 0,40-0,79). Enfin, Janunger *et al.* ont inclus 21 études randomisées utilisant la chimiothérapie adjuvante systémique [37]. Ils ont noté un avantage de survie significatif chez les patients traités par chimiothérapie comparés à des contrôles (odds ratio 0,84 ; IC 95 %, 0,74-0,96). Pour conclure, cinq différentes méta-analyses basées sur la littérature (Hermans *et al.* ont aussi pris en compte d'autres types de thérapie adjuvante) ont retrouvé un avantage de survie, léger mais statistiquement significatif, en faveur de la chimiothérapie adjuvante. Des analyses de sous-groupes ont suggéré que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est supérieur chez les patients avec ganglions lymphatiques positifs. Toutefois, les méta-analyses possèdent des limites méthodologiques, sont plus des revues de la littérature que des analyses poolées de données individuelles de patients, et prennent en compte différents régimes thérapeutiques de chimiothérapie, la plupart ayant le 5-FU en commun.

Récemment, une véritable méta-analyse basée sur les données individuelles de 3 838 patients, dans 17 essais, a montré que la chimiothérapie adjuvante améliorait les résultats thérapeutiques des patients avec cancer gastrique résecable [38]. La chimiothérapie était associée à un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale (rapport de risque [RR], 0,82 ; intervalle de confiance [IC], 0,76-0,90 ;  $p < 0,001$ ) et en termes de survie sans maladie (RR, 0,82 ; IC 95 %, 0,75-0,90 ;  $p < 0,001$ ).

### **Chimiothérapie intrapéritonéale**

La récurrence intra-abdominale représente un problème essentiel dans le cancer de l'estomac. En effet, la majorité des patients atteints de cancer de l'estomac avancé décèdent du fait d'une récurrence péritonéale. Les métastases peuvent être localisées au niveau de l'ovaire (tumeur de Krukenberg), dans les culs-de-sac péritonéaux prérectaux et post-vésicaux et autour de l'ombilic (ganglion de Sister Joseph). Ces constatations ont conduit à un concept de chimiothérapie intrapéritonéale délivrant de hautes doses de chimiothérapie dans la cavité abdominale.

Dans le passé, la cisplatine, la mitomycine ou le 5-FU ont été couramment utilisés dans ce but. L'utilisation de la cisplatine par voie intrapéritonéale n'a pas montré de bénéfice concernant la survie. Les résultats pour la survie avec la mitomycine étaient discutables, car un des trois essais randomisés retrouvait un bénéfice pour les patients recevant un traitement péritonéal ; cependant, la petite taille de l'échantillon se révélait un handicap pour l'interprétation de l'étude [39]. Yu *et al.* [40] ont présenté leurs conclusions sur le plus grand essai dans ce contexte. Deux cent quarante-huit patients ont été randomisés entre un traitement intrapéritonéal (mitomycine et 5-FU) et une observation seule. Le bras intrapéritonéal a présenté des taux de morbidité et de mortalité supérieurs, et n'a pas montré une amélioration significative des résultats thérapeutiques (survie globale, 38,7 % *versus* 29,3 % pour le bras contrôle ;  $p = 0,219$ ). Une méta-analyse a examiné 13 rapports d'essais randomisés contrôlés, comparant la chirurgie avec *versus* sans chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale [41]. Seule la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale intraopératoire, avec ou sans chimiothérapie intrapé-

ritonéale postopératoire, après résection de cancer de l'estomac était associée à une amélioration de la survie globale (RR = 0,45, IC 95 %, 0,29-0,68,  $p = 0,0002$  ; RR = 0,60, IC 95 %, 0,43-0,83,  $p = 0,002$  ; respectivement). Cependant, la chimiothérapie intrapéritonéale était aussi associée à une augmentation du risque d'abcès intra-abdominal et de neutropénie. De ce fait, la chimiothérapie intrapéritonéale n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques.

### **Chimiothérapie néoadjuvante et peropératoire**

Une autre possibilité afin d'améliorer le pronostic du cancer de l'estomac est l'application d'une chimiothérapie avant la chirurgie (chimiothérapie néoadjuvante). Cette stratégie offre plusieurs avantages théoriques. Tout d'abord, une réponse significative à la chimiothérapie peut entraîner un *downstaging* de la tumeur primitive et potentiellement améliorer le taux de contrôle local. Une chimiothérapie préopératoire est en général mieux tolérée qu'une chimiothérapie postopératoire. Ensuite, cette chimiothérapie néoadjuvante permet de sélectionner les patients qui bénéficieront d'une chimiothérapie postopératoire. La réponse à la chimiothérapie est en plus un facteur de pronostic indépendant.

Chez les patients avec cancer de l'estomac potentiellement résecable, de nombreux essais de phase II ont montré que la chimiothérapie préopératoire permettait d'augmenter le taux de résection R0, dans une fourchette de 72 % à 87 %. Deux importants essais de phase III ont rapporté les résultats concernant la chimiothérapie peropératoire et postopératoire (périopératoire). Au Royaume-Uni, l'étude Magic [42] est un essai randomisé concernant les cancers opérables de l'estomac et du bas œsophage. Les patients ont été répartis au hasard soit vers une chirurgie seule soit vers trois cycles de chimiothérapie préopératoire, comportant de l'épirubicine, de la cisplatine et du 5-FU (régime thérapeutique ECF), suivis de chirurgie puis de trois cycles ECF additionnels postopératoires. Après un suivi moyen de quatre ans, le groupe avec chimiothérapie périopératoire présentait un taux de survie à cinq ans de 36 % *versus* 23 % pour le groupe chirurgie seule (RR = 0,75, IC 95 %, 0,60-0,93 ;  $p = 0,009$ ), et une meilleure survie sans progression (RR = 0,66, IC 95 %, 0,53-0,81 ;  $p < 0,001$ ). La résection était curative chez 79,3 % des patients dans le groupe chimiothérapie comparée à 70,3 % des patients recevant une chirurgie seule ( $p = 0,03$ ). La morbidité et la mortalité opératoire étaient comparables dans les deux bras. La toxicité relative à la chimiothérapie était acceptable, et une neutropénie grades 3-4 était rapportée chez 24 % des patients. Cependant, 86 % des patients, qui devaient recevoir une chimiothérapie périopératoire, ont complété la chimiothérapie préopératoire, et seuls 42 % ont complété la totalité du protocole thérapeutique. Cela pourrait être une éventuelle limite de cet essai, de même que la plus faible survie à cinq ans du groupe de patients avec chirurgie seule. Toutefois, cet essai a offert une nouvelle option thérapeutique pour le cancer de l'estomac localisé résecable. Une étude française a démontré que la chimiothérapie pré- et postopératoire (2-3 cycles de 5-FU et cisplatine avant chirurgie, et trois cycles après chirurgie), utilisée dans le cas de cancers résecables de l'estomac, du cardia et du bas œsophage [43], améliorait la survie globale, comparée à la chirurgie seule (survie à cinq ans, 38 % *versus* 24 %, respectivement ; RR = 0,69, IC 95 %, 0,50-0,95 ;  $p = 0,02$ ).

## Chimioradiothérapie postopératoire

Comme les résultats obtenus avec la radiothérapie adjuvante seule ont été décevants, les investigateurs ont tenté d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie en utilisant de façon concomitante la chimiothérapie avec le 5-FU, en tant que radiosensibilisateur. Le Southwest Oncology Group (SWOG) a rapporté les résultats d'un essai national intergroupe (INT 116) dans lequel les patients ayant subi une résection à visée curative d'un cancer de l'estomac (de stade IB à IV M0) recevaient une observation seule ( $n = 275$ ) ou une chimioradiothérapie adjuvante ( $n = 281$ ) [44]. Le traitement consistait en un cycle comprenant 425 mg/m<sup>2</sup>/jour de 5-FU et 20 mg/m<sup>2</sup>/jour d'acide folinique (leucovin), pendant cinq jours consécutifs, suivi un mois après par une radiothérapie à la dose de 4 500 cGy administrée avec 400 mg/m<sup>2</sup>/jour de 5-FU et 20 mg/m<sup>2</sup>/jour de leucovorin de j1 à j4 et les trois derniers jours de radiothérapie. Un mois après la fin de la radiothérapie, deux cycles additionnels de chimiothérapie, avec 425 mg/m<sup>2</sup>/jour de 5-FU et 20 mg/m<sup>2</sup>/jour de leucovorine, pendant cinq jours consécutifs, ont été administrés à un mois d'intervalle. Après un suivi moyen de cinq ans, en comparaison avec la chirurgie seule, la survie globale à cinq ans montrait une amélioration de 11,6 % (40 % *versus* 28,4 %, respectivement ;  $p < 0,001$ ), et la survie sans rechute était augmentée de 25 % à 31 % ( $p < 0,001$ ) dans le groupe avec chimioradiothérapie. Une toxicité de grades 3 et 4 (principalement hématologique et gastro-intestinale) est survenue chez 41 % et 32 % des patients, respectivement, dans le groupe radiochimiothérapie ; trois patients sont décédés des effets toxiques du traitement. Les auteurs ont conclu qu'une chimiothérapie adjuvante avec 5-FU + acide folinique et une radiothérapie devaient être envisagées pour tous les patients présentant un cancer de l'estomac de risque élevé. Cependant, cette approche soulève encore quelques questions sujettes à discussions, ce qui rend la plupart des oncologues européens et asiatiques peu enclins à considérer la chimioradiothérapie adjuvante comme standard thérapeutique chez les patients avec un cancer de l'estomac. Bien que le type de lymphadénectomie n'ait pas été rendu obligatoire par le protocole d'étude, seulement 10 % des patients ont eu une résection D2, 36 % ont eu une résection D1 et 54 % une résection D0. Par conséquent, plus de la moitié des patients ont eu une dissection lymphatique, dans laquelle ont été enlevées moins de (ou aucune des) six stations ganglionnaires lymphatiques habituellement comprises dans la dissection D1. Il est possible que la chimioradiothérapie puisse compenser les effets d'une dissection ganglionnaire suboptimale. Des résultats pour la survie, similaires à ceux retrouvés dans le bras traitement, ont été rapportés dans la littérature, pour la chirurgie seule lorsqu'une lymphadénectomie convenable avait été réalisée. De plus, la plus grande partie de l'effet bénéfique de la chimioradiothérapie était liée à un meilleur contrôle local, plus qu'à la prévention de la maladie à distance et, bien que les patients traités par chimioradiothérapie aient eu moins de récurrences locales, les récurrences à distance ont été équivalentes dans les deux bras de l'essai. Dans une analyse de suivi de l'essai intergroupe 0116, il n'a pas été retrouvé d'interaction significative entre, d'une part, les variables chirurgicales ou anatomopathologiques et, d'autre part, l'effet favorable du traitement adjuvant ; cependant, cette analyse a été considérée comme étant de puissance faible. Plus intéressant encore, les auteurs ont conclu qu'une chirurgie incomplète diminuait nettement la survie [44, 45]. En 2005, Kim *et al.* [46] ont publié les

résultats d'une étude observationnelle suggérant un bénéfice clinique pour la chimioradiothérapie adjuvante. La population comportait 544 patients avec gastrectomie D2 pour cancer de l'estomac, traités en postopératoire par 5-FU, leucovorine et radiothérapie. Le taux de rechute et la survie ont été comparés (pendant la même période, 1995-2001) avec les résultats de 446 patients qui avaient subi une chirurgie sans traitement adjuvant additionnel. La chimiothérapie postopératoire prolongeait de façon significative la survie (95,3 mois *versus* 62,6 mois pour le groupe contrôle ;  $p = 0,02$ ) et la survie sans maladie (75,6 mois *versus* 52,7 mois pour le groupe contrôle ;  $p = 0,016$ ).

### Thérapies néoadjuvante et adjuvante : conclusions

Plusieurs options et stratégies peuvent être proposées, quoique, en Europe, les données probantes en faveur de la chimiothérapie « peropératoire » soient considérées comme plus importantes, et de nombreux cliniciens proposent cette stratégie afin d'améliorer les résultats thérapeutiques des patients :

- la chimiothérapie périopératoire (ECF) peut être recommandée (niveau de preuve 2), pour les stades II-IV M0 de la maladie ;
- en se basant sur les résultats de l'essai intergroupe 0116, la chimioradiothérapie adjuvante peut être recommandée (niveau de preuve 2) après dissection ganglionnaire limitée (D0, D1), pour les stades II à IV M0 de la maladie ; cette stratégie nécessite un apport calorique adapté ;
- il n'existe aucune recommandation concernant l'utilisation systématique de la chimiothérapie adjuvante chez les patients avec un cancer localisé au niveau de la jonction œsophagogastrique, quoique certains patients à haut risque puissent en bénéficier ; ainsi, la chimiothérapie postopératoire peut être proposée aux patients qui n'ont pas bénéficié de chimiothérapie peropératoire et auxquels il ne peut être proposé de chimioradiothérapie postopératoire ;
- les données des essais randomisés sont insuffisantes pour recommander la thérapie intrapéritonéale, la radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante, l'immunothérapie néoadjuvante ou adjuvante, soit seules, soit combinées, en dehors d'un essai clinique ;
- il n'existe aucune recommandation concernant l'utilisation de la chimiothérapie adjuvante chez les patients aux stades II, ganglions négatifs, principalement parce que le succès de la dissection D2 a été largement démontré ;
- des analyses de sous-groupes, provenant de plusieurs méta-analyses et essais prospectifs, suggèrent que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante serait plus important chez les patients présentant des métastases lymphatiques.

Tableau I

| Stade      | T - Tumeur primitive | N - ganglions | M - métastases à distance |
|------------|----------------------|---------------|---------------------------|
| Stade 0    | Tis                  | N0            | M0                        |
| Stade IA   | T1                   | N0            | M0                        |
| Stade IB   | T1                   | N1            | M0                        |
|            | T2                   | N0            | M0                        |
| Stade II   | T1                   | N2            | M0                        |
|            | T2                   | N1            | M0                        |
|            | T3                   | N0            | M0                        |
| Stade IIIA | T2                   | N2            | M0                        |
|            | T3                   | N1            | M0                        |
|            | T4                   | N0            | M0                        |
| Stade IIIB | T3                   | N2            | M0                        |
| Stade IV   | T4                   | N1, N2, N3    | M0                        |
|            | T1, T2, T3           | N3            | M0                        |
|            | Tous T               | Tous N        | M1                        |

### Cancer gastrique métastasé : traitement palliatif, existe-t-il un standard ?

Quatre essais randomisés [47] ont étudié le rôle de la chimiothérapie associée aux soins palliatifs par rapport aux soins palliatifs seuls. Dans tous ces essais, le choix de débiter une chimiothérapie au moment de la progression, symptomatique ou objective, était à la discrétion du clinicien traitant. Ces séries étaient relativement de faible amplitude, principalement à cause de leur design atypique (chimiothérapie *versus* pas de chimiothérapie initiale, chimiothérapie au moment de la progression de la maladie ou à la demande), et du fait que lorsque l'analyse intérimaire montrait un avantage en faveur de la chimiothérapie, cela entraînait l'arrêt de l'étude. Les patients qui étaient dans le bras soins palliatifs seulement, même quand il leur était permis de recevoir une chimiothérapie plus tard, avaient une survie moyenne de 3-5 mois, comparés aux patients du bras chimiothérapie immédiate, qui avaient une survie moyenne de 8-11 mois. Au total, la survie était augmentée d'environ 6 mois (3-9 mois). Ces données sont nettement favorables à la conclusion que la chimiothérapie possède un effet réel, bien que modeste, sur la survie des patients au stade avancé de la maladie. Il convient de noter qu'aucun des régimes thérapeutiques utilisés dans les essais de soins palliatifs ne comportait de cisplatine ou une des associations les plus utilisées récemment. Il y a des éléments solides qui permettent de penser que le traitement standard des patients au stade avancé ou métastatique de la maladie, qui n'ont pas de comorbidité pertinente, avec un ECOG égal à 0-2, et sans carcinomatose péritonéale, devrait être une chimiothérapie palliative systémique, débutée le plus rapidement possible après le diagnostic (niveau de preuve 1). Au contraire, les patients qui ont de nombreuses métastases, avec un ECOG supérieur ou égal à 2, et qui présentent des comorbidités, ont moins de chance de répondre positivement à la chimiothérapie. Ce qui fait que les soins de support ou les soins palliatifs représentent le choix thérapeutique recommandé dans la majorité des cas. Cependant, la décision de débu-

ter ou non une chimiothérapie doit se prendre au cas par cas, en gardant à l'esprit que le traitement au stade IV de la maladie est à la base un traitement palliatif, et que les objectifs principaux sont le contrôle des symptômes, le maintien de la qualité de vie et probablement aussi l'amélioration de la survie.

La méta-analyse rapportée par Wagner *et al.* [48] incluait trois études éligibles, avec un total de 184 patients. Le RR global était de 0,39 (IC 95 %, 0,28-0,52), en faveur des bras chimiothérapie, ce qui démontre un très net avantage de la survie globale par rapport aux soins palliatifs seuls, se traduisant par un avantage de la survie moyenne pondérée d'environ six mois.

Le bénéfice d'une chimiothérapie combinée a été démontré par rapport à la mono-chimiothérapie en termes de survie globale [47, 48]. Plusieurs études ont étudié l'activité des bi- ou trithérapies. Parmi les médicaments utilisés dans ces associations thérapeutiques, on retrouve les fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine ou S-1 dans certains pays asiatiques), les platines (cisplatine ou oxaliplatine), les taxanes (docétaxel ou paclitaxel), l'épirubicine et l'irinotécan. Les fluoropyrimidines sont souvent un élément essentiel dans ces associations ; il a été prouvé que le 5-FU et la capécitabine ont une activité identique au stade avancé du cancer de l'estomac. Dans les pays occidentaux, les essais utilisant S-1 ont été décevants. Les platines sont aussi très souvent utilisées dans les associations thérapeutiques : plusieurs études ont aussi démontré une activité similaire de la cisplatine et de l'oxaliplatine. Le docétaxel a été plus largement étudié que le paclitaxel. L'addition de docétaxel au 5-FU et à la cisplatine augmente l'activité (régime DCF), mais aussi la toxicité [47]. L'utilisation de l'irinotécan n'a pas été approuvée pour le cancer de l'estomac, bien qu'il soit aussi actif dans les régimes thérapeutiques du cancer gastrique. L'épirubicine est aussi associée à une fluoropyrimidine et une platine dans certains centres, sur la base d'essais réalisés au Royaume-Uni, bien qu'une méta-analyse récente du groupe GASTRIC n'ait pas démontré un avantage net de cette molécule. Par conséquent, plusieurs options peuvent être proposées comme régimes thérapeutiques de référence : une bithérapie associant une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) à une cisplatine (ou oxaliplatine) ou une trithérapie DCF ou ECF (ou ECC ou EOC). Cependant, la survie moyenne reste dans une fourchette de 8-11 mois au cours des essais actuels. Récemment, le bénéfice d'une chimiothérapie de deuxième ligne a aussi été démontré, avec un effet modeste mais net d'un traitement de deuxième ligne (irinotécan) comparé au BSC.

Bien que le cancer de l'estomac soit chimiosensible (RR 30-40 %), les résultats thérapeutiques restent faibles. Le taux de réponse complète est très bas, et la réponse est de courte durée. De plus, les régimes thérapeutiques combinés sont relativement « lourds » à supporter pour des patients dont l'état général est souvent dégradé [26, 27]. Il est donc clair que de meilleures options thérapeutiques sont nécessaires. La recherche concernant les médicaments ciblés s'est récemment intensifiée. La bithérapie 5-FU/capécitabine et cisplatine sert souvent de support pour les régimes combinés à de nouveaux médicaments ciblés. Une survie significativement plus longue a été démontrée pour l'association de fluoropyrimidine/cisplatine plus trastuzumab, chez les patients présentant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 positif, comparée à la bithérapie seule [49]. Le trastuzumab est devenu le premier médicament ciblé avec une activité prouvée dans le cancer de l'estomac, et l'association trastuzumab avec

une fluoropyrimidine et une cisplatine est devenue le standard thérapeutique dans le cancer de l'estomac métastatique HER-2 positif. L'essai ToGA a été réalisé chez des patients dont les taux de HER-2 à l'immuno-histochimie (IHC) étaient de 3+ ou qui avaient une tumeur FISH positive ; cet essai a démontré un bénéfice significatif en termes de survie (13,8 *versus* 11,1 mois ; RR : 0,74). Pour les patients qui présentaient une tumeur très positive pour HER-2 (IHC 2+ et FISH positive ou IHC 3+), un bénéfice pour la survie encore plus grand a été démontré (survie moyenne : 16,0 *versus* 11,8 mois ; RR : 0,65) [49]. L'effet du bevacizumab a été étudié en association avec la capécitabine/cisplatine dans un vaste essai de phase 3. L'essai a démontré une différence non significative de la survie. Des variations géographiques pertinentes ont été relevées. Cet essai comporte un important programme de détection de ces biomarqueurs. D'autres médicaments ciblés sont en cours d'étude, soit en association avec des cytotoxiques (inhibiteurs de l'angiogénèse, inhibiteurs de l'EGF [*epidermal growth factor*] ou autres inhibiteurs anti-HER-2), soit en monothérapie (inhibiteur mTOR, everolimus), offrant ainsi l'espoir d'une amélioration des résultats thérapeutiques.

## Références

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E (2010) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 Eur J Cancer 46: 765-81. Epub 2010 Jan 29
2. Pera M, Cameron A, Trastek V *et al.* (1993) Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. Gastroenterol 104: 510-3
3. Haenszel W, Kuniyama M, Segi M *et al.* (1992). Stomach cancer among Japanese in Hawaii. J Natl Cancer Inst 49: 969-88
4. Lauren P (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histological classification. Acta Pathol Microbiol Scand 64: 31-49
5. Rustgi A (1995) Gastrointestinal Cancers: Biology, Diagnosis, and Therapy. Philadelphia, Lippincott-Raven
6. Ramon J, Serra L, Cerdo C, Oromi J (1992). Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. 71:1731-5.
7. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR *et al.* (1988) Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 319: 525-32
8. Gonzalez C, Pera G, Agudo A *et al.* (2003) Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). Int J Cancer 107: 629-34
9. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen T *et al.* (2007) Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. Int J Cancer 120: 128-32
10. Helicobacter and Cancer Collaborative Group (2001) Gastric cancer and helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. Gut 49: 347-53
11. Parsonnet J (1995) The incidence of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 9(Suppl 2): 45-51

12. Eslick G (2006) *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 12: 2991-9
13. Barber M, Fitzgerald R, Caldas C (2006) Familial gastric cancer - aetiology and pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20: 721-34
14. Fisher S, Davis F, Nelson R *et al.* (1993) A cohort study of stomach cancer risk in men after gastric surgery for benign disease. *J Natl Cancer Inst* 85: 1303-10
15. Hsing A, Hansson L, McLaughlin J *et al.* (1993) Pernicious anemia and subsequent cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 71: 745-50
16. Karpeh M, Brennan M (1994) Progress in the management of gastric cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1: 125-30
17. Hallissey M, Jewkes A, Dunn J *et al.* (1993) Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. *Br J Surg* 80: 1418-20
18. Dent D, Madden M, Price S (1988) Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 5: 110-2
19. Robertson C, Chung S, Woods S *et al.* (1994) A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 220: 176-82
20. Bonenkamp J, Songun I, Hermans J *et al.* (1995) Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 345: 745-8
21. Bonenkamp J, Hermans J, Sasako M *et al.* (1999) Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340: 908-14
22. Hartgrink H, Van de Velde C, Putter H *et al.* (2004) Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 22: 2069-77
23. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E *et al.* (2010) Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial, *Lancet Oncology* 11: 439-49
24. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J *et al.* (1999) Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 79: 1522-30
25. McCulloch P, Niita M, Kazi H, Gama-Rodrigues J (2005) Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 92: 5-13
26. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N *et al.* (2006) The neo-adjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric adenocarcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Ann Oncol* 17 (Suppl 6): vi13-8
27. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A *et al.* (2008) Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 44: 182-94
28. Yoo C, Noh S, Shin D *et al.* (2000) Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 87: 236-42

29. Gunderson L, Sosin H (1982) Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Biol Phys* 8: 1-11
30. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, Hasegawa K (2000) Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group. *Oncology* 58: 191-7
31. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T *et al.* (2007) Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 357: 1810-20
32. Hermans J, Bonenkamp J, Boon M *et al.* (1993) Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11: 1441-7
33. Earle C, Maroun J (1999) Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 35: 1059-64
34. Mari E, Floriani I, Tinazzi A *et al.* (2000) Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 11: 837-43
35. Panzini I, Gianni L, Fattori P *et al.* (2002) Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 88: 21-7
36. Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG *et al.* (2002) Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 8: 1023-8
37. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B (2002) Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 168: 597-608
38. The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group (2010) Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer A Meta-analysis. *JAMA* 303: 1729-37
39. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y (2003) Gastrectomy peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 21: 233-48. Review
40. Yu W, Whang I, Chung HY *et al.* (2001) Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 25: 985-90
41. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH *et al.* (2007) A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 2702-13. Epub 2007 Jul 26. Review
42. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al.* (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20

43. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B *et al.* (2007) Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 25(Suppl): 4510
44. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J *et al.* (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-30
45. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T (2002) Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 9: 278-86
46. Kim S, Lim DH, Lee J *et al.* (2005) An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1279-85
47. Catalano V, Labianca R, Beretta GD *et al.* (2009) Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 71: 127-64. Epub 2009 Feb 20
48. Wagner AD, Grothe W, Haerting J *et al.* (2006) Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 24: 2903-9
49. Bang Y, Van Cutsem E, Feyereislova A *et al.* (2010) Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376: 687-97. Epub 2010 Aug 19

Les cancers colorectaux (CCR) sont la deuxième cause de mortalité par cancer en France et un problème de santé publique [1]. La chirurgie est le traitement curatif de référence du CCR mais, pour les patients non résecables d'emblée, les traitements médicaux peuvent permettre secondairement une chirurgie curative. La chimiothérapie de ces CCR a beaucoup progressé et la prise en charge des CCR est devenue très pluridisciplinaire à tous les stades. Malgré le dépistage et les progrès de la chirurgie, de la réanimation, des traitements adjuvants et une prise en charge plus précoce et de plus en plus efficace, la mortalité des CCR reste élevée avec un taux de survie de 51 % à 5 ans.

## Introduction – Généralités

Dans le monde, le CCR est le 4<sup>e</sup> cancer en fréquence chez l'homme et le 3<sup>e</sup> cancer chez la femme avec respectivement 550 000 et 473 000 cas incidents par an, avec, des taux d'incidence standardisés de 20,1 et 14,6 cas pour 100 000 respectivement. Les taux de mortalité sont la moitié des taux d'incidence et c'est le 2<sup>e</sup> cancer chez l'homme après le cancer de la prostate et le 3<sup>e</sup> chez la femme après les cancers du sein et du col de l'utérus [2]. Il existe une importante variabilité géographique liée à des différences d'expositions aux facteurs de risques environnementaux et alimentaires [2].

La France est à risque élevé avec 37 413 nouveaux cas estimés en 2005, représentant 11,7 % des cancers incidents ; au 3<sup>e</sup> rang chez l'homme et au 2<sup>e</sup> chez la femme. Les CCR sont responsables de 16 865 décès (11,6 % des décès par cancer) [1]. Parmi les nouveaux cas de CCR diagnostiqués chaque année en France, 30 % ont une tumeur localement avancée et/ou métastatique non résecables [3] et, 30 à 60 % des CCR développent secondairement des métastases viscérales [4].

Des facteurs alimentaires et des métabolites de xénobiotiques ingérés sont impliqués dans la carcinogenèse colique ; une alimentation trop riche en graisses, en farines, en protéines, en viandes, la sédentarité et la consommation d'alcool augmentent les risques de CCR, inversement, la consommation de légumes verts, de fibres alimentaires, de fruits crus ou de poissons seraient protecteurs ainsi que le calcium, la vitamine D, les vitamines antioxydantes (vitamines A, C, E) et les folates.

Environ 80 % des CCR dérivent d'un polype adénomateux passant par un stade de dysplasie dont on distingue trois grades (légère, modérée et sévère) [5] ; la cancérisation se fait dans un délai estimé à dix ans ; le risque de dysplasie sévère

augmente avec la taille, le nombre et le pourcentage du contingent vilieux [6]. L'intérêt du dépistage des CCR repose sur cette séquence adénome-adénocarcinome et le traitement précoce des adénomes avancés.

Environ 5 % des CCR surviennent dans un contexte d'hérédité autosomique dominante et nécessitent une prise en charge avec des spécialistes en oncogénétique. Il s'agit soit d'une polypose adénomateuse familiale (PAF), caractérisée par une mutation germinale du gène APC qui représente moins de 1 % des CCR et peut être associée à des manifestations extra-coliques ; soit de CCR héréditaire sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch) [7] lié à une mutation d'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, qui représente 3 % des CCR et est associé à un risque de développer d'autres cancers ; ce syndrome doit être évoqué lorsque les Critères d'Amsterdam II sont réunis [8] mais aussi en cas de cancers chez un patient de moins de 50 ans ou ayant des cancers multiples... D'autres facteurs génétiques peuvent être associés à un risque accru de CCR : mutations du gène MYH, associées à des polyposes atténuées (autosomique récessive) [9], syndrome de Peutz-Jeghers (autosomique dominante, mutation du gène *LKB1*) [10]. Il existe par ailleurs un risque de développer un CCR multiplié par deux chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré d'un sujet atteint de CCR ou d'un adénome [11] avec modulation selon l'âge du cas index ou le nombre de malades au sein de la famille.

**Tableau I** – Recommandations pour le dépistage.

| Niveaux de risque | Caractéristiques                                                                                                                                                                        | Risque estimé de CCR avant 74 ans | Recommandations                                                                                                                                                  |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moyen             | Absence d'ATCD personnels ou familiaux de polype ou de CCR                                                                                                                              | 3,5 %                             | De 50 à 75 ans, test Hémocult®II tous les 2 ans et coloscopie en cas de positivité                                                                               |
| Élevé             | ATCD personnel de polype > 1 cm ou de CCR ou ATCD familial de polype > 1 cm ou de CCR avant 60 ans chez un apparenté au 1 <sup>er</sup> degré ou ATCD personnel de colite inflammatoire | 6 à 10 %                          | Coloscopies régulières<br>À partir de 45 ans ou 5 ans avant le cas index en cas d'ATCD familial<br>À partir de 10 ans d'évolution en cas de colite inflammatoire |
| Très élevé        | Facteur génétique de prédisposition                                                                                                                                                     | > 30 %                            | Consultation d'oncogénétique et endoscopies régulières                                                                                                           |

ATCD : antécédent ; CCR : cancer colorectal ; HNPCC pour Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

**Tableau II** – Facteurs génétiques de prédisposition [<http://www.tncd.org>]

| Maladie ou syndrome             | Transmission autosomique | Gène(s) impliqué(s)                 | Risque estimé de CCR          | Autres cancers associés                                                       |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Polypose adénomateuse familiale | dominante                | APC                                 | 100 % avant 40 ans            | Cancer du duodénum, tumeurs desmoïdes                                         |
| Syndrome HNPCC ou de Lynch      | dominante                | hMLH1, hMSH2, hPMS2, hMSH6 et hPMS1 | 1 % par an soit 70 % à 70 ans | Cancer colorectal, de l'endomètre, de l'intestin grêle ou des voies urinaires |
| Syndrome de Peutz-Jeghers       | dominante                | LKB1                                | 30-40 % à 70 ans              | Cancer du sein, de l'intestin grêle, de l'estomac, du pancréas...             |
| Polypose atténuée               | récessive                | MYH                                 | variable                      | Cancer du duodénum                                                            |

D'autres facteurs de risque de CCR existent : antécédent personnel de CCR (risque multiplié par 2 de CCR métachrone) ; rectocolique hémorragique (notamment en cas de pancolite évoluant depuis plus de 15 ans) et à un moindre degré dans la maladie de Crohn.

Au total, les CCR représentent une affection très hétérogène ; ils sont la conséquence d'un processus multi-étapes avec accumulation d'altérations génétiques ; deux grandes voies de carcinogenèse sont actuellement reconnues : l'instabilité chromosomique (CIN : *chromosomal instability* ou MSS : *microsatellite stability*) dont le paradigme est la PAF, et, l'instabilité des microsatellites (MSI pour *microsatellite instability*) dont le paradigme est le Sd HNPCC [7]. Une troisième voie de carcinogenèse est avec un phénotype d'hyperméthylation des îlots CpG du génome (CIMP pour « *high-CpG Island methylator phenotype* ») qui serait un facteur de mauvais pronostic en cas de tumeur CIN [12].

## Bilan diagnostique et préthérapeutique

Le bilan doit être réalisé de façon pluridisciplinaire. L'endoscopie (rectoscopie rigide ou coloscopie) permet d'affirmer le diagnostic au moyen de biopsies réalisées au niveau de toute lésion suspecte colique ou rectale. L'interrogatoire et l'examen clinique précisent les antécédents familiaux de CCR, l'état général du patient, les risques opératoires et l'extension locorégionale ou métastatique, sans oublier les aires ganglionnaires et le toucher rectal. En cas de cancer du rectum, le toucher rectal est essentiel pour évaluer l'extension locorégionale, la distance entre le pôle inférieur de la lésion et la marge anale et le caractère fixé ou non de la lésion [13]. Si réalisable, la coloscopie totale recherchera des lésions synchrones (cancer ou polype) et en cas de sténose infranchissable lors de l'examen initial une coloscopie totale devra être faite dans les neuf mois suivant l'intervention. Les autres explorations utiles à la décision thérapeutique sont une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire. L'examen tomodensitométrique (TDM) abdomi-

nal préopératoire n'est pas systématique mais conseillé. En cas de cancer du rectum localement évolué, une TDM du pelvis évalue l'extension à la graisse périrectale et/ou une atteinte de l'appareil urinaire ; l'écho-endoscopie rectale est utile en cas de cancers peu évolués où le geste chirurgical est conditionné par l'extension dans la paroi rectale et l'existence d'adénopathies périrectales. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne permet seule l'évaluation de l'infiltration de la tumeur dans le mésorectum, d'une atteinte du sphincter anal ou des parties molles périnéales et de l'estimation précise de la marge circonférentielle qui idéalement doit être supérieure à 2 mm. Le dosage de l'ACE a une valeur pronostique et, en cas d'élévation, il fait rechercher des métastases.

La classification recommandée est celle TNM de l'UICC qui considère l'extension en profondeur (T), la présence de ganglions envahis (N) et de métastases à distance (M). [<http://www.tnmd.org>].

**Tableau III** – Classification TNM des cancers colorectaux (UICC, 2002).

|                                |                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tumeur primitive (T)</b>    |                                                                                                                                                                                     |
| Tx                             | Tumeur non évaluable                                                                                                                                                                |
| T0                             | Pas de tumeur sur le prélèvement                                                                                                                                                    |
| Tis                            | Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intraépithéliale ou envahissant la <i>lamina propria</i> (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la <i>muscularis mucosae</i> |
| T1                             | La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser                                                                                                                                 |
| T2                             | La tumeur envahit la musculature sans la dépasser                                                                                                                                   |
| T3                             | La tumeur envahit la sous-séreuse sans atteinte du revêtement mésothélial et le tissu péricolique non péritonéalisé ou le tissu périrectal                                          |
| T4                             | La tumeur franchit le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de voisinage                                                                                                     |
| <b>Ganglions régionaux (N)</b> |                                                                                                                                                                                     |
| Nx                             | Statut ganglionnaire non évaluable                                                                                                                                                  |
| N0                             | Absence de métastases ganglionnaires régionales                                                                                                                                     |
| N1                             | Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux                                                                                                                              |
| N2                             | Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux                                                                                                                          |
| <b>Métastases (M)</b>          |                                                                                                                                                                                     |
| Mx                             | Statut métastatique inconnu                                                                                                                                                         |
| M0                             | Pas de métastase                                                                                                                                                                    |
| M1                             | Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considéré comme M1)                                                                      |

## Traitement des cancers du côlon potentiellement curables

### Principes généraux

Les décisions thérapeutiques doivent être pluridisciplinaires. Le traitement du CCR non métastatique est chirurgical et doit respecter les règles de la chirurgie carcinologique ; les traitements complémentaires sont efficaces et indiqués en fonction du stade tumoral ; les formes métastatiques bénéficient des traitements médicaux qui en ont changé le pronostic.

### Traitement de la tumeur primitive

#### *Les polypes dégénérés*

La polypectomie endoscopique, à l'anse diathermique ou par mucosectomie, des adénomes contenant un foyer de carcinome intramuqueux est suffisante si l'exérèse est complète avec un risque d'envahissement ganglionnaire nul [14]. En cas d'envahissement de la sous-muqueuse (tumeur T1), le risque d'atteinte ganglionnaire varie de 0 à 25 % [15-17] et ceux qui sont de bon pronostic sans risque de récurrence sont les tumeurs bien différenciées, sans embolies vasculaires ou lymphatiques, sans îlots tumoraux au front d'invasion (*budding*), avec marge latérale supérieure ou égale à 1 mm, et envahissement limité à la partie superficielle de la sous-muqueuse (3 mm dans le pied des polypes pédiculés et 1 ou 2 mm pour les polypes sessiles) [18-21] ; ils ne nécessitent pas de colectomie complémentaire de sécurité. En revanche, si l'un de ces facteurs manque, une colectomie segmentaire doit compléter la polypectomie [22].

#### *Les tumeurs infiltrantes*

L'exérèse des CCR peut être réalisée par laparotomie ou laparoscopie avec un minimum de manipulation de la tumeur, des marges minimales de côlon sain de 5 cm et une ligature des vaisseaux à leur origine permettant une exérèse large du mésocôlon et des ganglions lymphatiques de drainage. En cas de cancers multiples synchrones, une colectomie totale ou subtotalaire est nécessaire. Une ovariectomie est discutée chez la femme ménopausée (5 à 10 % de risque de métastase ovarienne), potentiellement associée à une hystérectomie totale en cas de syndrome HNPCC (risque élevé de cancer de l'utérus).

En situation d'urgence (occlusion, perforation : 20 % des CCR) ou de perforation au niveau de la tumeur ou en amont (5 % des cas), les interventions seront soit des exérèses complètes parfois élargies à tout le côlon soit des dérivations avec exérèse réalisée dans un second temps. La pose d'une prothèse colique est parfois envisagée en cas de sténose tumorale basse pour permettre une meilleure préparation à une chirurgie secondaire.

L'examen anatomopathologique permet de déterminer le stade de la tumeur et donne des informations pronostiques qui conditionnent les traitements complémentaires.

**Tableau IV** – Taux de survie à 5 ans selon les stades du cancer du côlon (6<sup>e</sup> édition de l'AJCC).

| Stade | Groupe selon la classification TNM |         |         | Taux de survie à 5 ans (%) |
|-------|------------------------------------|---------|---------|----------------------------|
|       | Stade T                            | Stade N | Stade M |                            |
| I     | T1 ou T2                           | N0      | M0      | 93,2 %                     |
| Ia    | T3                                 | N0      | M0      | 84,7 %                     |
| Ib    | T4                                 | N0      | M0      | 72,2 %                     |
| IIa   | T1 ou T2                           | N1      | M0      | 83,4 %                     |
| IIb   | T3 ou T4                           | N1      | M0      | 64,1 %                     |
| IIc   | T                                  | N2      | M0      | 44,3 %                     |
| IV    | T                                  | N       | M1      | 8,1 %                      |

Il précise la différenciation tumorale, l'envahissement pariétal (stade T), le nombre de ganglions analysés et le nombre de ganglions envahis (stade N, un minimum de 12 ganglions doit être analysé pour que l'examen soit pertinent), l'existence d'une perforation tumorale ou non, les marges de résections chirurgicales, l'existence d'emboles tumoraux vasculaires, lymphatiques ou périnerveux. Le statut MSI, le statut du gène KRAS et l'infiltrat de cellules immunitaires sont demandés au cas par cas.

Les indications des traitements complémentaires dépendent du stade, de l'existence d'une perforation et du statut MSI. Les tumeurs MSI+ ont un pronostic plus favorable que les tumeurs MSS [23]. Certains facteurs biologiques sont de mauvais pronostic mais sans impact dans la décision thérapeutique (gène *TP53*, surexpression de la thymidylate synthase, pertes de 8p, 17p, 18q...) [23-25].

### Traitement adjuvant

Il dépend du stade.

#### Stade III

En 2010, en cas de métastase ganglionnaire, il y a une indication à effectuer une chimiothérapie adjuvante dont l'efficacité a été démontrée en 1990 avec une association 5-FU et lévamisole pendant 1 an qui diminuait les risques de récurrence chez 20 % et de décès chez 15 % des CC [26]. En 1996, l'efficacité équivalente d'une association de 5-FU en bolus avec acide folinique (AF) (schéma de 5 jours mensuel ou schéma hebdomadaire) pendant 6 mois sans lévamisole a été rapportée. Parallèlement les chimiothérapies orales se sont révélées équivalentes (absence d'infériorité) au 5-FU/AF intraveineux que ce soit avec l'UFT [27] ou la capécitabine [28] ; la capécitabine a une AMM dans cette indication et est moins toxique que le schéma intraveineux à l'exception du syndrome « main-pied ». Le schéma LV5FU2 (administration toute les 2 semaines avec 5-FU en bolus + perfusion continue associée à de l'AF) comparé au schéma 5-FU/LV mensuel s'est révélé aussi efficace et moins toxique [29], et est devenu le standard en France en 2002. Les associations de LV5FU2 à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan ayant démontré leur efficacité chez les patients atteints de CCR métastatique ont été évaluées en adju-

vant. L'association LV5FU2 + oxaliplatine (schéma Folfox4) a démontré son efficacité en adjuvant dans l'étude MOSAIC [30]. Cette étude a comparé le Folfox4 au LV5FU2 chez plus de 2 200 patients opérés d'un cancer du côlon de stade II et III et montré une augmentation significative de la survie sans progression à trois ans pour le bras avec oxaliplatine (78,2 % vs 72,9 %, tous patients confondus ; 72,2 % vs 65,3 %, pour les stades III) avec une différence de 5 % d'événements à trois ans (26,1 vs 21,1 %) et un HR de 0,77 correspondant à 23 % de réduction du risque de rechute. Ces résultats ont été confirmés avec 6 ans de suivi [31] avec une amélioration brute de la survie globale de 4,3 % ( $p = 0,029$ ) pour les stades III. La neurotoxicité cumulative de l'oxaliplatine a été invalidante chez une minorité de patients (12 % en fin de traitement et seulement 4 % 18 mois après). Les autres toxicités (hématologique, digestive, réactions allergiques) ont été significativement accrues dans le bras Folfox4, tout en restant gérables, et seulement 1,8 % des patients ont présenté une neutropénie fébrile ; enfin, les taux de décès en cours de traitement étaient semblables dans les deux bras (0,5 %). L'intérêt de l'oxaliplatine en situation adjuvante en association avec le 5-FU et l'AF a été confirmé par l'étude américaine du NSABP C-07 [32] et par une autre étude associant la capécitabine (fluoropyrimidine orale) et l'oxaliplatine [33].

Parallèlement des études évaluant l'efficacité de l'irinotécan en adjuvant ont été conduites. Trois essais de phase III associant l'irinotécan avec du 5-FU et AF n'ont pas démontré l'intérêt de l'irinotécan dans cette situation.

En 2010, au vu de l'ensemble de ces résultats, l'association 5-FU/AF/oxaliplatine ou capécitabine/oxaliplatine pour 6 mois reste le standard pour les patients opérés d'un cancer du côlon de stade III (cf. thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) : [www.tncd.org](http://www.tncd.org)).

## Stade II

Le bénéfice absolu de la chimiothérapie adjuvante, pour les patients ayant un CC de stade II, est inférieur à celui observé dans les stades III en raison d'un risque inférieur de récurrence. Seuls certains patients sélectionnés peuvent potentiellement tirer un bénéfice significatif. En effet, les CC de stade II forment un groupe très hétérogène avec des lésions dépassant la musculuse, sans atteinte ganglionnaire ni métastase, il regroupe les tumeurs T3 et T4, N0M0. La survie de ces tumeurs (tableau IV) reflète cette hétérogénéité avec des taux de survie globale à 5 ans allant de 87,5 % pour les T3N0 (stade IIA) sans autres facteurs de mauvais pronostic à 56,5 % pour les tumeurs envahissant les organes de voisinages T4bN0 (stade IIC). Bien que peu d'études aient été consacrées au stade II, la preuve de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante pour ces stades a été apportée par l'étude QUASAR qui a randomisé 3 238 patients atteints de CCR [34] ; cette étude comparait une chimiothérapie à base de 5-FU et AF ( $\pm$  lévamisole) à l'absence de traitement. La survie globale à 5 ans a été respectivement de 80,3 % et 77,4 %, soit un gain de survie de 2,9 % ( $p = 0,04$ ) avec un HR à 0,83 (IC95 : 0,71-0,97) en faveur du bras chimiothérapie.

Globalement il existe donc des arguments en faveur de la chimiothérapie adjuvante avec un bénéfice modeste et la question principale est celle de la sélection des patients de stade II qui bénéficieront le plus de la chimiothérapie et de ceux qui n'en bénéficieront pas. Cette sélection repose sur la présence des facteurs de mau-

vais pronostic des stades II qui à ce jour sont le stade T4, l'existence d'une perforation tumorale (l'occlusion est plus discutée), une faible différenciation, un nombre de ganglions examinés < 10, l'existence d'engainements péri-nerveux ou d'embolies vasculaires et le statut microsatellite stable. La détermination du statut microsatellite stable (MSS) ou instable (MSI) de la tumeur est donc utile pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante car les patients avec tumeur de stade II MSI ont un excellent pronostic. Ce phénotype peut être déterminé par une technique de biologie moléculaire après extraction d'ADN à partir de la tumeur ou par étude immuno-histochimique de l'expression des protéines MLH1 et MSH2, plus facile à mettre en œuvre en routine et permettant de déterminer indirectement ce statut avec une bonne sensibilité et spécificité (l'absence d'expression de l'une de ces deux protéines au niveau tumoral suggérant un statut MSI).

Dans l'avenir, les puces à ADN (microarray, COLOPRINT®) devraient dans un avenir proche aider à mieux poser les indications des traitements adjuvants pour les CCR.

Ainsi, le débat concernant l'efficacité et l'indication d'une chimiothérapie adjuvante après exérèse d'un cancer colique de stade II n'est pas clos et les attitudes divergent selon les continents, les pays et même les centres. Le TNCD recommande de discuter une chimiothérapie en cas de cancer colique de stade II associé à un/des facteur(s) de mauvais pronostic : stade T4, perforation inaugurale, tumeur peu différenciée, nombre de ganglions examinés inférieur à 12, à condition que la tumeur soit MSS et de se contenter d'une surveillance simple dans les autres cas (stade II à bas risque, MSI et patients âgés avec comorbidités).

L'âge et le désir de traitement du patient sont aussi des facteurs à prendre en compte, la décision devant être discutée avec le patient (principe de la « décision médicale partagée ») conformément aux recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). La discussion se fait entre absence de tout traitement complémentaire ou une association LV5FU2 ou une fluoropyrimidine orale et les associations oxaliplatine-fluoropyrimidines ne seront discutées que pour les stades II à très haut risque de récurrence, notamment les T4.

### **Patients âgés**

L'intérêt et la faisabilité d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU chez les patients âgés de plus de 70 ans a été rapporté par Sargent *et al.* [35] dans une méta-analyse d'essais à partir des données individuelles qui a conclu à l'absence d'interaction entre l'âge et l'efficacité de la chimiothérapie. Par ailleurs, il n'y avait pas d'augmentation de la toxicité avec le 5-FU/FA sauf pour la leucopénie dans une étude. Récemment, l'efficacité des chimiothérapies contenant l'oxaliplatine a été remise en question pour les patients de plus de 70 ans [36] où a été rapporté un bénéfice un peu moindre dans le protocole MOSAIC qui restait significatif avec une tolérance acceptable chez les patients âgés de plus de 70 ans. En pratique, il ne semble pas légitime de traiter différemment les patients de plus de 70 ans dès lors qu'ils sont en bon EG et les exclure *a priori* d'un traitement adjuvant en cas de stade III n'est pas licite. Il faut prendre en compte alors les comorbidités et l'espérance de vie présumée et si besoin demander une évaluation oncogériatrique

spécifique. Une fluoropyrimidine orale peut être une alternative au Folfox avec cependant parfois des problèmes d'observance et de tolérance chez ces patients et le protocole LV5FU2 peut alors être une alternative valable.

### **Place pour les thérapies ciblées**

Les thérapies ciblant la cellule tumorale (récepteur au facteur de croissance épithélial, *Epidermal Growth Factor Receptor* ou EGF-R) ou son microenvironnement (vascularisation) ont montré leur efficacité en situation métastatique. Plusieurs études ont évalué le bevacizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le *Vascular Endothelial Growth Factor* : VEGF) et le cétuximab (anticorps dirigé contre le EGF-R), en situation adjuvante [37]. L'étude NSABP C08 a évalué, chez 2 672 patients, l'ajout du bevacizumab (pour une durée totale de 12 mois) à 6 mois de Folfox en situation adjuvante ; les survies sans récurrence à 3 ans observées étaient respectivement de 75,5 % et 77,4 % dans les bras Folfox et le bras Folfox + bevacizumab, cette différence n'était pas significative ( $p = 0,13$ ) et l'étude est considérée comme négative sur son objectif principal mais il existait une réduction transitoire du risque de récurrence qui soulève la question de la durée de ces traitements [38]. Pour les anti-EGFR, les premiers résultats d'une étude américaine ont été également négatifs, y compris chez les patients KRAS non mutés (wt) [39]. Ainsi, même si deux études européennes évaluant le bevacizumab et le cétuximab sont encore en attente d'analyse, il est peu probable que leurs résultats changent la donne et pour l'instant il n'y a aucune indication pour les biothérapies dans le traitement adjuvant des cancers coliques.

### **Durée des traitements adjuvants des cancers coliques**

En considérant la dose/intensité moyenne des traitements reçus dans l'essai MOSAIC et les risques de toxicité cumulative, le timing et la durée des traitements adjuvants ont été discutés et deux essais sont en cours pour répondre à ces questions importantes : une méta-analyse prospective d'essais académiques internationaux, qui concernera plus de 10 000 patients, a été mise en place et compare une durée de chimiothérapie de 3 mois *vs* les 6 mois recommandés ; la France y participe et inclura 2 000 patients ; cette étude d'équivalence confirmera la possibilité ou non de raccourcir la durée des traitements (essai IDEA). Par ailleurs, une étude est en cours de mise en place pour évaluer une chimiothérapie péri-opératoire en adjuvant des CC avancés (essai ECKINOXE).

## Traitement des cancers du rectum potentiellement curables

### Principes généraux

Comme pour les cancers du côlon, le traitement des cancers du rectum repose sur la chirurgie carcinologique qui doit satisfaire aux impératifs spécifiques des règles de la chirurgie des cancers du rectum (en particulier l'exérèse complète du mésorectum : TME) et aux indications des traitements préopératoires par radiothérapie (RT) ou association radio-chimiothérapie (RT-CT).

Les cancers du rectum sont classiquement subdivisés en trois groupes en fonction de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale ou du sphincter : bas rectum (de 0 à 5 cm ou  $< 2$  cm), moyen rectum (de 5 à 10 cm ou de 2 à 7 cm) et haut rectum (de 10 à 15 cm ou  $> 7$  cm).

En plus de la classification TNM, la marge d'envahissement circonférentielle est un facteur pronostique majeur pour le risque de récurrence ; en cas de marge distale  $\leq 1$  cm ou circonférentielle  $\leq 1$  mm, la marge de résection est considérée comme envahie (résection R1).

### Radiothérapie ou radio-chimiothérapie préopératoire

#### Techniques

Un accélérateur linéaire délivrant des photons de haute énergie est requis ; le volume cible doit inclure le lit tumoral, les aires de drainage lymphatique et, en cas de tumeur du bas rectum, le périnée. Les organes critiques de voisinage à épargner sont l'intestin grêle (risque de grêle radique) et les têtes fémorales (risque de coxite radique). La technique d'irradiation nécessite 3 ou 4 faisceaux et la balistique optimale est déterminée au moyen d'une étude scanographique dosimétrique (radiothérapie conformationnelle). Deux longueurs d'étalement sont possibles ainsi que des associations à une chimiothérapie :

- la RT courte (RT 25) qui consiste en l'administration de 25 Gy en 5 fractions de 5 Gy, durant 5 jours consécutifs, suivie une semaine plus tard de la chirurgie du rectum ;
- la RT longue (RT 45) qui consiste en l'administration de 45 Gy en fractions de 1,8 Gy par séance, 5 séances par semaine, durant 5 semaines, suivie 5 à 7 semaines plus tard de la chirurgie du rectum ;
- la RT-CT qui consiste en une RT 45 combinée à une administration concomitante de fluoropyrimidines par voie systémique (5-fluorouracile) ou, le plus souvent, orale (capécitabine).

#### Résultats

Après exérèse complète du mésorectum (indispensable), un traitement préopératoire permet de diminuer encore le risque de récurrence locale mais ne diminue pas le risque de récurrence métastatique, et n'améliore pas la survie globale [40-44].

La RT-CT préopératoire diminue de moitié le risque de récurrence locale (6 % vs 13 %,  $p = 0,006$ ) et augmente le taux de conservation sphinctérienne (39 % vs 19 %,  $p = 0,004$ ) ; elle est mieux tolérée et est associée à une meilleure compliance que la RT-CT postopératoire [42]. La RT-CT préopératoire diminue de moitié le risque de récurrence locale à 5 ans et augmente le taux de réponse tumorale par rapport à la RT 45, au prix d'une toxicité légèrement supérieure [41, 43]. En revanche, la RT-CT n'a pas démontré sa supériorité par rapport à la RT 45 pour le taux de conservation sphinctérienne. Une RT 25 préopératoire diminue le taux des récurrences locales [HR = 0,39, IC 95 % : 0,27-0,58,  $p < 0,0001$ ] et augmente la survie sans récurrence (HR = 0,76, IC 95 % : 0,62-0,94,  $p = 0,013$ ) par rapport à une RT-CT postopératoire sélective chez les patients ayant une marge de résection circonférentielle inférieure ou égale à 1 mm [40].

### **Indications**

Il n'y a pas de bénéfice à une RT 25 préopératoire en cas de tumeur du haut rectum ou de stade I (pT1-2N0) opérés avec une exérèse complète du mésorectum [44], et les tumeurs du haut rectum sont opérées d'emblée. En revanche, un traitement préopératoire est indiqué en cas de tumeur du moyen ou bas rectum classé TxN+ ou T3-4N0 au bilan préthérapeutique. La RT-CT préopératoire est le traitement de référence et la RT 45 est une alternative en cas de contre-indication à la chimiothérapie et la RT 25 peut être proposée en cas de marge de résection circonférentielle non envahie et supérieure à 1 mm à l'IRM préthérapeutique. En cas de contre-indication à la radiothérapie et de marge circonférentielle envahie, une chimiothérapie systémique seule (néoadjuvante) est une alternative.

### **La chirurgie**

La chirurgie des cancers du rectum doit être faite dans un centre expert car le choix d'une intervention conservatrice ou mutilante dépend du siège, de l'extension locale de la tumeur et de l'expérience des chirurgiens. Les règles carcinologiques à respecter sont une lymphadénectomie mésentérique inférieure avec ligature de l'artère mésentérique inférieure à son origine, une marge de sécurité distale de 1 cm au minimum et surtout une exérèse totale du mésorectum.

#### **Les chirurgies conservatrices**

Les chirurgies conservatrices sont envisagées en cas de marge distale supérieure à 1 cm et consistent en une proctectomie antérieure avec exérèse du mésorectum (proctectomie antérieure par voie abdominale avec anastomose colo-rectale pour les tumeurs du tiers supérieur du rectum ; proctectomie antérieure avec anastomose colo-anales pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur du rectum avec le plus souvent une stomie de protection ; intervention dite de Hartmann avec fermeture de l'extrémité distale du rectum laissé en place dans le pelvis et colostomie iliaque gauche dans certaines circonstances.

Des séquelles après chirurgie peuvent être urinaires (incontinence urinaire dans moins de 20 % des cas à 1 an), sexuelles (troubles de l'éjaculation et impuissance chez les hommes dans 30 à 40 % des cas ; dyspareunie chez les femmes) et ou fonctionnelles (augmentation du nombre des selles, impériosité, incontinence) observés chez 25 à 40 % des patients [45]. La confection d'un réservoir colique en J ou la réalisation d'une anastomose colorectale très basse améliorent les résultats fonctionnels.

### ***Les amputations abdomino-périnéales***

Les amputations abdomino-périnéales restent indiquées pour les tumeurs très basses, en cas de marge distale inférieure à 1 cm et se terminent par la réalisation d'une colostomie définitive iliaque gauche.

### ***Les cancers superficiels***

Les cancers superficiels (T1) sont accessibles à un traitement local endoscopique ou chirurgical par exérèse transanale classique ou par microchirurgie endoscopique [22]. Après résection transanale, la sous-muqueuse peut être analysée en trois tiers (sm1, sm2, sm3), et le risque d'envahissement ganglionnaire varie de 0-2 % en cas de cancer sm1 à 20-25 % en cas de sm3 [15-17]. Une chirurgie de rattrapage sera indiquée et réalisée rapidement en cas de facteurs de risque de récurrence [22, 46], en particulier : une mauvaise différenciation, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques, une marge latérale inférieure à 1 mm, et un envahissement sm2 ou sm3 de la sous-muqueuse. À l'inverse, en absence de ces facteurs, les résultats des exérèses locales sont équivalents à ceux des exérèses radicales avec un taux de récurrence à 5 ans inférieur à 4 % [22] et une survie globale identique à 3 ans [47].

### **Traitement postopératoire**

Pour le TNCD, un traitement postopératoire est inutile en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de marge de résection circonférentielle négative.

### ***Radio-chimiothérapie postopératoire***

Celle-ci est indiquée en absence de traitement préopératoire, en cas d'envahissement ganglionnaire, de tumeur T4 ou de résection R1 ou R2 (résidu tumoral macroscopique) pour diminuer le risque de récurrence locale et améliorer la survie. En cas de contre-indication à la radiothérapie ou de résection R0, une chimiothérapie adjuvante est une alternative.

### **Chimiothérapie adjuvante**

Son efficacité n'a jamais été formellement démontrée dans le cancer du rectum mais reste très probable à l'instar de celle observée dans les cancers du côlon. L'étude 22921 de l'EORTC n'a pas montré d'amélioration de la survie globale pour les patients recevant une chimiothérapie adjuvante par 5-fluorouracile et acide folinique à dose diminuée et pour seulement 4 mois, mais il existait une amélioration non significative des survies sans récurrence (58,2 % vs 52,2 %,  $p = 0,13$ ) et globale (67,2 % vs 63,2 %,  $p = 0,12$ ) à 5 ans alors que seulement 42,9 % des patients avaient reçu la totalité de la chimiothérapie prévue [43]. Les données des « essais historiques » publiés avant 1990, les méta-analyses des essais de chimiothérapie adjuvante et l'étude QUASAR suggèrent elles aussi qu'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines IV ou orale permet de diminuer le risque de récurrence métastatique après chirurgie à visée curative d'un cancer du rectum de stade II ou III [34, 48]. Ce bénéfice semble similaire à celui observé dans le cancer du côlon. Il n'existe actuellement aucune donnée sur les combinaisons de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine en adjuvant dans le cancer du rectum.

Dans le TNCD, si le patient a reçu un traitement préopératoire et en cas d'envahissement ganglionnaire, l'abstention et la surveillance ou une chimiothérapie adjuvante sont les deux options à discuter en fonction des facteurs de mauvais pronostic et les arguments en faveur d'une chimiothérapie sont la présence d'une tumeur T4, N2, et/ou engainement péri-nerveux, et/ou embolies vasculaires ou lymphatiques, et/ou absence d'excision totale du mésorectum, et/ou marge de résection circonférentielle envahie. Cette chimiothérapie adjuvante pouvant être une fluoropyrimidine orale (UFT, capécitabine) ou intraveineuse (schéma LV5FU2). En cas d'exérèse R1 ou R2 après traitement préopératoire, une chimiothérapie adjuvante associant 5FU-infusionnel et oxaliplatine ou irinotécan pendant six mois est recommandée (accord d'experts).

Le TNCD ne tient compte que du stade TNM postopératoire et ne recommande qu'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU, à l'exception des résections R1 ou R2. Malgré l'administration d'un traitement préopératoire et d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU, la présence de ganglions envahis (N1-2) sur la pièce de résection est de mauvais pronostic avec des survies sans récurrence à 5 ans inférieures à 50 % [49]. Il n'existe pas de recommandation sur la durée de la chimiothérapie mais par analogie au cancer du côlon, 6 mois est la durée recommandée, et une association avec l'oxaliplatine peut se discuter, notamment en cas de tumeur de stade III [48]. Dans tous les cas, la décision de proposer une chimiothérapie adjuvante doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les essais adjuvants en cours évaluent l'intérêt d'une combinaison de fluoropyrimidine ± oxaliplatine (PETTAC-6 et CAO/ARO/AIO-04). L'administration d'une chimiothérapie adjuvante après la séquence RCT-chirurgie pose des problèmes de faisabilité et moins de la moitié des patients ont pu recevoir la chimiothérapie adjuvante prévue dans deux études de phase III récentes [43, 50]. Pour cette raison et par analogie aux stratégies développées dans le cancer de l'estomac et de l'œsophage, des essais évaluant la chimiothérapie néoadjuvante sont actuellement en cours.

## Évolution et surveillance après traitement curatif

Le risque de récurrence après traitement curatif d'un CCR est de 30 à 40 % à 5 ans et 80 % des récurrences surviennent les deux premières années ; il dépend du stade : 2 à 8 % pour les stades I, 10 à 20 % pour les stades IIa ; 20 à 35 % pour les stades IIb ; 40 à 60 % pour les stades III [51]. Les récurrences locales existent dans 15 % des cancers du côlon et 25 % de ceux du rectum et sont rarement isolées. Les métastases les plus fréquentes sont hépatiques (20 % à 5 ans) et pulmonaires (3,5 à 10 % à 5 ans) ; celles-ci surviennent plus tardivement et sont plus fréquentes dans les cancers du rectum. Le risque de cancer métachrone est de 5 % à 10 ans.

L'objectif de la surveillance est de diagnostiquer les récurrences locales et/ou métastatiques à un stade où existe un traitement efficace. Une surveillance est recommandée chez les patients jeunes capables d'être traités par chirurgie et/ou chimiothérapie et consiste en un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans ; une échographie abdominale ou une TDM tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis annuelle pendant 2 ans ; une radiographie pulmonaire (ou une TDM) annuelle pendant 5 ans et une coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si elle est normale [21]. L'utilité de la surveillance du taux des ACE permet un diagnostic précoce des récurrences en faisant pratiquer un examen clinique approfondi, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et au besoin une coloscopie de manière anticipée. Le PET-CT au 18FDG n'est indiqué qu'en cas d'élévation des ACE inexplicée.

## Traitement des récurrences locorégionales et des métastases

### Principes généraux

La prise en charge des métastases est identique pour les cancers coliques et rectaux avec pour les cancers du rectum le problème des récurrences locales. En l'absence de traitement, la médiane de survie des patients ayant des métastases est comprise entre 6 et 12 mois. Des exérèses de métastases isolées sont réalisables dans 10 % à 20 % des cas et doivent être systématiquement discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En cas de métastases non résécables, la survie et le confort des patients sont améliorés par les chimiothérapies, qui sont de plus en plus efficaces et permettent en cas de réponse tumorale des exérèses secondaires.

### Chirurgie

L'exérèse chirurgicale est le seul traitement potentiellement curatif des métastases ou des récurrences locales mais les guérisons et les survies à long terme (10 ans) restent rares (# 10 %). Les métastases hépatiques sont résécables dans 20 % des cas avec des taux de survie de 40 % à 3 ans et 25 % à 5 ans en l'absence de chimiothérapie [52] avec des résultats plus favorables observés chez les patients ayant moins de 4 métastases, une taille inférieure à 5 cm, l'absence de localisation extra-hépa-

tique, un taux d'ACE inférieur à 5 ng/mL, un délai supérieur à 2 ans après la résection du cancer primitif et un stade initial I ou II. En cas de métastases synchrones (25 % des cas), une intervention en un ou deux temps est discutée en fonction de l'extension hépatique. En cas de résection en deux temps, une chimiothérapie d'intervalle peut être effectuée pour réduire le volume tumoral (2 à 4 mois). En effet, une chimiothérapie avant résection avec l'association Folfox augmente la survie sans récurrence [53]. Des métastases pulmonaires sont observées chez 10 % des patients ayant un CCR et 5 à 10 % pourront être réséquées avec des taux de survie d'environ 30 % à 5 ans [54]. Certaines récurrences locales isolées peuvent également être réséquées, de même que certaines métastases péritonéales de faible volume qui peuvent bénéficier, après chimiothérapie systémique active, d'un traitement local avec exérèse et chimio-hyperthermie intrapéritonéale, avec en cas de geste complet une survie à 5 ans de l'ordre de 40 % [55]. Certains cas de métastases cérébrales ou ganglionnaires peuvent également bénéficier d'une résection chirurgicale ou d'une radiothérapie notamment en cas de bonne réponse à la chimiothérapie ou d'évolution très lente. Le bénéfice d'une chimiothérapie systémique adjuvante après résection à visée curative des métastases hépatiques avec l'association 5-FU/FA est probable [56]. L'association Folfiri n'a pas d'intérêt en adjuvant [57], en revanche une chimiothérapie intra-artérielle après résection de métastases hépatiques a été bénéfique en termes de survie à 2 ans dans une étude [58] ; elle est logique en cas de résection laissant en place des segments hépatiques où restent potentiellement des lésions indétectables radiologiquement après chimiothérapie opératoire.

## Chimiothérapie (CT)

Utilisé depuis 1957, le 5-FU est actif dans les CCR métastatiques. Son utilisation en bolus IV entraîne environ 10 % de réponses objectives (RO) d'une durée moyenne de 4 mois. Il double la survie (11 mois *vs* 5 mois) [59], améliore le confort des patients (survie sans symptômes 10 mois *vs* 7 mois) [60] ; il doit être débuté sans attendre, une étude randomisée ayant montré que, débutée dès le diagnostic de métastase, elle améliore la survie sans symptômes (11 mois *vs* 2 mois) [61].

La connaissance des mécanismes d'action et de résistance du 5-FU a permis d'optimiser son efficacité en utilisant des perfusions i.v. continues [62] et/ou une modulation par l'AF. Les perfusions continues de 5-FU augmentent les taux de RO (22 % *vs* 14 % avec le 5-FU bolus) et s'accompagnent d'une moindre toxicité hématologique (4 % *vs* 31 % de neutropénie grade 3-4) et d'une meilleure survie (12,1 mois *vs* 11,3 mois) [63, 64]. De même une modulation par AF augmente le taux des RO du 5-FU bolus (23 % *vs* 11 %) sans augmentation de la survie [65]. D'autres schémas à base de 5-FU seul ou associé à l'AF, au méthotrexate ou à la mitomycine C ont été évalués avec parfois des taux de RO élevés (32 % à 54 %) mais sans bénéfice de survie. Le schéma le plus utilisé en France et dans beaucoup de pays est le protocole LV5FU2 (voir schéma dans TNCD : « tncd.org ») dont l'efficacité est supérieure au 5-FU bolus + AF faible dose mensuel (schéma Mayo Clinic) en termes de RO (33 % *vs* 15 %) et de survie sans progression (SSP) mais sans bénéfice en survie globale (SG). Des schémas hebdomadaires ont également

été développés en Espagne (TTD) et en Allemagne (AIO) avec augmentation des taux de RO mais aucune étude n'a comparé ces différents schémas optimisés entre eux.

Des formes orales des fluoropyrimidines ont été développées sous forme de précurseurs. L'UFT et la capécitabine sont les deux produits utilisés en clinique qui combinent l'avantage d'une administration orale et d'une activité équivalente au 5-FU bolus + AF (schéma Mayo Clinic).

Le raltitrexed est un inhibiteur de la thymidylate synthase (cible du 5-FU) qui a une activité équivalente en termes de RO au 5-FU + AF avec l'intérêt d'être utilisable en place du 5-FU lorsque celui-ci ne peut être employé à condition que la fonction rénale soit bonne [66].

Deux produits ont élargi le spectre d'efficacité des CT à base de 5-FU ; l'irinotécan (inhibiteur spécifique de la topoisomérase I) et l'oxaliplatine (organoplatine de 3<sup>e</sup> génération) :

- l'irinotécan : deux études de phases III ont démontré l'efficacité de l'irinotécan en deuxième ligne après échec d'un traitement à base de 5-FU l'une par rapport à un traitement symptomatique [67], l'autre par rapport au 5-FU en perfusion continue [68] avec des survies médianes augmentées (9,2 mois vs 6,5 mois et 10,8 mois vs 8,5 mois) et des pourcentages de survies à 1 an significativement augmentés (36 % vs 14 % et 45 % vs 32 %) et préservation de la qualité de vie. L'association irinotécan + LV5FU2 (Folfiri) est efficace en 1<sup>re</sup> ligne avec une augmentation significative la SG de 20 % comparativement aux patients traités par LV5FU2 seul et un taux de RO de 49 % [69] ;
- l'oxaliplatine : en 1<sup>re</sup> ligne, l'adjonction de l'oxaliplatine au 5-FU + AF a été évaluée dans 4 études. Dans la 1<sup>re</sup> étude, l'association de l'oxaliplatine + LV5FU2 comparée au LV5FU2 [70] a amélioré significativement le taux de RO (51,2 % vs 22,5 %) et la SSP (8,7 mois vs 6,1 mois). Deux autres études ont comparé l'administration chronomodulée d'oxaliplatine, de 5-FU et d'AF, soit à la même association non chronomodulée soit à l'association 5-FU et AF seule chronomodulée [71, 72] avec augmentation des taux de RO dans le bras oxaliplatine (51 % vs 29 % et 53 % vs 16 %) sans différence de SSP. Une étude réalisée aux États-Unis a montré la supériorité du protocole Folfox sur un protocole d'administration de 5-FU-AF bolus + irinotécan (IFL) et à l'association irinotécan-oxaliplatine [73]. Ainsi les associations à base d'irinotécan et d'oxaliplatine sont efficaces et ont ouvert l'ère des polychimiothérapies pour le traitement des CCR, elles ont permis de développer des recherches d'optimisation de protocoles et de stratégies thérapeutiques. Le choix de la 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique a fait beaucoup discuter mais la comparaison des stratégies commençant par le protocole Folfiri suivi du protocole Folfox en 2<sup>e</sup> ligne à la séquence inverse n'a pas montré de différence et les deux séquences sont considérées comme équivalentes en termes d'efficacité [74] ; l'essentiel est que tous les patients puissent recevoir tous les produits efficaces compte tenu de la relation retrouvée entre la survie médiane rapportée dans les essais et la proportion des patients ayant reçu les trois produits efficaces (5-FU, irinotécan et oxaliplatine), quel qu'en ait été l'ordre d'administration et le type d'association [75].

Les améliorations des régimes pour augmenter encore l'efficacité des CT en termes de RO et de survie ont été l'intensification et l'administration intra-artérielle hépatique.

L'intensification des CT a été obtenue soit en augmentant la dose/intensité d'un des produits et a surtout concerné l'irinotécan dont la dose peut être augmentée chez la majorité des patients (en particulier en l'absence de déficit en glycuronil transférase), et dans une étude de phase II l'augmentation de la dose d'irinotécan de 180 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines à 260 mg/m<sup>2</sup> était associée à une augmentation des taux de RO [76] ; soit en utilisant des trithérapies (5-FU-FA + oxaliplatine + irinotécan = Folfixiri ou Folfirinox) qui permettent d'obtenir des taux de RO très élevés, supérieurs à 60 % [77] et dont l'intérêt a été démontré dans une étude randomisée en termes de RO (66 % vs 41 %), de SSP (9,8 mois vs 6,9 mois) de SG et d'amélioration des possibilités de résection secondaires (14 % vs 6 % de résections R0) [78].

Les chimiothérapies intra-artérielles hépatiques (CIAH) sont utilisées en cas de métastases hépatiques isolées et non résecables. La CIAH a amélioré significativement la survie globale par rapport à une chimiothérapie systémique par 5-FU ou à un traitement symptomatique dans une étude française [79] et les taux des réponses et la SSP dans les autres études et les méta-analyses [80]. Ses indications avaient diminué avec l'avènement des poly-chimiothérapies i.v. actives, mais la mise au point de protocoles utilisant l'oxaliplatine IA dont l'efficacité est importante en 1<sup>re</sup> ligne [81] comme en rattrapage [82], les possibilités de la combiner avec une chimiothérapie i.v. pour réduire les risques d'évolution extrahépatique soit à base de 5-FU [83] soit avec l'irinotécan [84] et enfin la possibilité de placer les cathéters par voie radiologique si nécessaire ont redonné de l'intérêt à cette technique très complémentaire des chimiothérapies i.v. et même de la chirurgie en cas de métastases résiduelles indétectables dans le foie laissé en place lors de résections faites après chimiothérapie active.

## Chimiothérapie et qualité de vie

Le but des chimiothérapies est en plus d'augmenter les chances de guérison, de favoriser les survies prolongées de bonne qualité. Cette qualité de vie peut être améliorée par une prise en charge globale avec une limitation maximale des toxicités des traitements et organisation de « vacances » pendant la chimiothérapie chez les patients non curables. La diminution de la toxicité de l'oxaliplatine peut être obtenue en utilisant des perfusions de calcium et magnésium avant son administration [85] mais aussi avec la prise de 500 mg par jour de tocophérol. Une amélioration importante est parallèlement venue des études sur les pauses thérapeutiques au cours des traitements des patients non curables en termes de survie et de confort qui ont été validées soit avec l'oxaliplatine par les études OPTIMOX 1 et 2 [86, 87], avec l'irinotécan par l'étude du GISCAD et par une étude US avec l'oxaliplatine et le calcium. Dans toutes ces études, il a été montré qu'en l'absence de métastases très évolutives ou menaçant une fonction importante (carcinose péritonéale, envahissement hépatique important, élévation des LDH, etc.) des pauses programmées tous les 2 ou 3 mois, ou décidées à partir d'une réponse optimale (RO ou stabilité de bonne qualité), pouvaient être proposées aux patients avec soit arrêt de tout traitement soit maintien d'une chimiothérapie allégée avec une pyrimidine fluorée i.v. ou orale et reprise d'une polychimiothérapie en cas de reprise évolutive sans perte de chance en termes de survie globale.

## Thérapies ciblées

Deux classes de thérapies ciblées ont une autorisation dans le cancer colorectal métastatique : les anticorps anti-angiogéniques actifs dans tous les types de tumeur et les anticorps anti-EGFR (*epidermal growth factor receptor*) actifs chez les patients ayant des tumeurs sans mutation du gène *Kras*. Depuis 2004, ces thérapies « ciblées » sont utilisées soit en combinaison avec un protocole de chimiothérapie systémique « classique » soit en monothérapie. Leur emploi en 1<sup>re</sup> ligne associé aux protocoles Folfiri ou Folfox augmente la survie des CCR métastatiques avec des survies médianes de l'ordre de 21-25 mois ; il s'agit d'un réel progrès si l'on considère que la survie médiane était de l'ordre de 10-13 mois avec les CT à base de 5FU + acide folinique) [88-90] et de 17 à 20 mois avec les protocoles Folfiri et Folfox. Avec les thérapies ciblées, les taux de RO sont de 50 à 60 % en 1<sup>re</sup> ligne et leur emploi a augmenté le nombre de lignes de traitement. En revanche, les associations d'un anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab), au bevacizumab n'a pas d'intérêt et sont contre-indiquées car elles ont été délétères dans deux études randomisées [91, 92]. Les indications actuelles et les résultats des principaux essais randomisés ayant évalué les thérapies ciblées sont résumés dans le tableau V [88-100].

En dehors des essais thérapeutiques, leur place dans la stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP, en fonction des caractéristiques du patient (contre-indications, préférence personnelle...), de la tumeur (statut du gène *Kras* contre-indiquant l'emploi des anti-EGFR en cas de mutation), de l'extension de la maladie (métastases potentiellement résécables, incitant à utiliser des protocoles favorisant les taux de RO élevé, vs métastases non résécables, laissant le choix du protocole de départ) et de l'évolutivité (tumeur peu ou lentement évolutive, autorisant une 1<sup>re</sup> ligne par monothérapie vs tumeurs rapidement évolutives, symptomatiques ou menaçantes sur le plan fonctionnel incitant à un traitement plus agressif). Un arbre décisionnel est proposé dans le TNCD ([tncd.org](http://tncd.org)) qui aide la prise de décision.

Ces thérapies ciblées ont des effets secondaires de classe et d'autres plus spécifiques, liés à la nature même des molécules et à leurs modalités d'administration ([www.ffcd.fr](http://www.ffcd.fr)).

– Les anti-angiogéniques : le bevacizumab est le seul anti-angiogénique actuellement indiqué dans les CCR. C'est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) qui vise à détruire les micro-vaisseaux vascularisant les tumeurs et dont la survie est VEGF dépendante. Classiquement, le bevacizumab est utilisé en combinaison avec une chimiothérapie systémique et administré par voie i.v. à la dose de 5 mg/kg toutes les deux semaines. Les principales contre-indications sont une protéinurie supérieure à 1 g/24 h, un antécédent thromboembolique artériel de moins de 6 mois ou symptomatique, une intervention chirurgicale de moins de 28 jours, un ulcère ou une plaie non cicatrisée, une prise d'aspirine supérieure à 325 mg/j, une hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, et une hypersensibilité au produit. Les anticoagulants sont une contre-indication relative. Les patients doivent être informés des risques potentiels d'effets secondaires spécifiques à cette classe : HTA, hémorragie (épistaxis fréquents), accident thromboembolique artériel (< 5 %) et perforation digestive (< 2 %). Des recommandations spécifiques pour la gestion des effets secondaires vasculaires et rénaux ont été rédigées

**Tableau V** – Principaux essais randomisés ayant évalué les thérapies ciblées actuellement indiquées en cas de cancer colorectal avancé.

| Thérapie ciblée    | Ligne de traitement | Auteurs, années  | Protocole                           | Nombre de patients | Réponse objective (%) | Survie sans progression (mois) | Survie globale (mois) |
|--------------------|---------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Bevacizumab (beva) | 1 <sup>re</sup>     | Hurwitz, 2004    | IFL**                               | 411                | 34,8                  | 6,2                            | 15,6                  |
|                    |                     | Kabbinavar, 2005 | IFL + beva                          | 402                | 44,8*                 | 10,6*                          | 20,3*                 |
|                    |                     | Saltz, 2008      | FULV**                              | 105                | 15,2                  | 5,5                            | 12,9                  |
|                    |                     |                  | FULV + beva                         | 104                | 26,0                  | 9,2*                           | 16,6                  |
|                    |                     |                  | Xelox ou Folfox + beva              | 701                | 38                    | 8,0                            | 19,9                  |
|                    | 2 <sup>e</sup>      | Tebbutt, 2009    | Cap                                 | 156                | 38                    | 9,4*                           | 21,3                  |
|                    |                     |                  | Cap + beva                          | 157                | 30                    | 5,7                            | 19,1                  |
|                    |                     |                  | Cap + MMC + beva                    | 158                | 38                    | 8,5*                           | 18,4                  |
|                    |                     |                  | Folfox                              | 291                | 45*                   | 8,4*                           | 16,5                  |
|                    |                     |                  | beva                                | 243                | 8,6                   | 4,7                            | 10,8                  |
| Cetuximab (cetux)  | 1 <sup>re</sup>     | Van Cutsem, 2009 | Folfox + cetux                      | 176 <sup>a</sup>   | 22,7*                 | 7,3*                           | 12,9*                 |
|                    |                     | Bokemeyer, 2009  | Folfox + cetux                      | 172 <sup>a</sup>   | 43,2                  | 8,7                            | 21,0                  |
|                    | 3 <sup>e</sup>      | Karapetis, 2009  | Folfox                              | 73 <sup>a</sup>    | 59,3*                 | 9,9*                           | 24,9                  |
|                    |                     |                  | Folfox + cetux                      | 61 <sup>a</sup>    | 37                    | 7,2                            | -                     |
|                    | 3 <sup>e</sup>      |                  | Soins de support seuls              | 105 <sup>a</sup>   | 61*                   | 7,7*                           | -                     |
|                    |                     |                  | Soins de support + cetux            | 110 <sup>a</sup>   | 0                     | 1,9                            | 4,8                   |
| Panitumumab (pani) | 1 <sup>re</sup>     | Douillard, 2009  | Soins de support seuls <sup>b</sup> | 119 <sup>a</sup>   | 12,8                  | 3,7*                           | 9,5*                  |
|                    |                     |                  | Soins de support + pani             | 124                | 17                    | 2,8*                           | 8,1                   |
|                    | 2 <sup>e</sup>      | Peeters, 2009    | Folfox                              | 656 <sup>a</sup>   | 48                    | 8,0                            | -                     |
|                    |                     |                  | Folfox + pani                       | 597 <sup>a</sup>   | 55                    | 9,6*                           | -                     |
|                    | 3 <sup>e</sup>      | Amado, 2008      | Folfiri                             | 597 <sup>a</sup>   | 10                    | 3,9                            | 12,5                  |
|                    |                     | Folfiri + pani   | 35                                  | 35                 | 5,9*                  | 14,5                           |                       |

\* différence statistiquement significative ; \*\* sans possibilité de cross-over ; <sup>a</sup> : patients sans mutation *Kras* ; <sup>b</sup> : 76 % des patients ont reçu le pani après progression ; - données non disponibles ; IFL : combinaison d'irinotécane et 5-FU bolus ; FULV : 5-FU bolus ; Xelox : combinaison de capécitabine et oxaliplatine ; Folfox : combinaison de 5-FU et oxaliplatine ; Cap : capécitabine ; MMC : mitomycine C.

[101]. À l'exception des situations d'urgence, et en raison d'un risque théorique de saignement et de ralentissement de la cicatrisation, un intervalle libre d'au moins 5 à 6 semaines est recommandé avant tout geste chirurgical.

– Les anti-EGFR : deux anticorps anti-EGFR sont disponibles : le cétuximab, anticorps monoclonal chimérique (murin partiellement humanisé) de type IgG1, et le panitumumab, anticorps monoclonal humanisé de type IgG2. Ces anticorps se fixent à la partie extra-membranaire du récepteur tyrosine kinase trans-

membranaire EGFR ; ils inhibent les voies de signalisation intracellulaires normalement activées par ce récepteur. La présence d'une mutation activatrice du gène Kras est un facteur prédictif de résistance et les anti-EGFR ne sont indiqués qu'en cas de tumeur sans mutation Kras [102]. La protéine Kras est située en aval du récepteur EGFR. En cas de mutation activatrice, elle active constitutionnellement la voie de signalisation intracellulaire Ras/MAPK et rend inefficace l'inhibition membranaire du récepteur par les anti-EGFR. Une telle mutation est présente dans 35 à 40 % des CCR. Le cétuximab est administré en i.v. en combinaison avec une CT systémique, à la dose de charge de 400 mg/m<sup>2</sup> puis à la dose de 250 mg/m<sup>2</sup>/semaine ; une alternative non complètement validée est son administration toutes les deux semaines à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> similaire sur le plan pharmacocinétique [103]. Le panitumumab est administré en i.v., en monothérapie, à la dose de 6 mg/kg toutes les deux semaines. Il n'existe pas de contre-indication aux anticorps anti-EGFR en dehors d'une hypersensibilité. Les principaux effets secondaires de cette classe sont des réactions cutanées de type acnéiforme (également prédictive de réponse au traitement), une sécheresse cutanée, des crevasses, des périonyxis (faux panaris), une hypomagnésémie avec asthénie et des effets secondaires digestifs, principalement des diarrhées. Du fait de son caractère chimérique, environ 2 à 3 % de réactions d'hypersensibilité sont observées avec le cétuximab alors qu'elles sont exceptionnelles avec le panitumumab qui est totalement humanisé. Un traitement préventif systématique à base de microcylines et de crème hydratante permet de diminuer significativement la fréquence et l'intensité des effets secondaires cutanées [104], un traitement par corticoïdes permet de diminuer les réactions d'hypersensibilité au cétuximab.

## Radiothérapie

Elle est indiquée, à une dose de 45 à 50 Gy potentialisée par une chimiothérapie (fluoropyrimidine orale le plus souvent), en cas de cancer rectal localement avancé ou de récurrences locorégionales ou son effet décompressif, antalgique ou hémostatique permet une régression des symptômes dans la majorité des cas. Elle est également indiquée en cas de métastases cérébrales et plus rarement pour les récurrences ganglionnaires isolées en particulier en traitement de clôture après une chimiothérapie efficace. Les progrès de la radiothérapie (tomothérapie, ciberknife, gating respiratoire...) ont permis de traiter par irradiation externe certaines métastases hépatiques non résécables avec un bon contrôle local dans la majorité des cas. Quant aux sphères chargées en yttrium-90 administrées par voie radiologique en intra-artériel (radioembolisation), elles sont efficaces en rattrapage [105] et un essai randomisé a montré un bénéfice de survie sans progression (HR : 0,38) chez des patients résistants à la chimiothérapie en utilisation combinée à une chimiothérapie i.v. vs la chimiothérapie seule [106]. D'autres essais randomisés sont en cours pour établir leur place en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique chez des patients ayant des métastases hépatiques isolées et non résécables.

## Conclusion

L'arsenal thérapeutique des cancers colorectaux s'est considérablement enrichi ces dernières années. Les progrès sont la conséquence de la prise en charge pluridisciplinaire des patients à qui sont proposés de manière plus rigoureuse et logique tous les traitements dont ils peuvent bénéficier ; ils sont aussi la résultante de la place plus importante prise par la chimiothérapie et des thérapies ciblées dans le traitement du cancer colorectal et le résultat de l'amélioration des techniques chirurgicales et des traitements locaux ; ces progrès ont permis en particulier d'observer en 20 ans une amélioration absolue de 20 % de la survie à 5 ans des cancers du rectum. Les études à venir devront s'attacher à définir les meilleures stratégies en tenant compte de ces acquis récents dans le traitement du cancer colorectal.

## Références

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N *et al.* (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 56: 159-75
2. Mitry E (2008) Colorectal Cancer. In: Heggenhougen K, Quah S, eds. *Encyclopedia of Public Health*. San Diego: Academic Press 765-72
3. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J (2005) Improvement in colorectal cancer survival: a population-based study. *Eur J Cancer* 41: 2297-303
4. Manfredi S, Lepage C, Hatem C *et al.* (2006) Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 244: 254-9
5. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC *et al.* (1992) Adenoma--carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer* 69: 883-8
6. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG *et al.* (1990) The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 98: 371-9
7. Grady WM, Carethers JM (2008) Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 135: 1079-99
8. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT (1999) New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 116: 1453-6
9. Buecher B (2007) [Adenomatous polyposis associated with MYH]. *Gastroenterol Clin Biol* 31: 775-8
10. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM *et al.* (2010) High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 105: 1258-64; author reply 65
11. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H *et al.* (1996) Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 334: 82-7

12. Barault L, Charon-Barra C, Jooste V *et al.* (2008) Hypermethylator phenotype in sporadic colon cancer: study on a population-based series of 582 cases. *Cancer Res* 68: 8541-6
13. Nicholls RJ, Mason AY, Morson BC *et al.* (1982) The clinical staging of rectal cancer. *Br J Surg* 69: 404-9
14. Diebold MD, Boyer J (1998) [Management of malignant polyps]. *Gastroenterol Clin Biol* 22: S147-54
15. Akasu T, Kondo H, Moriya Y *et al.* (2000) Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg* 24: 1061-8
16. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR (2002) Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 45: 200-6
17. Park YJ, Kim WH, Paeng SS, Park JG (2000) Histoclinical analysis of early colorectal cancer. *World J Surg* 24: 1029-35
18. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S *et al.* (2005) Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 48: 92-100
19. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S *et al.* (2004) Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 39: 534-43
20. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y *et al.* (2004) Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127: 385-94
21. (1998) [Consensus conference. Prevention, diagnosis and treatment of colon cancer]. *Gastroenterol Clin Biol* 22: 205-26
22. Bachet JB, Benoist S (2008) [Management of superficial rectal cancers]. *J Chir (Paris)* 145: 312-22
23. Halling KC, French AJ, McDonnell SK *et al.* (1999) Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 91: 1295-303
24. Jen J, Kim H, Piantadosi S *et al.* (1994) Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 331: 213-21
25. Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O *et al.* (1992) Survival and acquired genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 102: 1136-41
26. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS *et al.* (1990) Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322: 352-8
27. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ *et al.* (2006) Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 24: 2059-64
28. Twelves C, Wong A, Nowacki MP *et al.* (2005) Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352: 2696-704
29. Andre T, Quinaux E, Louvet C *et al.* (2007) Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 25: 3732-8

30. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L *et al.* (2004) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350: 2343-51
31. Andre T, Boni C, Navarro M *et al.* (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27: 3109-16
32. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ *et al.* (2007) Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25: 2198-204
33. Haller D, Tabernero J, Maroun J *et al.* (2009) First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Eur J Cancer Supplements* 7: 4
34. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J *et al.* (2007) Adjuvant chemotherapy *versus* observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 370: 2020-9
35. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD *et al.* (2001) A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 345: 1091-7
36. McCleary N, Meyerhardt J, Green E *et al.* (2009) Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 27: 15s (suppl; abstr 4010)
37. Taieb J, Puig PL, Bedenne L (2008) Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 8: 183-9
38. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ *et al.* (2009) A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 27 18s (suppl; abstr LBA4)
39. Alberts SR, Roh MS, Mahoney MR *et al.* (2010) Alternating systemic and hepatic artery infusion therapy for resected liver metastases from colorectal cancer: a north central cancer treatment group (NCCTG)/ national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) phase II intergroup trial, N9945/CI-66. *J Clin Oncol* 28: 853-8
40. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R *et al.* (2009) Preoperative radiotherapy *versus* selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 373: 811-20
41. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F *et al.* (2006) Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 24: 4620-5
42. Sauer R, Becker H, Hohenberger W *et al.* (2004) Preoperative *versus* postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731-40
43. Bosset JF, Collette L, Calais G *et al.* (2006) Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355: 1114-23

44. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID *et al.* (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345: 638-46
45. Tiret E (1996) [Cancer of the rectum: is it possible to decrease therapeutic sequelae and improve quality of life?]. *Gastroenterol Clin Biol* 20: 946-54
46. (2006) [Therapeutic choices for rectal cancer]. *Gastroenterol Clin Biol* 30: 59-69
47. Winde G, Nottberg H, Keller R *et al.* (1996) Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery *vs.* anterior resection. *Dis Colon Rectum* 39: 969-76
48. Bachet JB, Rougier P, de Gramont A, Andre T (2010) [Rectal cancer and adjuvant chemotherapy: which conclusions?]. *Bull Cancer* 97: 107-22
49. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T *et al.* (2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 23: 8688-96
50. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A *et al.* (2008) Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 3687-94
51. Kelly CJ, Daly JM (1992) Colorectal cancer. Principles of postoperative follow-up. *Cancer* 70: 1397-408
52. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC *et al.* (1996) Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 77: 1254-62
53. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B *et al.* (2008) Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery *versus* surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1007-16
54. Riquet M, Foucault C, Cazes A *et al.* (2010) Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 89: 375-80
55. Elias D, Gilly F, Boutitie F *et al.* (2010) Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 28: 63-8
56. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H *et al.* (2008) Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 26: 4906-11
57. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY *et al.* (2009) A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan *versus* LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 20: 674-80
58. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM *et al.* (1999) Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 341: 2039-48
59. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV *et al.* (1993) Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 306: 752-5

60. Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C *et al.* (1994) Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 344: 1255-60
61. (1992) Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 10: 904-11
62. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ *et al.* (1989) A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 7: 425-32
63. (1998) Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-8
64. (1998) Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 16: 3537-41
65. (1992) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 10: 896-903
66. Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U *et al.* (1996) Final results of a randomised trial comparing 'Tomudex' (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. "Tomudex" Colorectal Cancer Study Group. *Ann Oncol* 7: 961-5
67. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD *et al.* (1998) Randomised trial of irinotecan plus supportive care *versus* supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-8
68. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E *et al.* (1998) Randomised trial of irinotecan *versus* fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1407-12
69. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD *et al.* (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-7
70. de Gramont A, Tournigand C, Louvet C *et al.* (1997) [Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (folfox) in pretreated patients with metastatic advanced cancer. The GERCOD]. *Rev Med Interne* 18: 769-75
71. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R *et al.* (2000) Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-47
72. Levi F, Zidani R, Misset JL (1997) Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. *Lancet* 350: 681-6
73. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF *et al.* (2004) A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22: 23-30

74. Tournigand C, Andre T, Achille E *et al.* (2004) FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-37
75. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ (2004) Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 22: 1209-14
76. Ducreux M, Raoul JL, Marti P *et al.* (2008) High-dose irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases? *Oncology* 74: 17-24
77. Ychou M, Viret F, Kramar A *et al.* (2008) Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 62: 195-201
78. Falcone A, Ricci S, Brunetti I *et al.* (2007) Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 25: 1670-6
79. Rougier P, Laplanche A, Huguier M *et al.* (1992) Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 10: 1112-8
80. (1996) Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 252-8
81. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A *et al.* (2005) Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 23: 4881-7
82. Boige V, Malka D, Elias D *et al.* (2008) Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 15: 219-26
83. Fallik D, Ychou M, Jacob J *et al.* (2003) Hepatic arterial infusion using pirarubicin combined with systemic chemotherapy: a phase II study in patients with nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 14: 856-63
84. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M *et al.* (2009) Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 27: 3465-71
85. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Delva R *et al.* (2004) Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10: 4055-61

86. Tournigand C, Cervantes A, Figer A *et al.* (2006) OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 24: 394-400
87. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G *et al.* (2009) Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 27: 5727-33
88. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E *et al.* (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-17
89. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E *et al.* (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26: 2013-9
90. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W *et al.* (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350: 2335-42
91. Tol J, Koopman M, Cats A *et al.* (2009) Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 563-72
92. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T *et al.* (2009) A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27: 672-80
93. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ *et al.* (2007) Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 25: 1539-44
94. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L *et al.* (2008) EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 2311-9
95. Amado RG, Wolf M, Peeters M *et al.* (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 1626-34
96. Peeters M, Price T, Hotko Y *et al.* (2009) Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer Supplements* 7: 9
97. Douillard JY, Siena S, Cassidy J *et al.* (2009) Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. *Eur J Cancer Supplements* 7: 6
98. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK *et al.* (2008) Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 26: 3523-9
99. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ *et al.* (2010) Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 28: 3191-8

100. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ *et al.* (2008) K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359: 1757-65
101. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G *et al.* (2008) [Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy]. *Nephrol Ther* 4: 602-15
102. Lievre A, Bachet JB, Boige V *et al.* (2008) KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 26: 374-9
103. Tabernero J, Ciardiello F, Rivera F *et al.* (2010) Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 21: 1537-45
104. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B *et al.* (2010) Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28: 1351-7
105. Kennedy A, Nag S, Salem R *et al.* (2007) Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 13-23
106. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M *et al.* (2010) Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 28: 3687-94

---

## Introduction

Le cancer du canal anal est une tumeur rare. Il est découvert à la suite de symptômes rectaux tels que douleur, saignement, trouble de la défécation ou masse perceptible. Le diagnostic repose sur la biopsie pour analyse histologique. L'histologie la plus fréquente est le carcinome épidermoïde. Le bilan d'extension associe un examen clinique complet avec anoscopie, un scanner abdomino-pelvien, une écho-endoscopie anale, une radiographie pulmonaire et éventuellement une IRM. Le morpho-PET, de plus en plus utilisé, semble apporter son intérêt dans le diagnostic, mais surtout dans le bilan d'extension, la recherche d'une récurrence et permettrait d'améliorer les volumes d'irradiation. Le traitement de référence du carcinome épidermoïde du canal anal est conservateur par irradiation, associée à une chimiothérapie en cas de tumeur localement avancée. Le traitement chirurgical non conservateur par amputation abdomino-périnéale est réservé aux échecs thérapeutiques, aux récurrences locales ou aux grosses tumeurs ayant détruit le sphincter. La surveillance post-thérapeutique doit être rapprochée durant les cinq premières années afin de dépister une récurrence accessible à un traitement curatif de rattrapage.

---

## Épidémiologie

### Généralités

Le canal anal est situé entre la peau de la marge anale et le rectum. Il mesure 3 à 5 cm de long et est divisé en deux parties : une partie supérieure muqueuse et une partie inférieure cutanée. La jonction entre les deux parties est marquée par la ligne pectinée.

Le cancer du canal anal est une maladie rare dont l'incidence est de 500 à 600 nouveaux cas par an. Il représente 1,2 % des cancers digestifs et 6 % des cancers anorectaux. Le sex-ratio est de 4 femmes pour 1 homme (en France). Le pic d'incidence est entre 58 et 64 ans, dont deux tiers des patients ayant plus de 65 ans. Cette incidence est en augmentation, ceci plus rapidement chez l'homme que chez la femme. L'âge au diagnostic diminue.

Le cancer du canal anal reste longtemps localisé et seuls 5 à 10 % des patients présenteront des métastases viscérales (hépatiques ou pulmonaires). Dans 5 % des cas, le patient est d'emblée métastatique au diagnostic [1-3].

## Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque sont le sexe féminin, l'infection par le papillomavirus (HPV, au même titre que le cancer du col de l'utérus), ou par le VIH, l'homosexualité masculine et le tabagisme [1-3].

## Stadification

La classification TNM actuelle des cancers de l'anus est préthérapeutique et repose sur la taille tumorale et la présence d'adénopathies sur l'imagerie. L'ancienne classification de l'UICC de 1967, qui reposait sur l'analyse histologique de la pièce opératoire, a été abandonnée. C'est celle de l'UICC (Union internationale contre le cancer) de 2002 (5<sup>e</sup> édition) qui est maintenant utilisée (tableaux I et II) (American Joint Committee). L'écho-endoscopie peut préciser ce stade TNM (usTNM) en fonction de l'infiltration pariétale.

**Tableau I** – Classification TNM de l'UICC des cancers de l'anus.

|                            |                                                                                       |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T- Tumeur primitive</b> |                                                                                       |
| Tx                         | Tumeur primitive de taille inconnue                                                   |
| Tis                        | Tumeur primitive <i>in situ</i>                                                       |
| T1                         | Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre                                            |
| T2                         | Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans son plus grand diamètre                                  |
| T3                         | Tumeur > 5 cm dans son plus grand diamètre                                            |
| T4                         | Tumeur envahissant un ou plusieurs organes adjacents                                  |
| <b>N- Ganglion</b>         |                                                                                       |
| Nx                         | Envahissement ganglionnaire non évaluable                                             |
| N0                         | Pas de métastases ganglionnaires                                                      |
| N1                         | Métastases d'un ou plusieurs ganglions péri-rectaux                                   |
| N2                         | Métastases d'un ou plusieurs ganglions unilatéraux, iliaques internes et/ou inguinaux |
| N3                         | Métastases d'un ou plusieurs ganglions unilatéraux, iliaques internes et/ou inguinaux |
| <b>M- Métastase</b>        |                                                                                       |
| Mx                         | Atteinte métastatique à distance non évaluable                                        |
| M0                         | Pas de métastase à distance                                                           |
| M1                         | Présence de métastases à distance                                                     |

**Tableau II** – Stades de l'UICC des cancers de l'anus.

|            |                    |
|------------|--------------------|
| Stade 0    | TisN0M0            |
| Stade I    | T1N0M0             |
| Stade II   | T2 ou T3 N0M0      |
| Stade IIIA | T1, T2 ou T3, N1M0 |
|            | T4N0M0             |
| Stade IIIB | T4N1M0             |
|            | Tous T, N2M0       |
| Stade IV   | Tous T, tous N, M1 |

## Diagnostic

### Circonstances de découverte

Les symptômes sont peu spécifiques et reproduisent ceux décrits en proctologie quotidienne. Les tumeurs centimétriques sont la plupart du temps asymptomatiques et de découverte fortuite à l'occasion de troubles hémorroïdaires par exemple. Pour les tumeurs plus volumineuses, le patient présente une gêne à la défécation, une masse perceptible au niveau de la marge anale, un prurit, des troubles du transit (constipation), des rectorragies, ou des douleurs pseudo-fissuraires. Parfois, la lésion est découverte par un abcès anal. Plus rarement, la lésion est révélée par une adénopathie inguinale.

### Diagnostic histologique

Il existe différentes histologies au cancer du canal anal. Ce sont dans 90 % des cas des carcinomes épidermoïdes. Quel que soit le sous-type, kératinisant ou non (transitionnel), cloacogénique (anciennement basaloïde), ils constituent une entité clinique homogène dont le traitement de référence est conservateur. Les autres types histologiques, rarement rencontrés, sont les adénocarcinomes, les carcinomes à petites cellules, les carcinomes indifférenciés et les autres tumeurs (sarcome, mélanome, lymphomes...) pour lesquels la décision thérapeutique doit être définie au cas par cas en comité de concertation pluridisciplinaire [3].

### Diagnostic clinique

L'interrogatoire recherche les antécédents personnels et familiaux de cancers, l'intoxication tabagique, et les antécédents de maladies sexuellement transmissibles (infection HPV, HIV, hépatite C).

Le diagnostic repose sur l'examen clinique qui doit être soigneux et systématisé, et le toucher anorectal. Le toucher anorectal peut être réalisé sous anesthésie générale si nécessaire. Il doit être associé à un examen minutieux de la marge anale en écartant les plis radiés. Il a pour objectif de préciser l'extension locale de la lésion par rapport à la marge anale, à la zone de transition anorectale et au bas rectum. Il permet de différencier les lésions de la marge anale visibles spontanément de celles du canal anal nécessitant une anoscopie en complément de l'examen. Il précise l'extension circonférentielle, la fixité de la lésion par rapport à l'espace anococcygien, aux fosses ischiorectales, à la prostate chez l'homme et au vagin chez la femme. Enfin, il permet de rechercher d'éventuelles adénopathies périrectales. L'examen gynécologique est primordial chez la femme afin de rechercher une éventuelle extension à la cloison rectovaginale et au vagin. Un frottis cervical doit être réalisé afin de vérifier l'absence de lésion *in situ* (infection par le papillomavirus).

Le diagnostic positif repose sur l'analyse anatomopathologique d'une biopsie à la pince ou chirurgicale limitée.

Le bilan d'extension recherche une extension locale au bas rectum, à la marge anale et aux organes de voisinage (vagin).

La palpation des aires inguinales est systématique et une cytoponction doit être réalisée en cas d'adénopathies palpées. L'examen clinique général recherche une masse pelvienne, une hépatomégalie et des adénopathies sus-claviculaires.

Trois formes cliniques sont évocatrices d'un cancer du canal anal : la forme bourgeonnante qui peut n'être visible qu'à la poussée lorsqu'elle est canalaire, la forme ulcérée volontiers non commissurale, à bords anfractueux, remaniée, plus ou moins infiltrée, et la forme infiltrante responsable d'une induration palpable.

### Investigations paracliniques

Un bilan biologique complet (hémogramme, bilan rénal et hépatique) avec une sérologie HIV et HCV doit être réalisé.

L'examen paraclinique doit comporter une écho-endoscopie anorectale afin de préciser l'épaisseur maximale de la tumeur, l'envahissement des couches du canal anal, et doit rechercher des adénopathies péirectales et du promontoire. Plus de la moitié des lésions classées T1T2N0 par l'examen clinique seront classées uT3 ou uN+ du fait des critères morphologiques échographiques supplémentaires. Un scanner abdomino-pelvien et une radiographie thoracique complètent le bilan. Une IRM pelvienne peut être discutée afin de mieux apprécier l'extension locale et les rapports avec le sphincter. Le morpho-TEP a montré son intérêt dans la recherche d'adénopathies iliaques ou inguinales, d'où son utilisation de plus en plus fréquente en routine [4-8].

---

### Traitement

L'objectif du traitement est de guérir le patient en obtenant le contrôle local, tout en conservant un sphincter fonctionnel. La stratégie thérapeutique est déterminée par l'extension de la maladie.

Historiquement, le traitement du cancer du canal anal était chirurgical non conservateur par amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive (standard dans les années 1980). Étant donné la grande radiosensibilité de cette tumeur, la curabilité de la majorité de ces cancers par la radiothérapie, associée à une chimiothérapie dans les stades étendus, a été démontrée, pour commencer par Nigro *et al.* aux États-Unis puis par d'autres équipes [9-17]. La chirurgie non conservatrice est actuellement réservée aux échecs thérapeutiques ou aux récidives locales.

### Radiothérapie externe

La radiothérapie se déroule en deux temps. Un premier temps d'irradiation externe délivre une dose de 50 Gy en 25 séances et 5 semaines sur le pelvis et les aires ganglionnaires pelviennes et inguinales lorsque celles-ci sont envahies ou à

risque d'invasion. Puis un deuxième temps d'irradiation, après une période de repos de 1 à 3 semaines permettant la régression tumorale et la cicatrisation des tissus sains irradiés, délivre un complément de 15 à 20 Gy sur la tumeur initiale et les adénopathies atteintes, par radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle.

La radiothérapie est actuellement délivrée le plus souvent selon une technique conformationnelle en trois dimensions avec volumes cibles et organes à risque délimités sur un scanner de centrage. Les volumes cibles du 1<sup>er</sup> temps comportent la marge anale, le canal, le bas rectum et les ganglions périrectaux et pelviens. On peut avoir recours à un bolus pour ramener la dose à la marge anale en cas d'atteinte de celle-ci. On peut ajouter au volume cible les aires ganglionnaires inguinales uni- ou bilatérales, d'autant plus si la marge anale est atteinte. Les volumes cibles du second temps comprennent le canal anal avec les extensions tumorales initiales, et les aires ganglionnaires initialement envahies, dans un faisceau unique ou plusieurs faisceaux.

Les effets secondaires immédiats de l'irradiation pelvienne peuvent apparaître dès 20 Gy, et sont liés aux volumes irradiés, avec principalement des diarrhées, un syndrome rectal, une pollakiurie, une dermatite prédominant au pli interfessier, sur la marge et la racine des cuisses. Ces effets sont prévisibles, liés à une inflammation locale, et peuvent être prévenus par des règles hygiénodietétiques simples (éviter les irritants digestifs et cutanés, par exemple une alimentation épicée) et des anti-diarrhéiques (diosmectite et lopéramide). Le patient présente également à partir du 10<sup>e</sup> jour d'irradiation une radioépidermite qui se manifeste par un érythème, puis une desquamation sèche, puis exsudative. La réépithélialisation débute 7 à 10 jours après la fin de l'irradiation. Le traitement est local (trolamine lors de l'érythème, puis éosine et vaseline lors de l'épidermite exsudative extensive). Il existe parallèlement à la radioépidermite une radiomucite touchant l'anus et le rectum mais aussi la vulve et le vagin. Des antalgiques pouvant aller jusqu'au palier III, associés à des anesthésiques locaux (lidocaïne) permettent de traiter les symptômes liés à cette mucite. Ces effets ne doivent pas faire interrompre l'irradiation, ce qui réduirait son efficacité, et doivent faire instaurer un traitement symptomatique adapté, voire une hospitalisation en cas de besoin.

Plus rarement, l'irradiation peut être délivrée (quelques équipes en France) en modulation d'intensité (RCMI), permettant ainsi un gain en toxicité aiguë par une épargne encore plus grande de certains organes à risque tels que l'intestin grêle ou la moelle osseuse [18-24].

## Curiethérapie

La curiethérapie est le plus souvent préférée pour les petites tumeurs étendues à moins des deux tiers de la circonférence, peu épaisses (< 1-2 cm), sur moins de 5 cm de hauteur, et ayant régressé de plus de 50 % après la radiothérapie externe. Elle est toujours réalisée en complément d'irradiation sur la tumeur, après le 1<sup>er</sup> temps d'irradiation externe sur le pelvis. Elle est délivrée en 24 à 48 heures, en chambre plombée, en décubitus strict, au cours d'une hospitalisation de 4 à 5 jours. Elle consiste à implanter sous anesthésie générale ou rachianesthésie des aiguilles vectrices dans le canal anal au niveau de la tumeur. Ces aiguilles sont secondairement chargées par des sources radioactives. Le but de cette technique

est de délivrer une forte dose d'irradiation au niveau de la tumeur en épargnant au maximum les tissus sains grâce à la décroissance rapide de la source radioactive en profondeur.

Les effets aigus de la curiethérapie sont identiques à ceux de la radiothérapie externe mais retardés par rapport à celle-ci et localisés à l'anus : en général, ils débutent trois semaines après le traitement. Les effets tardifs sont une dépilation des zones irradiées et une fibrose des tissus irradiés. Il peut apparaître des télangiectasies de la muqueuse anale irradiée responsables de saignements modérés au contact. En cas d'abondance de ces saignements, l'indication de laser argon peut être retenue. Les biopsies doivent être très prudentes en muqueuse irradiée en raison d'un risque important de nécrose tissulaire. Ces troubles trophiques peuvent nécessiter un recours à une oxygénothérapie hyperbare, d'autant plus s'ils sont responsables de douleurs.

### Radio-chimiothérapie

Elle associe une radiothérapie externe pelvienne (45 Gy en 25 fractions et 5 semaines) et une chimiothérapie concomitante la 1<sup>re</sup> semaine et la 5<sup>e</sup> semaine selon le protocole 5-fluorouracile (5-FU)-cisplatine sur 5 jours. Le complément d'irradiation sur le canal anal est réalisé également après 1 à 3 semaines de repos. La chimiothérapie est associée à la radiothérapie pour les stades localement avancés (tumeurs > 4 cm et/ou adénopathies régionales) [16, 17, 25]. Certaines équipes utilisent encore en chimiothérapie concomitante le protocole 5FU-mitomycine C qui avait montré initialement ses preuves d'efficacité en termes de contrôle local lorsqu'elle était associée à la radiothérapie. Son bénéfice concernant la survie sans colostomie et la survie sans récurrence a été confirmé par les deux études de l'EORTC et UKCCCR reportées tableau III [16, 17].

Un essai de phase III (ACCORD 03) dont les inclusions se sont terminées en mars 2005 a évalué l'intérêt sur la survie sans colostomie de deux cures de chimiothérapie d'induction au schéma thérapeutique standard par radio-chimiothérapie concomitante pour les stades localement avancés, et les résultats devraient prochainement être publiés [26-27].

Les effets secondaires de la radio-chimiothérapie sont plus importants que ceux de l'irradiation seule. Les symptômes propres à l'irradiation sont plus intenses surtout les diarrhées et la dermatite. Il s'y ajoute les effets secondaires de la chimiothérapie liés au 5-FU ou à la mitomycine [28] : aphtose buccale, diarrhée,

**Tableau III** – Essais randomisés comparant la radiothérapie exclusive (RT) et la radio-chimiothérapie (RT-CT) pour des tumeurs localement avancées (EORTC) ou tous stades confondus (UKCCCR).

| [Ref]  |       | Contrôle local       | Survie sans colostomie | Survie spécifique  | Survie             |
|--------|-------|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
| EORTC  | RT    | 55 %                 | 40 %                   |                    | 55 %               |
| [1]    | RT-CT | $p = 0,02$<br>68 %   | $p = 0,002$<br>72 %    |                    | NS<br>57 %         |
| UKCCCR | RT    | 39 %                 |                        | 61 %               | 58 %               |
| [23]   | RT-CT | $p < 0,0001$<br>61 % |                        | $p = 0,02$<br>72 % | $p = 0,25$<br>65 % |

syndrome mains-pieds (érythème palmoplantaire avec parfois desquamation), larmolement et conjonctivite, agueusie, troubles de l'équilibre, angor, neutropénie et/ou thrombopénie, photosensibilisation. Le cisplatine peut entraîner des acouphènes et une hypoacousie, des nausées et des vomissements, des paresthésies des extrémités (mains, pieds). Ces symptômes disparaissent à la fin du traitement, et ne doivent pas, sauf intensité exceptionnelle, faire interrompre le traitement. En revanche, l'insuffisance rénale doit être surveillée et peut conduire à un arrêt du cisplatine. Dans la mesure du possible, il convient d'éviter la prescription de tout médicament néphrotoxique en raison de la néphrotoxicité propre au cisplatine administré. La toxicité hématologique des chimiothérapies, d'autant qu'elle est surajoutée à l'irradiation d'importants volumes de moelle osseuse, expose à un risque d'aplasie fébrile qui peut engendrer une hospitalisation.

### **Chimiothérapie exclusive**

L'association de 5-FU (600 à 1 000 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4 ou J5) et de mitomycine C (10 à 15 mg/m<sup>2</sup> à J1) est le standard, renouvelée tous les 28 jours. L'association 5-FU (600 à 1 000 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4 ou J5) et cisplatine (80 à 100 mg/m<sup>2</sup> en 1 injection ou sur 5 jours) peut être utilisée en option. Il ne semble pas y avoir de résistance croisée.

### **Chirurgie**

Le curage inguinal peut être réalisé à visée diagnostique ou en rattrapage en cas de récidive ganglionnaire inguinale (associé ensuite à une radiothérapie externe).

La colostomie peut être réalisée de nécessité avant le début de l'irradiation en cas de volumineuse tumeur sténosante, douloureuse ou après la fin de celle-ci lors de difficultés de cicatrisation. Elle peut être aussi réalisée de manière définitive en cas de volumineuse tumeur T4 avec fistule, ou de destruction complète du sphincter ne laissant pas d'espoir d'obtenir un sphincter fonctionnel.

L'amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive est réalisée en cas d'échec ou de récidive locale après traitement conservateur ou en cas de nécrose anale après radio-chimiothérapie [29]. Enfin, quelques tumeurs sont découvertes sur pièce d'hémorroïdectomie après exérèse excision locale.

### **Traitement radio-chirurgical**

La radiothérapie pelvienne préopératoire ou la radio-chimiothérapie préopératoire n'est pas un standard contrairement aux localisations rectales, mais est recommandée.

## Indications thérapeutiques

### Stades Tis

La chirurgie d'exérèse est suffisante.

### Stades T1N0

Le traitement conservateur par radiothérapie exclusive (50 Gy en 25 séances et 5 semaines puis complément par radiothérapie externe ou curiethérapie) est la référence. La chirurgie d'exérèse peut être suffisante pour les petites tumeurs très sélectionnées du canal anal de moins de 1 cm ou certains cancers de la marge anale T1N0, pour lesquelles une chirurgie carcinologique large permet d'obtenir le contrôle local. Il s'agit cependant souvent d'une découverte fortuite sur pièce d'exérèse ou d'hémorroïdectomie.

### Stades T2 < 4 cm N0

Le traitement de référence est la radiothérapie externe à la dose de 50 Gy en 25 séances et 5 semaines suivie d'un complément d'irradiation à la dose de 15 à 20 Gy par curiethérapie ou radiothérapie externe.

### Stades T2 > 4 cm, T3 ou T1-T2 N1-N3

Le traitement de référence est un traitement conservateur par radio-chimiothérapie concomitante (5-FU-cisplatine ou 5-FU-mitomycine C et radiothérapie à la dose de 45 Gy en 25 séances et 5 semaines), puis complément localisé par curiethérapie ou radiothérapie externe [16, 17, 25, 28]. La chirurgie mutilante est réservée à l'absence de réponse tumorale.

### Stades T4

La radio-chimiothérapie concomitante est réalisée lorsqu'il existe une possibilité d'obtention d'un sphincter fonctionnel. La chirurgie par amputation abdomino-périnéale est réalisée dans les autres cas, en fonction de la réponse tumorale, de l'extension initiale, et de la présence de fistule.

## Reliquat après traitement ou récurrence

- Locorégionale : l'amputation anorectale est réservée aux échecs du traitement conservateur en cas d'absence de réponse à la radio-chimiothérapie, ou en rattrapage d'une récurrence locale après radio-chimiothérapie, ou en cas de volumineux cloaque ou fistule vaginale, sans espoir d'obtenir un sphincter fonctionnel par un traitement conservateur.
- Inguinale : le curage inguinal peut être réalisé à visée diagnostique dans le cadre du bilan d'extension ou en rattrapage d'une récurrence ganglionnaire inguinale (associée à une irradiation inguinale si possible).

## Tumeurs métastatiques synchrones ou métachrones

Une chimiothérapie exclusive est proposée. Une radiothérapie à visée antalgique ou de réduction tumorale, ou une chirurgie fonctionnelle peuvent être réalisées. L'attitude est en pratique dictée par la situation clinique dans un cadre qui reste le plus souvent palliatif.

## Trouble trophique ou sphincter incontinent ou fistule

Une colostomie peut être proposée : elle peut être transitoire pour une volumineuse tumeur douloureuse, ou hémorragique, ou lors de difficultés de cicatrisation, ou alors définitive pour les tumeurs volumineuses T4 avec fistule vaginale.

## Résultats et facteurs pronostiques

### Résultats carcinologiques

Le contrôle local est obtenu pour 70 à 75 % des patients (sans amputation de rattrapage). Il est de 90 à 100 % pour les tumeurs T1, 80 à 90 % pour les tumeurs T2, 60 à 80 % pour les tumeurs T3, et 50 % pour les tumeurs T4.

La survie sans colostomie est de 70 à 80 % avec l'utilisation de la radio-chimiothérapie, plus élevée pour les tumeurs de petite taille.

Le principal site d'échec est le canal anal lui-même, siège de 80 % des récurrences, qui sont observées le plus souvent entre 1 et 2 ans après la fin du traitement. Les récurrences inguinales sont observées dans 5 à 15 % des patients, selon qu'ils ont une tumeur de stade avancé et qu'il y a eu ou non une irradiation prophylactique. Les métastases à distance, principalement pulmonaires et hépatiques, sont observées dans 5 à 15 % des cas, soit isolément, soit associées à une récurrence locale ou régionale. Toutes ces récurrences locales, régionales ou métastatiques sont généralement accessibles à un traitement de rattrapage, soit par chirurgie, soit par radiothérapie (inguinale ou localisée sur une métastase), soit par chimiothérapie. La moitié des récurrences locorégionales peut être à nouveau contrôlée à long terme par le traitement de rattrapage [24].

## Résultats fonctionnels

Soixante-quinze pour cent des patients sont guéris avec un anus conservé, sans colostomie. La plupart d'entre eux (70 à 80 %) n'ont pas de symptômes invalidants et peuvent conserver une activité personnelle et sociale comparable à celle préexistante. Certains se déclarent même améliorés (moins de constipation). La gêne est minime pour 20 % d'entre eux (saignements occasionnels, douleurs modérées à la défécation, fuites minimales de gaz, 3 à 4 selles le matin). Enfin, quelques patients gardent un inconfort invalidant (> 5 selles par jour, incontinence aux gaz et aux selles liquides nécessitant une garniture, diarrhées, rectorragies quotidiennes) qui peut conduire à un traitement spécifique, voire à une colostomie temporaire ou définitive. La fréquence des complications est de 5 à 10 % pour les T1 T2 et 15 à 30 % pour les T3 T4 après traitement conservateur.

La survie globale est de 60 à 75 % à 5 ans et la survie spécifique est de 75 % à 5 ans tous stades confondus [30, 31]. La survie spécifique est de 94 % pour les T1, 79 % pour les T2, 53 % pour les T3 et 19 % pour les T4 [30]. Les principaux facteurs pronostiques sont le stade T, l'envahissement ganglionnaire N, la réponse initiale au 1<sup>er</sup> temps de traitement par radiothérapie [30, 31].

## Surveillance

Le but de la surveillance est de dépister une récurrence locorégionale ou métastatique accessible à un traitement curatif, et de déceler une complication locale liée au traitement conservateur.

La surveillance repose sur l'examen clinique, avec touchers pelviens, anoscopie, palpation inguinale, tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuellement. Sa difficulté est liée à l'aspect remanié du canal anal après traitement conservateur et aux risques des biopsies sur ces tissus qui peuvent entraîner des complications locales de radionécrose. En cas de doute clinique sur une récurrence locale, il est souhaitable d'éviter ces biopsies profondes en privilégiant les solutions alternatives comme le brossage cytologique, la cytoponction guidée en échographie ou le morpho-TEP, dont l'intérêt semble être maintenant confirmé dans cette indication [4-8, 24, 32, 33]. La réalisation d'une tomodensitométrie abdomino-pelvienne, d'une échographie endoanale et d'une radiographie du thorax sera dictée par la situation clinique, et pour certains mérite d'être envisagée tous les ans en cas de tumeur initialement évoluée ou de mauvais pronostic (tableau IV).

## Conclusion

Le cancer du canal anal est une tumeur rare dont l'histologie habituelle est le carcinome épidermoïde. C'est une tumeur qui reste longtemps localisée. Le traitement est conservateur par irradiation associée à une chimiothérapie concomitante en cas de tumeur localement avancée. La plupart des récurrences locales ou locoré-

gionales apparaissent dans les cinq ans après le traitement initial et sont accessibles à un traitement chirurgical non conservateur de rattrapage (amputation abdomino-périnéale). La surveillance est clinique.

**Tableau IV** – Rythme et modalités de surveillance des cancers du canal anal après traitement conservateur.

|                                    | 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> année | 3 <sup>e</sup> à 5 <sup>e</sup> année | Après 5 ans     |
|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Toucher rectal                     | Tous les 3 mois                         | Tous les 6 mois                       | Une fois par an |
| Examen clinique                    | Tous les 3 mois                         | Tous les 6 mois                       | Une fois par an |
| Anuscopie                          | Tous les 3 mois                         | Tous les 6 mois                       | Une fois par an |
| Radiographie pulmonaire (sauf Tis) | Une fois par an                         | Une fois par an                       |                 |
| Échographie abdominale (sauf Tis)  | Une fois par an                         | Une fois par an                       |                 |
| Échographie inguinale              | Si doute clinique                       | Si doute clinique                     |                 |

## Références

1. Licitra L, Spinazze S, Doci R *et al.* (2002) Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol* 43: 77-92
2. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM *et al.* (2004) Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 101: 281-8
3. Peiffert D, Brunet P, Salmon R *et al.* (2006) Cancer of the anal canal (cancer of the anus). *Gastroenterol Clin Biol* 30 Spec No 2: 2S52-52S56
4. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F *et al.* (2008) Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 180-6
5. Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA *et al.* (2006) FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 720-5
6. Trautmann TG, Zuger JH (2005) Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. *Mol Imaging Biol* 7: 309-13
7. Anderson C, Koshy M, Staley C *et al.* (2007) PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 155-62
8. Nguyen BT, Joon DL, Khoo V *et al.* (2008) Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol* 87: 376-82
9. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Buroker T *et al.* (1981) Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 24: 73-5
10. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B, Jr. (1974) Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 17: 354-6
11. Papillon J (1990) Effectiveness of combined radio-chemotherapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 1217-8
12. Papillon J (1974) Radiation therapy in the management of epidermoid carcinoma of the anal region. *Dis Colon Rectum* 17: 181-7

13. Cummings BJ, Thomas GM, Keane TJ *et al.* (1982) Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 25: 778-82
14. Eschwege F, Lasser P, Chavy A *et al.* (1985) Squamous cell carcinoma of the anal canal: treatment by external beam irradiation. *Radiother Oncol* 3: 145-50
15. Peiffert D, Seitz JF, Rougier P *et al.* (1997) Preliminary results of a phase II study of high-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant 5-fluorouracil with CDDP chemotherapy for patients with anal canal cancer: a French cooperative study. *Ann Oncol* 8: 575-81
16. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F *et al.* (1997) Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 15: 2040-9
17. (1996) Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone *versus* radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 348: 1049-54
18. Vuong T, Devic S, Belliveau P *et al.* (2003) Contribution of conformal therapy in the treatment of anal canal carcinoma with combined chemotherapy and radiotherapy: results of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 823-31
19. Saarilahti K, Arponen P, Vaalavirta L *et al.* (2008) The effect of intensity-modulated radiotherapy and high dose rate brachytherapy on acute and late radiotherapy-related adverse events following chemoradiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol* 87: 383-90
20. Menkarios C, Azria D, Laliberte B *et al.* (2007) Optimal organ-sparing intensity-modulated radiation therapy (IMRT) regimen for the treatment of locally advanced anal canal carcinoma: a comparison of conventional and IMRT plans. *Radiat Oncol* 2: 41
21. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ *et al.* (2005) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 354-61
22. Mell LK, Tiriyaki H, Ahn KH *et al.* (2008) Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy *versus* conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 1504-10
23. Lin A, Ben-Josef E (2007) Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of anal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 6: 716-9
24. Moreau MV, Tournier-Rangear L, Kaminsky MC *et al.* (2009) [Curative salvage treatment of mediastinal and pleuropulmonar metastasis from anal canal cancer.]. *Cancer Radiother* 13: 329-32
25. Gerard JP, Ayzac L, Hun D *et al.* (1998) Treatment of anal canal carcinoma with high dose radiation therapy and concomitant fluorouracil-cisplatinum. Long-term results in 95 patients. *Radiother Oncol* 46: 249-56

26. Tournier-Rangeard L, Mercier M, Peiffert D *et al.* (2008) Radiochemotherapy of locally advanced anal canal carcinoma: prospective assessment of early impact on the quality of life (randomized trial ACCORD 03). *Radiother Oncol* 87: 391-7
27. Peiffert D (2003) [Rationale and progress of the phase III trial: intensification of the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the anal canal]. *Cancer Radiother* 7 Suppl 1: 100s-7s
28. Flam M, John M, Pajak TF *et al.* (1996) Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14: 2527-39
29. Allal AS, Laurecet FM, Reymond MA *et al.* (1999) Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter-conserving treatment. *Cancer* 86: 405-9
30. Peiffert D, Bey P, Pernot M *et al.* (1997) Conservative treatment by irradiation of epidermoid carcinomas of the anal margin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 57-66
31. Chapet O, Gerard JP, Riche B *et al.* (2005) Prognostic value of tumor regression evaluated after first course of radiotherapy for anal canal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 1316-24
32. Gutte H, Hojgaard L, Kjaer A (2005) Early clinical experience and impact of 18F-FDG PET. *Nucl Med Commun* 26: 989-94
33. Fukunaga H, Sekimoto M, Ikeda M *et al.* (2005) Fusion image of positron emission tomography and computed tomography for the diagnosis of local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 12: 561-9



---

## Introduction

Les tumeurs primitives du foie représentent un problème majeur de santé publique dans le monde en raison d'une incidence en permanente progression. En effet, elles font partie des dix cancers les plus fréquents dans le monde (en 5<sup>e</sup> position chez l'homme avec 442 000 nouveaux cas estimés par an et la 8<sup>e</sup> position chez la femme avec 184 000 cas estimés par an) [1].

Parmi les tumeurs primitives du foie, le carcinome hépatocellulaire est de loin la cause la plus fréquente, responsable d'une mortalité importante dans le monde. En deuxième lieu, mais beaucoup plus rare, vient le cholangiocarcinome, dont la prise en charge est moins codifiée. Les histoires naturelles de ces deux maladies sont très différentes mais elles partagent un pronostic sombre en l'absence de perspective chirurgicale, ce qui reste la situation la plus fréquente dans les deux cas, et présentent certaines similitudes dans le traitement et l'évolution. Notamment, elles pourraient avoir en commun un certain nombre d'anomalies moléculaires pouvant constituer des cibles pour des traitements systémiques par thérapies ciblées qui représentent une voie d'avenir pour le traitement des formes avancées.

---

## Anatomopathologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur épithéliale maligne dont les cellules tumorales ressemblent morphologiquement et fonctionnellement à des hépatocytes. Les cellules tumorales sont plus ou moins atypiques. Elles peuvent contenir des corps de Mallory, des globules hyalins, du glycogène, des graisses. Deux formes particulières peuvent être observées : l'hépto-cholangiocarcinome, tumeur très rare avec une double composante étroitement liée : hépatocellulaire et cholangiocellulaire ; et le CHC fibrolamellaire, tumeur très rare, survenant chez l'adulte jeune (< 35 ans) sur un foie non cirrhotique. Les cellules tumorales sont de grande taille, polygonales, oncocytaires.

Le cholangiocarcinome est la deuxième cause en fréquence de cancer primitif du foie, mais est beaucoup plus rare. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'un adénocarcinome, développé aux dépens des cellules de l'épithélium biliaire.

Les autres causes plus rares de cancers primitifs du foie sont le cystadénocarcinome hépatobiliaire, les sarcomes primitifs hépatiques (fibrosarcome, léiomyosarcome, liposarcome, ostéosarcome, neurofibrosarcome, schwannome malin),

l'histiocytofibrome malin, l'angiosarcome, la maladie de Kaposi, les lymphomes primitifs hépatiques (qui représentent moins de 1 % des lymphomes extraganglionnaires), le carcinome endocrine primitif hépatique, le carcinome embryonnaire juvénile primitif hépatique...

---

## Épidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde. Il représente la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde, et la première cause de mortalité par cirrhose hépatique.

En effet, la grande majorité des carcinomes hépatocellulaires survient sur cirrhose hépatique, pouvant notamment survenir dans un contexte d'hépatite virale B ou C chronique, d'alcoolisme chronique, ou encore d'hémochromatose. Ainsi, le risque de développer un CHC en cas de cirrhose virale est de 2 à 6 % par an. Ce cancer est particulièrement fréquent en Asie où la prévalence de l'hépatite B est très importante. Au contraire, dans les pays occidentaux, la prévalence de l'hépatite C augmente et constitue avec la cirrhose alcoolique un facteur de risque majeur de carcinome hépatocellulaire [2]. Le carcinome hépatocellulaire peut également être favorisé par la stéatose hépatique non alcoolique résultant de l'obésité et du syndrome métabolique qui risque d'être une cause de plus en plus fréquente de cette maladie dans les années à venir [3].

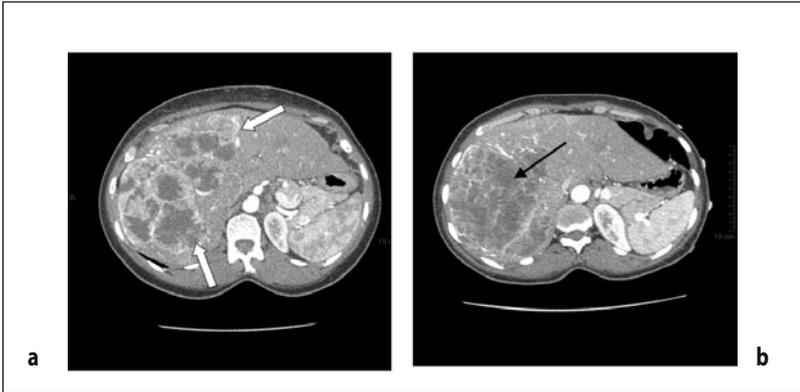
L'incidence du carcinome hépatocellulaire est en nette progression du fait de l'épidémie d'hépatite C (VHC) et de l'allongement de l'espérance de vie des malades cirrhotiques grâce à l'amélioration de la prise en charge des autres éventuelles complications de la cirrhose comme les hémorragies ou les épisodes infectieux. En France, l'incidence est estimée à 6 000 nouveaux cas par an [4].

L'incidence du cholangiocarcinome est beaucoup plus faible avec environ 2 000 nouveaux cas par an en France, et la survie à 5 ans est inférieure à 5 %. Il représente entre 5 et 10 % des cancers primitifs du foie. Les patients sont le plus souvent âgés de plus de 65 ans. Peu de facteurs de risque sont identifiés : il s'agit de la cholangite sclérosante primitive, des maladies congénitales des voies biliaires (canal commun biliopancréatique, kystes du cholédoque, maladie de Caroli, fibrose hépatique congénitale), de la lithiase hépatique, du syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*). Tous ces facteurs de risque ont pour point commun de provoquer une inflammation chronique des voies biliaires.

---

## Diagnostic (fig. 1, fig. 2)

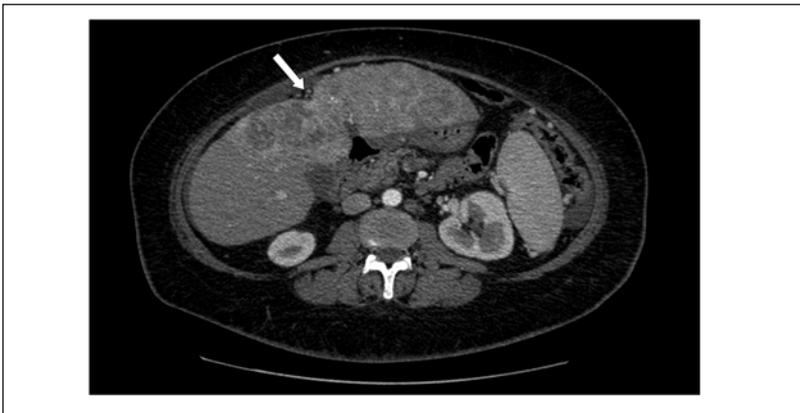
Le diagnostic positif des tumeurs primitives hépatiques repose sur la biopsie qui permet de préciser avec certitude la nature de la pathologie maligne et de proposer un traitement approprié. Même si la biopsie n'est pas encore pratiquée à titre systématique par certaines équipes devant une suspicion de carcinome hépatocellulaire, sa réalisation est fortement recommandée et de plus en plus courante afin d'éliminer un diagnostic différentiel, incluant les formes trompeuses de cholan-



**Fig.1** – Carcinome hépatocellulaire.

a. Aspect au moment du diagnostic : masse polycyclique du lobe droit refoulant les artères, prise de contraste intense de la lésion avec plage de nécrose centrale modérée (flèches blanches).

b. Aspect après 2 mois de traitement anti-angiogénique : augmentation franche de la plage hypodense au sein de la lésion témoignant de la nécrose (flèche noire) avec persistance d'une minime prise de contraste périphérique.



**Fig. 2** – Cholangiocarcinome intra-hépatique : masse infiltrante mal limitée, hétérogène, prenant partiellement le contraste au temps artériel, avec rétraction de la capsule (témoignant du caractère habituellement fibreux des cholangiocarcinomes) (flèche) ; lame d'épanchement en regard.

giocarcinomes, de tumeurs endocrines ou les métastases d'autres tumeurs primitives. La biopsie permet en outre de préciser certains critères pronostiques, tels que le grade de différenciation, qui est pris en compte dans la stratégie thérapeutique, notamment à visée curative pour les carcinomes hépatocellulaires. Pour les cholangiocarcinomes, la preuve histologique peut s'obtenir par biopsie transpariétale, par brossage biliaire pour les tumeurs de la voie biliaire principale, ou encore par cytoponction réalisée lors d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique. Cette biopsie sera réalisée après un bilan radiologique reposant sur l'échographie ou le scanner abdominal, et parfois sur l'IRM hépatique.

Dans le carcinome hépatocellulaire, le diagnostic peut être fait lors de la surveillance d'une cirrhose hépatique connue, ou de façon fortuite.

Chez les patients cirrhotiques, une surveillance est recommandée par réalisation d'une échographie hépatique tous les six mois, dont l'objectif est de détecter le carcinome hépatocellulaire à un stade précoce auquel un traitement curatif peut être proposé. Une étude chinoise a montré que les patients ayant une hépatite B chronique avec ou sans cirrhose surveillés par échographie étaient plus souvent candidats à des traitements curatifs que ceux qui n'avaient pas eu cette surveillance [5]. En revanche, la réalisation d'échographies hépatiques tous les trois mois ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à la réalisation tous les six mois [6]. En cas de découverte d'un nodule à l'échographie de surveillance, la conduite à tenir dépend de la taille de la lésion :

- pour les lésions de plus de 2 cm : un taux d'AFP > 200 ng/mL avec imagerie radiologique typique (caractère hypervasculaire artériel avec wash-out) sont très suggestives du diagnostic de CHC et la biopsie n'est pas considérée comme forcément nécessaire avant résection chirurgicale. Si l'imagerie n'est pas typique, une biopsie s'impose ;
- pour les lésions de 1 à 2 cm : un complément par deux imageries dynamiques (scanner, échographie de contraste ou IRM) est nécessaire. Si l'imagerie est typique, la lésion est à traiter comme CHC. Dans les cas contraires, une biopsie s'impose ;
- pour les lésions de moins de 1 cm : une surveillance par échographie tous les 3 à 6 mois est nécessaire [7].

Le dosage sérique de l'alpha fœtoprotéine n'est plus recommandé dans le dépistage, en raison d'une trop faible sensibilité.

La politique de dépistage décrite ci-dessus permet de réaliser 30 à 60 % des diagnostics de CHC à un stade précoce dans les pays occidentaux, contre moins de 5 % au début des années 1990 [8].

En dehors de ce contexte de dépistage, le diagnostic peut aussi être fait en cas de symptômes, à savoir douleurs, altération de l'état général, qui constituent fréquemment le mode de révélation des cholangiocarcinomes, parfois dans un contexte d'ictère voire d'insuffisance hépatocellulaire. Il est alors fait à un stade souvent avancé et dans la majorité des cas le traitement sera palliatif.

Biologiquement, outre les anomalies du bilan hépatique, on retrouve souvent une élévation des marqueurs tumoraux, à savoir alpha fœtoprotéine pour le CHC et CA 19-9 pour le cholangiocarcinome.

---

## Prise en charge thérapeutique

### Carcinome hépatocellulaire (fig. 3)

Non traités, les patients ayant un carcinome hépatocellulaire ont une médiane de survie de moins de neuf mois. Dans la majorité des cas, l'objectif du traitement sera de prolonger cette médiane de survie, les seuls traitements potentiellement

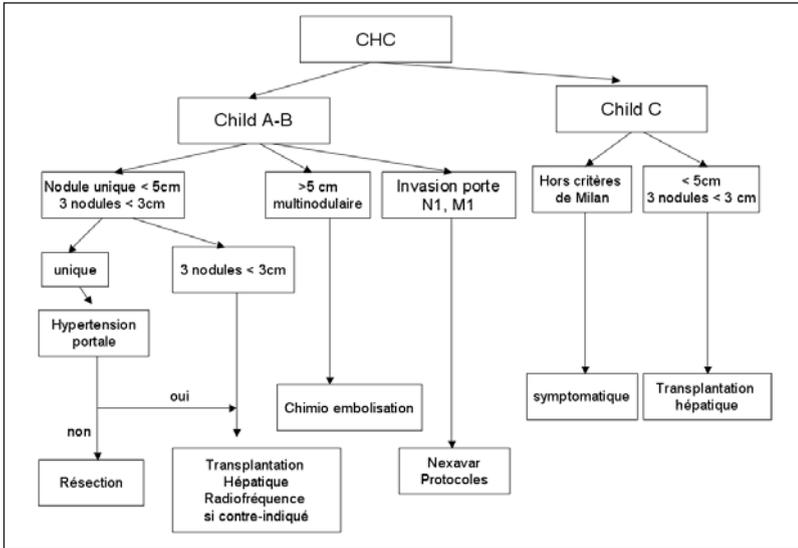


Fig. 3 – Proposition d’algorithme de prise en charge du carcinome hépatocellulaire.

curatifs étant la chirurgie et l’ablation transcutanée. Le traitement du carcinome hépatocellulaire dépendra du nombre et de la taille des nodules tumoraux, et de la fonction hépatique.

### Traitements à visée curative

#### Chirurgie

C’est le traitement de choix pour les tumeurs localisées, chez un patient ayant une bilirubine normale, des ALAT < 2N et en l’absence de signe d’hypertension portale, mais il n’est réalisable que dans 20 % des cas [9]. Il s’agit d’un geste qui n’est pas dénué de risques avec une mortalité de 5 à 15 % et une morbidité de 30 à 50 %.

Après résection chirurgicale d’un CHC, la survie à 5 ans est de 60 à 70 % [2]. La chirurgie est particulièrement indiquée en cas de nodule unique et lorsqu’il n’est pas retrouvé de cirrhose sous-jacente. Elle peut également être réalisée chez les patients cirrhotiques ayant une bonne fonction hépatique. Elle est contre-indiquée en cas d’ascite, d’hyperbilirubinémie ou d’hypertension portale symptomatique. Dans ce cas, un traitement par ablation percutanée sera favorisé. Cependant, même en cas de résection complète, il existe un risque de récurrence d’environ 80 % qui peut être soit une deuxième tumeur sur foie cirrhotique, soit une dissémination à distance de la première tumeur. Aucun essai n’a permis de mettre en évidence un effet bénéfique à proposer un traitement adjuvant, chimiothérapie ou chimio-embolisation, pour diminuer les taux de récurrences [8]. Dans certains cas, une résection chirurgicale peut être proposée en attente de transplantation hépatique, ce qui permet une sélection des patients en fonction de leur risque de récurrence déterminé selon les caractéristiques histologiques de la pièce opératoire.

### Transplantation hépatique

Il s'agit du traitement de prédilection en cas de cirrhose car elle permet de traiter à la fois la tumeur et sa cause. Les indications de la transplantation hépatique suivent les critères de Milan. Les patients pouvant être mis sur liste d'attente sont ceux ayant une tumeur unique de moins de 5 cm ou jusqu'à trois nodules dont le plus volumineux mesure moins de 3 cm, sans envahissement vasculaire ni ganglionnaire [10]. La survie à 5 ans de ces patients est de 70 %, et le taux de récurrence est d'environ 15 %.

Du fait du délai entre la mise sur liste d'attente et la transplantation, un traitement d'attente est souvent proposé, comme une chimioembolisation ou une radiofréquence. Cette liste d'attente, due à un manque de donneurs par rapport aux besoins, explique qu'environ 20 % des patients candidats à une transplantation sortent des critères et ne sont finalement pas greffés.

### Ablation percutanée

Cette technique a l'avantage de préserver le parenchyme hépatique non tumoral. Elle est le plus souvent réalisée sous échographie, mais peut parfois être réalisée en peropératoire, ou sous scanner. La nécrose tumorale peut être obtenue par radiofréquence, par cryothérapie, par laser, par ultrasons, ou par injection de différents agents (alcool, acide acétique...).

Ce traitement est indiqué dans les tumeurs de petite taille (moins de 2 cm) et unifocales ou avec un petit nombre de nodules, et permet d'obtenir un pronostic équivalent à celui de la résection chirurgicale. Les complications de ce geste sont la pleurésie, ou l'hémopéritoine, qui sont observés dans environ 10 % des cas [11]. Cette technique est moins efficace dans les tumeurs sous-capsulaires et entraîne alors un risque d'hémorragie plus importante. Elle est également contre-indiquée dans les tumeurs situées à proximité des gros vaisseaux, du tractus digestif ou des grosses voies biliaires, ou en cas d'antécédent d'anastomose bilio-digestive.

L'alcoolisation, qui consiste en l'injection au niveau de la tumeur d'éthanol absolu, est une technique alternative, permettant d'obtenir un taux de nécrose de 80 % pour les tumeurs de moins de 2 cm au prix d'une toxicité très modérée.

La radiofréquence, elle, est plus efficace dans les tumeurs plus volumineuses (plus de 2 cm et moins de 5 cm). Elle peut aussi être réalisée sur des tumeurs de petite taille et permet d'obtenir un taux de réponse complète de 97 % sur des tumeurs de moins de 2 cm.

Une méta-analyse a récemment été réalisée reprenant quatre essais randomisés comparant la radiofréquence à l'alcoolisation, et qui concluait à une supériorité de la radiofréquence en termes de survie [12]. Globalement, il semble que l'efficacité des traitements percutanés soit similaire à celle d'une résection chirurgicale pour les petites tumeurs de moins de 2 cm [11]. Le taux de récurrence semble également similaire (environ 70 % à 5 ans).

## Traitements à visée non curative

### Embolisation, chimio-embolisation

Il s'agit d'un traitement locorégional qui s'adresse aux patients présentant un carcinome hépatocellulaire pour lequel il n'existe ni envahissement vasculaire ni lésion extrahépatique, ayant une bonne fonction hépatique, et pour lesquels une résection chirurgicale ou un traitement percutané sont contre-indiqués. En effet, une analyse rétrospective japonaise a montré que les résultats en termes de survie de ce type de traitement étaient inférieurs à ceux de la résection chirurgicale et de l'ablation percutanée [13].

L'embolisation consiste à obstruer le flux artériel par des particules synthétiques, tandis que la chimioembolisation consiste à injecter localement un agent de chimiothérapie, en général la doxorubicine ou le cisplatine, puis à obstruer le flux artériel.

Les contre-indications de ce geste sont une insuffisance rénale ou hépatique et une thrombose portale. Les effets secondaires sont notamment le syndrome post-embolisation, qui survient dans plus de 50 % des cas, et qui associe une fièvre, une douleur abdominale et parfois un iléus.

La médiane de survie après chimio-embolisation est d'environ 20 mois [8], au lieu de 16 mois pour les tumeurs de même stade sans traitement. Plusieurs séances sont le plus souvent nécessaires, mais il n'existe pas de consensus sur la stratégie à adopter pour la réalisation de ces séances.

### Traitements systémiques

En cas de tumeur métastatique ou d'échec des traitements précédents, le traitement n'est plus locorégional mais systémique.

Le sorafénib est un inhibiteur de tyrosine kinase multicible inhibant VEGFR 1, 2 et 3, PDGFR  $\beta$ , et B Raf et ayant des propriétés anti-angiogéniques. Cette molécule a démontré son efficacité au cours de deux essais de phase III randomisés.

Le premier essai (essai SHARP) randomisait 60 patients qui recevaient le sorafénib à la dose de 800 mg/j contre un placebo, en première ligne de traitement systémique. Parmi ces patients, 97 % avaient un Child Pugh A, et environ la moitié étaient en première ligne thérapeutique. La survie globale était de 10,7 mois dans le groupe sorafénib *versus* 7,9 mois dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Les effets secondaires les plus fréquents étaient la diarrhée, le syndrome mains-pieds, l'asthénie [8]. Dans le deuxième essai, 271 patients étaient randomisés pour recevoir du sorafénib (800 mg/j) ou un placebo. La médiane de survie globale était de 6,5 mois dans le groupe sorafénib *versus* 4,2 mois dans le groupe placebo ( $p = 0,014$ ) [14].

Le sunitinib, un autre inhibiteur de tyrosine kinase de la famille des anti-angiogéniques, pourrait également montrer des résultats intéressants dans les mêmes indications et une étude de phase III contre sorafénib est en cours, dont les résultats ne sont pas encore disponibles.

D'autres thérapies ciblées constituent des pistes de développement intéressantes pour les prochaines années, comme les inhibiteurs de l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*), et de nombreux essais thérapeutiques sont en cours.

### **Chimiothérapie systémique**

Aucune chimiothérapie systémique n'a formellement démontré son efficacité en termes de survie dans le CHC, du fait d'une part de sa chimiorésistance primaire ou secondaire, et d'autre part de la difficulté à gérer des produits cytotoxiques chez des patients ayant une hépatopathie chronique ou cirrhose sous-jacente. Différents protocoles ont montré des résultats intéressants dans des essais de phase II comme le GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine) [15]).

### **Autres traitements**

Les traitements hormonaux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité : une méta-analyse a repris sept essais thérapeutiques évaluant le tamoxifène : aucun effet antitumoral n'était retrouvé, ni bénéfique en termes de survie [16].

Par ailleurs, des essais randomisés de phase III ont retrouvé une absence d'effet bénéfique du séocalcitol (un analogue de la vitamine D), et du nolatrexed.

En cas de cirrhose décompensée ou d'altération de l'état général, la seule option thérapeutique est celle des soins de confort.

### **Radiothérapie externe et de conformation**

La radiothérapie externe conventionnelle s'est avérée historiquement très décevante dans le traitement du CHC car peu efficace et mal tolérée, notamment chez les patients cirrhotiques [17]. Récemment, des avancées techniques importantes ont été réalisées dans le domaine de l'irradiation dans le CHC. En effet, l'utilisation de la radiothérapie de conformation a permis une optimisation de la dose délivrée par rapport au volume cible en épargnant le foie non tumoral évitant ainsi des complications majeures [17]. Plusieurs études ont rapporté des résultats intéressants en termes de contrôle tumoral avec des taux de réponse variant de 56 % à 100 % selon les études [17]. Des meilleures réponses semblent être observées en cas de tumeurs < 5 cm chez les patients Child-Pugh A ou B avec une tolérance acceptable. Actuellement, la radiothérapie de conformation ne fait pas encore partie intégrante de l'algorithme thérapeutique dans le CHC, mais les résultats encourageants déjà obtenus méritent d'être validés dans de larges essais randomisés de phase III par rapport aux autres approches locorégionales.

### **Cas particulier du carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire**

Il s'agit de tumeurs touchant les sujets jeunes (pic d'incidence à 23 ans) sans cirrhose, représentant entre 1 et 9 % des carcinomes hépatocellulaires et ayant une histoire naturelle différente, avec notamment un envahissement ganglionnaire plus fréquent, un taux d'alpha fœtoprotéine normal. Le traitement est le plus souvent chirurgical. La réponse aux différents traitements systémiques utilisés dans le carcinome hépatocellulaire est mal connue. Le pronostic est dans l'ensemble un peu meilleur avec une survie à 5 ans de 25 à 30 %, mais les récurrences sont fréquentes, motivant des résections chirurgicales itératives.

---

## **Cholangiocarcinome**

### **Chirurgie**

Le traitement chirurgical est la meilleure option thérapeutique et le seul à visée curative, mais il n'est possible que dans environ 20 % des cas toutes localisations confondues. La résécabilité dépend du nombre de segments hépatiques envahis, de l'envahissement local (vasculaire, biliaire ou ganglionnaire) ou extrahépatique. Un drainage biliaire est parfois nécessaire en préopératoire en cas de cholestase importante. Même en cas de résection complète, il existe un risque de récurrence postopératoire élevé, surtout dans la première année. Des taux de survie à 3 ans de 40 à 60 % ont été rapportés.

### **Transplantation hépatique**

La transplantation hépatique n'est pas un traitement de référence mais peut être proposée pour les malades sélectionnés avec une tumeur intrahépatique isolée de moins de 3 cm développée sur une cholangite sclérosante primitive.

L'indication doit être discutée avec un centre référent et peut nécessiter une « préparation du malade » par une chimio-radiothérapie néoadjuvante selon le protocole de la Mayo Clinic. Ainsi, des taux de survie à cinq ans peuvent atteindre 80 % chez des patients très sélectionnés [18].

### **Drainage biliaire**

Il s'agit parfois de la seule mesure non médicale possible dans les stades non résécables, la cholestase empêchant initialement d'administrer un traitement systémique. Il se fait par voie endoscopique si possible, sinon par voie percutanée, et est suivi de la mise en place d'une prothèse biliaire plastique ou métallique. Les prothèses biliaires plastiques, dont la durée de perméabilité est moindre (environ 6 mois), sont préférentiellement posées chez les patients dont l'espérance de vie est courte, ou si la possibilité d'un geste chirurgical d'exérèse ultérieure reste envisageable.

### **Photothérapie dynamique**

Elle peut être proposée dans les tumeurs du hile (tumeurs de Klatskin). Cette technique consiste en l'administration par voie intraveineuse d'un produit photosensibilisant, suivie d'une illumination de la tumeur par voie endoscopique, entraînant une nécrose des cellules ainsi illuminées. Cette technique est intéressante en l'absence de véritable masse tumorale, mais comporte des contraintes pour le patient qui doit éviter toute exposition à la lumière dans le mois suivant la

perfusion. Elle peut permettre une amélioration du drainage biliaire en situation palliative ou néoadjuvante, pouvant entraîner une amélioration de la qualité de vie voire de la survie [19].

## Chimiothérapie

La chimiothérapie peut être proposée pour les tumeurs non résecables, à visée palliative. Elle est administrée le plus souvent par voie intraveineuse, plus rarement par voie intra-artérielle hépatique. En effet, des essais, réalisés sur de petits effectifs, ont permis de mettre en évidence des résultats intéressants pour la chimiothérapie intra-artérielle [20]. En ce qui concerne la chimiothérapie systémique, un seul essai de phase III a permis de démontrer la supériorité d'une chimiothérapie par 5-fluorouracile, acide folinique +/- étoposide par rapport à des soins de support seuls dans des cancers du pancréas ou des voies biliaires, en termes de qualité de vie et de survie globale. Cependant, ce bénéfice n'était pas significatif dans le sous-groupe des cholangiocarcinomes, et la toxicité était importante [21].

Aucun consensus n'existe sur le type de chimiothérapie devant être utilisé, mais une méta-analyse a récemment repris les différents protocoles testés en phase II, ayant montré que la gemcitabine était légèrement supérieure au 5-fluorouracile, et qu'une bithérapie était supérieure à la gemcitabine seule. Le schéma semblant donner les meilleurs taux de réponse était l'association de gemcitabine et d'oxaliplatine (GEMOX) [22]. Récemment, un essai randomisé a confirmé l'importance d'administrer une association à base de sel de platine par rapport à un antimétabolite seul [23].

Un traitement adjuvant après chirurgie d'exérèse n'est à ce jour pas recommandé à titre systématique pour les cholangiocarcinomes, même s'il est parfois proposé pour les tumeurs ayant des facteurs de mauvais pronostic (tumeur > 5 cm, multifocale, avec envahissement des marges de résection ou atteinte ganglionnaire...). Un essai de phase III avait évalué l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante par mitomycine C et 5-fluorouracile dans les cancers du pancréas, de la vésicule biliaire, de l'ampoule de Vater et des voies biliaires. Cet essai, de méthodologie critiquable, retrouvait un bénéfice à ce traitement pour les tumeurs de la vésicule biliaire [24]. Un essai de phase III est actuellement en cours pour évaluer les bénéfices d'une chimiothérapie adjuvante par GEMOX (gemcitabine + oxaliplatine) dans les cholangiocarcinomes opérés.

## Thérapies ciblées

Aucune thérapie ciblée n'a fait la preuve de son efficacité dans les cholangiocarcinomes à l'heure actuelle, mais de nombreuses anomalies ont été décrites dans différentes voies de signalisation, notamment celle de l'EGFR et les voies de l'angiogenèse. Par ailleurs des résultats modestes mais intéressants ont été obtenus en phase II avec des inhibiteurs de l'EGFR (erlotinib [25]) et des anti-angiogéniques (sorafénib [26]). Une étude fédérative française de phase II randomisée comparant GEMOX à GEMOX + cétuximab en première ligne pour les

cholangiocarcinomes avancés suggère que le cétuximab pourrait améliorer les paramètres de survie, car les résultats préliminaires montrent un allongement de la survie sans progression pour les premiers patients inclus dans cette étude [27].

### **Radiothérapie, radio-chimiothérapie**

Bien qu'aucun essai randomisé n'ait permis de démontrer leur supériorité par rapport aux autres alternatives thérapeutiques, la radiothérapie et la radio-chimiothérapie peuvent être proposées, là encore à visée palliative, notamment pour des tumeurs localisées au hile. Elles peuvent alors avoir un effet sur le contrôle local de la tumeur et une amélioration des symptômes.

---

### **Conclusion**

Le traitement des tumeurs primitives du foie est complexe et nécessite une discussion en concertation pluridisciplinaire pour optimiser la prise en charge thérapeutique.

Le carcinome hépatocellulaire est un cancer fréquent dans le monde, pour lequel aucun traitement curatif ne peut être proposé dans la majorité des cas, mais qui bénéficie d'un intérêt croissant de la part de la communauté médicale du fait de l'augmentation de son incidence, permettant la mise en place de nombreux essais thérapeutiques. Cela a permis d'amener à la mise sur le marché dans cette indication d'un anti-angiogénique, le sorafénib, qui a démontré un allongement significatif de la survie. De nombreuses nouvelles molécules, notamment de thérapie ciblée, sont à l'étude.

Le cholangiocarcinome est un cancer d'expression polymorphe et d'incidence beaucoup plus rare que le précédent. Les progrès sont plus embryonnaires car les essais thérapeutiques sont plus rares. Cependant l'augmentation de son incidence devrait le faire aussi bénéficier de nouveaux traitements systémiques, et notamment de thérapies ciblées.

Les options thérapeutiques de ces deux cancers devraient donc s'enrichir dans les prochaines années de nouveaux traitements systémiques, notamment grâce au développement des thérapies ciblées, en monothérapie ou en polythérapie, seuls ou en association à une résection chirurgicale ou à un autre type de traitement locorégional.

### **Références**

1. Borie F, Trétarre B, Bouvierc AM *et al.* (2009) Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 21: 984-9
2. Llovet JM, Bruix J (2008) Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 48: S20-37

3. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P *et al.* (2004) Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 10 : S69-S73
4. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu M *et al.* (1999) A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 31: 133-41
5. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY (2004) Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130: 417-22
6. Trinchet JC, Cooperative Group Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis (2007) A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasonographic screening, 3 months *vs* 6 months. *J Hepatol* 46 (Suppl.1): S56
7. Bruix J, Sherman M (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 1208-36
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al.* (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 359: 378-90
9. Hung H (2005) Treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Curr Cancer Drug Target* 5: 131-8
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R *et al.* (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 334: 693-9
11. Bruix J, Hessheimer AJ, Forner A *et al.* (2006) New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 25: 3848-56
12. Cho YK, Kim JK, Kim MY *et al.* (2009) Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapy. *Hepatology* 49: 453-9
13. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S *et al.* (2000) Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nation-wide survey in Japan. *Hepatology* 32: 1224-9
14. Cheng AL, Kang YK, Chen Z *et al.* (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10: 25-34
15. Louafi S, Boige V, Ducreux M *et al.* (2007) Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 109: 1384-90
16. Llovet JM, Bruix J (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 37: 429-42
17. Girard N, Mornex F (2011) Radiothérapie externe des carcinomes hépatocellulaires. *Cancer/Radiothérapie*, Elsevier/Masson
18. Heimbach JK, Haddock MG, Alberts SR *et al.* (2004) Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 10, Suppl 2: S65-S68
19. Ortner MEJ, Caca K, Berr F *et al.* (2003) Successful photodynamic therapy for non resectable cholangiocarcinoma : a randomized prospective study. *Gastroenterology* 125: 1355-63
20. Oberfield RA, Rossi RL (1998) The role of chemotherapy in the treatment of bile duct cancer. *World J Surg* 12: 105-8

21. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO *et al.* (1996) Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7: 593-600
22. Eckel F, Schmid RL (2007) Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 96: 896-902
23. Valle J, Wasan H, Palmer DH *et al.* (2010) Cisplatin plus gemcitabine *versus* gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 362: 1273-81
24. Takada T, Amano H, Yasuda H *et al.* (2002) Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? *Cancer* 95: 1685-95
25. Philip PA, Mahoney M, Allmer C *et al.* (2006) Phase II study of erlotinib in patients with advanced biliary cancer. *J Clin Oncol* 24: 3069-74
26. Bengala C, Bertolini F, Malavasi N *et al.* (2010) Sorafenib in patients with advanced biliary tract carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 102: 68-72
27. Malka D, Trarbach T, Fartoux L *et al.* (2009) A multicenter, randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) alone or in combination with biweekly cetuximab in the first-line treatment of advanced biliary cancer: Interim analysis of the BINGO trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* abstract 4520



Le cancer du pancréas, responsable de plus de 2 500 décès chaque année en France, est une cause importante de mortalité par cancer dans les pays développés [1]. La résection chirurgicale est la seule thérapeutique associée à une survie prolongée, mais n'est possible que dans 15 % à 20 % des cas, du fait de la précocité de l'infiltration des tissus péripancréatiques, des ganglions locorégionaux et des structures vasculaires mésentériques [2]. En outre, après chirurgie exclusive, les taux de récurrence locorégionale et systémique sont élevés (50 % à 80 %), à cause de l'existence de micrométastases précoces et fréquentes au diagnostic [3], et la survie à long terme n'est ainsi comprise qu'entre 15 % et 20 % [2, 3]. Afin d'améliorer ces résultats, plusieurs auteurs ont évalué la faisabilité de stratégies thérapeutiques multimodales, incluant la radiothérapie et la chimiothérapie, réalisées de façon adjuvante, néoadjuvante, ou exclusive en cas de tumeur inopérable.

Néanmoins, ces approches sont restées pendant longtemps limitées du fait de la faible sensibilité inhérente de l'adénocarcinome pancréatique aux combinaisons usuelles de chimiothérapie utilisées en oncologie digestive, et, pour la radiothérapie, du fait des risques de toxicités liés à la présence de plusieurs organes critiques dans les champs d'irradiation. L'intégration récente des techniques de radiothérapie de conformation, associée à l'utilisation d'agents cytotoxiques de dernière génération, comme la gemcitabine, permet d'envisager de meilleurs résultats en termes de contrôle local et de survie.

---

## Tumeurs pancréatiques de stade précoce : intérêt des traitements périopératoires

### Traitements adjuvants

Après résection chirurgicale d'un carcinome pancréatique, plusieurs constatations justifient la réalisation d'un traitement adjuvant dans le cadre d'une stratégie thérapeutique curative [4] : 1) les progrès techniques chirurgicaux ont permis une réduction importante des complications de la pancréatico-duodénectomie, dont la mortalité est aujourd'hui comprise entre 1 % et 4 % dans les centres expérimentés [2] ; 2) l'absence de guérison après résection chirurgicale exclusive, même dans les cas les plus favorables (sans envahissement ganglionnaire et avec des marges de résection négatives), puisque la survie à deux ans n'est alors que de 40 % ; 3) la fréquence des rechutes locorégionales après chirurgie, qui suggère l'existence quasi constante d'un résidu tumoral microscopique donnant lieu à ces récurrences hépati-

ques, mésentériques et péritonéales, très similaires à celles observées en cas d'adénocarcinome gastrique ou rectal, au cours desquels la chimioradiothérapie adjuvante a montré son intérêt.

Les avantages des stratégies adjuvantes sont par ailleurs classiques par rapport aux séquences thérapeutiques néoadjuvantes : 1) le seul traitement potentiellement curatif, la chirurgie, n'est retardé ni par les procédures nécessaires à l'obtention d'un diagnostic histopathologique, ni par la phase de traitement préopératoire elle-même ; 2) l'obstruction biliaire et/ou gastrique est prise en charge immédiatement avec une efficacité supérieure aux techniques endoscopiques ; 3) le staging tumoral est définitif et incontestable [5].

Les protocoles de traitement adjuvant après pancréatico-duodénectomie ont, dès les années 1960, associé le 5-fluorouracile (5-FU) et la radiothérapie, à la suite des travaux issus de la Mayo Clinic ayant mis en évidence une meilleure survie sans progression chez les patients traités par chimioradiothérapie par rapport à ceux traités par radiothérapie seule en cas de tumeur non résécable [6]. Ce protocole de chimioradiothérapie adjuvante est ensuite devenu le standard thérapeutique à la suite de l'étude du Gastro-Intestinal Tumor Study Group (GITSG), conduite entre 1974 et 1982, ayant randomisé, *versus* surveillance simple, 49 patients opérés de cancer pancréatique avec une résection complète pour recevoir un traitement combiné comportant une radiothérapie exclusive avec deux courses de radiothérapie (bidimensionnelle) à la dose totale de 20 Gy, séparées de 2 semaines, associé à du 5-FU à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> les 3 premiers jours des courses d'irradiation, poursuivi ensuite toutes les semaines pendant 2 ans [7]. Il existait un net bénéfice en faveur du traitement adjuvant, avec une survie à 5 ans de 43 % *versus* 18 % dans le bras chirurgie exclusive. Néanmoins, les taux de récurrence locale et hépatique étaient élevés (respectivement 40 % et 45 %) et identiques dans les deux bras, pointant l'inefficacité d'une part du protocole de radiothérapie utilisé pour stériliser les tissus péripancréatiques inclus dans les champs d'irradiation, et d'autre part de la chimiothérapie par 5-FU pour contrôler les micrométastases systémiques.

Cependant, bien que les arguments indirects en faveur du traitement combiné par rapport à une radiothérapie ou une chimiothérapie exclusives soient multiples – supériorité en cas de tumeur pancréatique non résécable [8, 9], parallélisme avec les autres localisations tumorales intra-abdominales – la comparaison effective avec la radiothérapie ou la chimiothérapie seules n'a pas confirmé le bénéfice de la chimioradiothérapie adjuvante [10, 11]. L'essai de l'EORTC 40891, reprenant la méthodologie de l'essai du GITSG chez 114 patients opérés de cancer pancréatique n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux bras (survie à 2 ans de 26 % dans le bras surveillance, et de 34 % dans le bras chimioradiothérapie adjuvante ;  $p = 0,099$ ), probablement du fait de l'inclusion de tumeurs plus avancées ou avec une résection incomplète [12] ; de même, l'essai de phase III de l'European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-1, comparant chez 541 patients l'absence de traitement complémentaire, la chimioradiothérapie selon le protocole du GITSG, la chimiothérapie à base de 5-FU et de leucovorine, et l'association de ces deux modalités (chimioradiothérapie et chimiothérapie complémentaire), n'a mis en évidence une différence significative de survie que pour le bras chimiothérapie (survie médiane de 21,6 mois) par rapport à la surveillance seule (survie médiane de 16,9 mois), l'absence de bénéfice de la chimio-

radiothérapie (survie médiane de 13,9 mois) étant probablement liée à la survie dans le bras chirurgie exclusive, particulièrement élevée par rapport aux autres séries publiées [13]. En outre, la survie du bras chimioradiothérapie-chimiothérapie était particulièrement favorable (19,9 mois), mais n'a pas pu être comparée à celle du bras chimiothérapie seule du fait de la méthodologie de l'étude.

La méta-analyse des cinq essais comparant chimioradiothérapie et chimiothérapie adjuvante (dont les essais historiques du GITSG et de l'EORTC) a conclu à une absence de bénéfice de la chimioradiothérapie sur la survie globale (15,8 vs. 15,2 mois ;  $p = 0,43$ ) contrairement à la chimiothérapie (survie globale de 19,0 vs. 13,5 mois ;  $p = 0,001$ ) [14].

L'optimisation de la chimiothérapie des cancers pancréatiques avec la gemcitabine, puissant radiosensibilisant qui avait montré sa supériorité au 5-FU en cas de cancer pancréatique métastatique [15], pourrait néanmoins augmenter le différentiel entre chimiothérapie et chimioradiothérapie adjuvante : ainsi dans l'essai du RTOG-9704, évaluant l'adjonction de gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>) au protocole classique de chimioradiothérapie à base de 5-FU avec une irradiation standard à la dose de 50 Gy chez 461 patients opérés de carcinome pancréatique, a récemment montré une survie à 3 ans de 31 % dans le bras avec la gemcitabine et de 21 % dans le bras sans gemcitabine [16], sans différence de faisabilité entre les deux bras. Cependant, les résultats de la chimiothérapie adjuvante avec gemcitabine n'ont pas été confirmés par les essais allemand et japonais ayant comparé la chirurgie exclusive à l'adjonction de gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup>, 6 cycles) [17, 18]. Aucune différence de survie globale n'a été montrée dans ces essais, malgré un bénéfice de survie sans progression dans le bras gemcitabine. L'essai ESPAC-3 a comparé deux protocoles de chimiothérapie adjuvante après résection complète ou incomplète de carcinome pancréatique : combinaison de 5-FU et leucovorine vs gemcitabine. Près de 1 100 patients ont été inclus [19], et aucune différence de survie entre les deux bras n'a été mise en évidence (respectivement 23 et 24 mois ;  $p = 0,39$ ).

La dernière étape de cette optimisation en situation adjuvante est la comparaison de la chimiothérapie par gemcitabine à la chimioradiothérapie à base de gemcitabine. Un essai de phase II a inclus 90 patients, sans montrer de différence de survie [20]. Un essai de phase III est en cours.

En conclusion, la pratique européenne prédominante actuelle est celle de la chimiothérapie adjuvante par 5-FU avec ou sans cisplatine. La radiothérapie est réalisée en fonction de l'état général du patient [21]. La gemcitabine est considérée comme une option thérapeutique dans cette situation [22].

---

## Traitements néoadjuvants

Même si la mortalité de la pancréatectomie a diminué au cours des 20 dernières années, passant de 15 % à 2 % [2, 3], les complications postopératoires restent fréquentes, et peuvent non seulement retarder le début du traitement adjuvant, mais aussi en contrarier la mise en œuvre optimale : ainsi dans l'étude du GITSG [7], près de 25 % des patients inclus n'ont pas pu commencer la chimioradiothérapie adjuvante avant un délai de dix semaines après l'intervention, du fait d'une

période de convalescence postopératoire prolongée. L'administration de la chimiothérapie et de la radiothérapie en préopératoire pourrait alors augmenter l'efficacité globale du traitement, tant au niveau collectif, plus de patients étant traités de façon multimodale, qu'au niveau individuel, l'intensité globale du traitement étant augmentée par la réduction de sa durée totale.

Plusieurs autres considérations théoriques sont en faveur des stratégies néoadjuvantes : 1) la radiothérapie et la chimiothérapie sont plus efficaces sur des cellules tumorales suffisamment oxygénées dont la vascularisation n'a pas été perturbée par la chirurgie [23] ; 2) le traitement préopératoire est susceptible de stériliser les tissus péri-tumoraux, et ainsi de réduire le risque de dissémination tumorale peropératoire ; 3) les stratégies néoadjuvantes sont associées à une meilleure tolérance gastro-intestinale de la radiothérapie, les anses grêles n'étant pas encore fixées dans les champs d'irradiation ; 4) même en cas de tumeur résecable d'emblée, les stratégies néoadjuvantes permettent surtout de mieux sélectionner les patients qui bénéficient de la chirurgie, en définissant une fenêtre d'observation de l'évolutivité tumorale d'environ 4 à 6 semaines avant la chirurgie ; 5) en cas de tumeur pancréatique localement avancée initialement non résecable, le traitement néoadjuvant doit être envisagé comme un traitement d'induction, susceptible de réduire le volume tumoral, les extensions tumorales péripancréatiques, et l'envahissement ganglionnaire et vasculaire éventuel [5].

Les protocoles de traitement néoadjuvant utilisés dans les cancers pancréatiques ont été développés à partir des résultats obtenus en situation adjuvante. De façon similaire, les résultats de la radiothérapie préopératoire exclusive, encourageants en termes de contrôle local, mais décevants en termes de survie du fait des risques élevés de récidence métastatique, ont conduit à lui associer une chimiothérapie concomitante [24], selon le protocole du GITSG : irradiation standard de 50 Gy en fractions de 1,8 Gy combinée à une perfusion continue de 5-FU à la dose de 300 mg/m<sup>2</sup>/jour [8]. L'intégration progressive des techniques de conformation permettant de mieux définir les volumes cibles, et ainsi de limiter les toxicités radiques digestives, la plupart des séries récentes utilisent une association d'agents cytotoxiques ; ainsi, dans le protocole FFCD-SFRO (Fédération francophone de cancérologie digestive-Société française de radiothérapie oncologie) 97-04, une irradiation standard à 50 Gy était associée à une chimiothérapie avec du 5-FU (300 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J33, 5 jours par semaine) et du cisplatine (20 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5 et de J29 à J33) ; les principales toxicités étaient infectieuses, bilio-digestives, et hématologiques, mais 68 % des patients ont reçu la totalité du traitement [25, 26]. Plus récemment, des schémas intégrant la gemcitabine ont été évalués. L'équipe du MD Anderson Cancer Center a rétrospectivement comparé un protocole classique à base de 5-FU à un schéma utilisant la gemcitabine (à la dose de 250 à 500 mg/m<sup>2</sup> par semaine) ; si la survie était similaire dans les deux bras (25 mois), la toxicité, notamment hématologique, était supérieure chez les patients traités par gemcitabine (23 % *versus* 1 %) [27].

En cas de tumeur pancréatique résecable d'emblée, la chimioradiothérapie néoadjuvante a montré des taux de réponse objective (très rarement complète, le plus souvent partielle), compris entre 25 % et 50 %, avec des taux de résection de 45 % à 74 %. Malgré des critères d'inclusion variables d'une étude à l'autre, notamment concernant la définition initiale de la résecabilité, la survie médiane des patients effectivement opérés était supérieure à celle observée dans les études

historiques de chirurgie exclusive. L'avantage de la séquence néoadjuvante semble principalement être lié à une amélioration du contrôle local, supérieur à 80 % dans ces séries. Dans la série de patients opérés au MD Anderson Cancer Center, le taux de récurrence locale était de 11 % après chimioradiothérapie néoadjuvante et de 21 % après chimioradiothérapie adjuvante (différence non significative) [28]. Néanmoins, les résultats de la chimioradiothérapie néoadjuvante restent très variables d'une étude à l'autre en fonction des critères de sélection des patients. Une analyse récente de la base américaine Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), bien que n'intégrant pas la chimiothérapie, a montré l'intérêt de la radiothérapie néoadjuvante en termes de survie globale (23 mois *vs* 12 mois sans radiothérapie et 17 mois avec radiothérapie adjuvante) [29]. L'absence d'étude de phase III disponible fait actuellement réserver les protocoles néoadjuvants aux essais thérapeutiques.

---

### Tumeurs pancréatiques localement évoluées

En cas de tumeur pancréatique localement avancée non résécable, le traitement standard est la chimioradiothérapie [30]. Le traitement par radiothérapie seule avait été comparé aux traitements de support dans des séries anciennes, non prospectives, qui montraient un bénéfice en termes de qualité de vie en faveur de la radiothérapie. La chimioradiothérapie a également été comparée aux soins de support dans une seule étude prospective randomisée [31]. Historiquement, deux essais randomisés de phase III ont évalué l'apport de la chimioradiothérapie par rapport à la radiothérapie seule chez des patients présentant un adénocarcinome du pancréas localement avancé [32, 33]. Dans l'étude de Moertel *et al.* [31], les patients étaient randomisés entre trois bras : radiothérapie seule en split course à dose élevée (60 Gy), chimioradiothérapie concomitante à dose modérée (40 Gy) en split course avec du 5-FU en bolus, ou chimioradiothérapie concomitante à dose élevée (60 Gy) en split course avec du 5-FU en bolus. Dans l'étude de Cohen *et al.* [33], les patients étaient randomisés entre deux bras : radiothérapie seule de 59,4 Gy (5 fractions de 1,8 Gy/semaine) ou chimioradiothérapie à la même dose avec du 5-FU et de la mitomycine C en concomitant. Les deux essais ont des résultats non concordants en termes de survie. Le premier montre qu'il existe un bénéfice significatif de survie en faveur de la chimioradiothérapie tandis que le second conclut à une absence de différence. En revanche, les deux méta-analyses sur la question concluent à un bénéfice de la chimioradiothérapie comparée à la radiothérapie seule [34, 35].

La chimioradiothérapie a également été comparée à la chimiothérapie seule. Parmi les quatre essais randomisés disponibles [8, 36-38], un seul est en faveur de la chimioradiothérapie [8]. Les essais utilisant des protocoles de chimiothérapie anciens, à base de streptomycine, mitomycine C, méthyl-CCNU, 5-FU montraient qu'il n'y a pas de différence significative de survie entre les deux bras [36, 37]. Enfin, les résultats définitifs de l'étude FFCD-SFRO 2000-01 [38], utilisant la gemcitabine, ont montré que la survie dans le bras chimiothérapie était supérieure. Cet essai a comparé la survie de patients traités soit par chimiothérapie seule (gemcitabine), soit par chimioradiothérapie (60 Gy avec 5-FU et cisplatine). Dans

les deux bras, la chimiothérapie de maintien était la gemcitabine jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Les deux méta-analyses réalisées sur cette question concluent qu'aucun bénéfice n'est démontré en faveur de la chimioradiothérapie *versus* chimiothérapie seule et que les données de la littérature restent actuellement insuffisantes [34, 35].

En cas de tumeur localement avancée, la chimioradiothérapie ne permet que rarement un downstaging suffisant pour envisager une résection curative secondaire. Dans la cohorte de patients du MD Anderson, la toxicité de la chimioradiothérapie avec la gemcitabine était supérieure à celle de la chimioradiothérapie à base de 5-FU (23 % *vs* 2 %), mais 10 % des patients pouvaient secondairement bénéficier d'une résection chirurgicale à visée curative (*vs* 1,5 %) [27]. Plusieurs séries ont montré qu'une résection chirurgicale était faisable après chimioradiothérapie néoadjuvante (en l'absence de progression tumorale). La morbidité opératoire, comprise entre 15 % et 30 %, était similaire à celle des séries chirurgicales antérieurement rapportées [5] : fistules pancréatiques, complications hémorragiques et infectieuses locales ou systémiques, syndromes occlusifs.

Concernant les modalités de la chimioradiothérapie, le 5-FU reste actuellement la molécule de référence. La gemcitabine a été étudiée en association avec la radiothérapie dans plusieurs essais. Un seul essai randomisé montre un bénéfice de survie en sa faveur [39, 40]. Deux études rétrospectives ont évalué l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction avant la phase de chimioradiothérapie concomitante, *vs* chimioradiothérapie [41] ou chimiothérapie [42]. Les résultats de ces deux études sont concordants et montrent que les schémas de traitements avec chimiothérapie d'induction améliorent la survie. Ceci doit être validé dans un essai randomisé.

En conclusion, la chimioradiothérapie concomitante à base de 5-FU de première intention n'est pas supérieure à la chimiothérapie seule en termes de survie et augmente la toxicité. Une dose située entre 50 et 60 Gy paraît faisable en association avec le 5-FU. L'intérêt de la gemcitabine nécessite d'être évalué dans d'autres essais randomisés pour démontrer un rapport bénéfice/risque favorable [30].

---

## Conclusion

La stratégie de traitement des cancers pancréatiques est un modèle d'implémentation en oncologie, intégrant depuis près de trente ans plusieurs modalités thérapeutiques, chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie, profitant de leurs évolutions techniques respectives.

## Références

1. Imamura Y, Mizuno S (2005) Comparison of pancreatic cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from WHO mortality database (1960-2000). *Jpn J Clin Oncol* 35:283-6

2. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL *et al.* (2000) Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 4: 567-79
3. Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB *et al.* (1997) Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 225: 621-33
4. Dickler A, Abrams RA (2005) Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer-part II: use in adjuvant and locally unresectable settings. *Semin Radiat Oncol* 15: 235-44
5. Mornex F, Girard N, Partensky C, Delpero JR (2005) Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer-Part 1: Neoadjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol* 15: 226-34
6. Childs DS, Moertel CG, Holbrook MA, Reitemeier RJ, Colby MY (1965) Treatment of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract with a combination of 5-fluorouracil and radiation - A randomized double-blind study. *Radiology* 84: 843-8
7. Gastrointestinal Tumor Study Group (1987) Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59: 2006-10
8. The Gastrointestinal Tumor Study Group (1988) Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: Comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Nat Cancer Inst* 80: 751-59
9. Moertel CG, Frytak S, Hang RG *et al.* (1981) Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads-5-fluorouracil) and high dose radiation -5-fluorouracil. *Cancer* 48: 1705-10
10. Bakkevoid KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B (1993) Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomized multicentre study. *Eur J Cancer* 29:698-703
11. Bosset JF, Pavy JJ, Gillet M *et al.* (1992) Conventional external irradiation alone as an adjuvant treatment in respectable pancreatic cancer: Results of a prospective study. *Radioth Oncol* 24: 191-4
12. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahnoud T *et al.* (1999) Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 230: 776-82
13. Neoptolemos J, Stocken D, Friess H *et al.* (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-8
14. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C *et al.* (2005) Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 92: 1372-81
15. Burris HA, Moore MJ, Andersen J *et al.* (1997) Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 15: 2403-13

16. Regine WF, Winter KA, Abrams RA *et al.* (2008) Fluorouracil *vs* gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 1019-26
17. Oettle H, Post S, Neuhaus P *et al.* (2007) Adjuvant chemotherapy with gemcitabine *vs* observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 297: 267-77
18. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y *et al.* (2009) A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 101: 908-15
19. Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD *et al.* (2009) ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) *versus* gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 27: abstract 4505
20. Van Laethem JL, Mornex F, Azria D *et al.* (2009) Adjuvant gemcitabine alone *versus* gemcitabine-based chemoradiation after curative resection for pancreatic cancer: Updated results of a randomized EORTC/FFCD/GERCOR phase II study (40013-22012/9203). *J Clin Oncol* 27: abstract 4527
21. Mornex F, Girard N, Scoazec JY *et al.* (2006) Feasibility of preoperative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: The French SFRO-FFCD 97-04 Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1471-8
22. Cascinu S, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group (2009) Pancreatic cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20S4: 37-40
23. Evans DB, Rich TA, Byrd DR *et al.* (1992) Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 127: 1335-9
24. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S *et al.* (1994) Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg* 129: 1075-80
25. Mornex F, Girard N, Scoazec JY *et al.* (2006) Feasibility of pre-operative combined radiation therapy and chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: the French SFRO-FFCD 97-04 phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1471-8
26. Le Scodan R, Mornex F, Girard N *et al.* (2009) Preoperative chemoradiation in potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, treatment effect evaluation and prognostic factors, analysis of the SFRO-FFCD 9704 trial and literature review. *Ann Oncol* 20: 1387-96
27. Crane CH, Abbruzzese JL, Evans DB *et al.* (2002) Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than with 5-fluorouracil-based chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 1293-302
28. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE *et al.* (1997) Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 15: 928-37

29. Stessin AM, Meyer JE, Sherr DL (2008) Neoadjuvant radiation is associated with improved survival in patients with resectable pancreatic cancer: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1128-33
30. Huguet F, Girard N, Guerche CS *et al.* (2009) Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. *J Clin Oncol* 27: 2269-77
31. Shinci H, Takao S, Noma H *et al.* (2002) Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 146-50
32. Moertel CG, Childs DS, Reitemeier RJ *et al.* (1969) Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2: 865-7
33. Cohen SJ, Dobelbower R, Lipsitz S *et al.* (2005) A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1345-50
34. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D (2006) Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3CD002093
35. Sultana A, Tudur SC, Cunningham D *et al.* (2007) Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 96: 1183-90
36. Hazel JJ, Thirlwell MP, Huggins M *et al.* (1981) Multi-drug chemotherapy with and without radiation for carcinoma of the stomach and pancreas: a prospective randomized trial. *J Can Assoc Radiol* 32: 164-5
37. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE *et al.* (1985) Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3: 373-8
38. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F *et al.* (2008) Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 19: 1592-9
39. Li CP, Chao Y, Chi KH *et al.* (2003) Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine *versus* 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 98-104
40. Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S *et al.* (2009) Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin *vs* chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer--a multi-centre randomised phase II study. *Br J Cancer* 101: 1853-9

41. Krishnan S, Rana V, Janjan NA *et al.* (2007) Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 110: 47-55
42. Huguet F, Andre T, Hammel P *et al.* (2007) Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 25: 326-31

**Partie VII**  
-  
**Tumeurs urogénitales**



P. Beuzebec et les membres du CCAFU\* (Comité cancérologique de l'Association française d'urologie)

L'évolution de l'incidence des cancers de prostate dépend de l'impact du dépistage individuel par dosage du PSA (*Prostate Specific Antigen*). L'utilisation intensive du PSA aux États-Unis a provoqué un doublement des taux d'incidence en cinq ans avant qu'une baisse brutale ne survienne quand le taux a atteint 140 cas/100 000 hommes.

Selon les données FRANCIM (fig. 1), le nombre de nouveaux cas par an de cancer de prostate en France est estimé en 2010 à 71 000 avec un nombre de décès annuel de l'ordre de 8 800. Nous n'avons pas encore atteint sans doute le pic d'incidence mais le phénomène devrait ensuite s'inverser comme aux États-Unis.

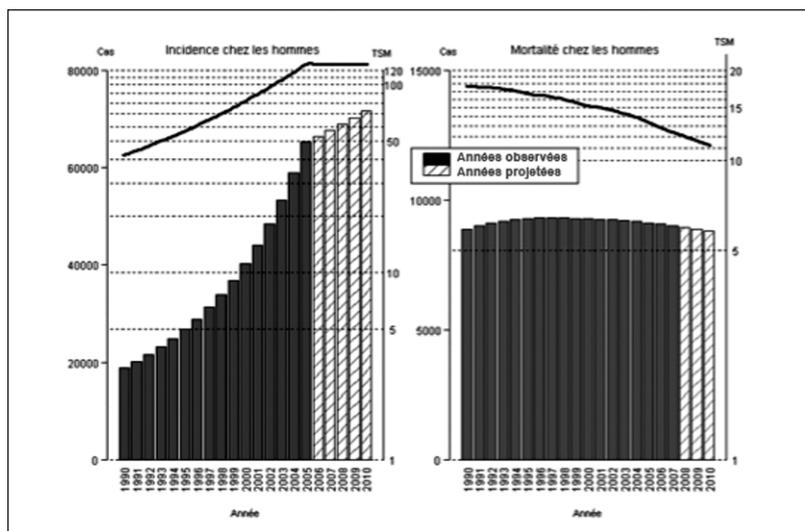


Fig. 1 – Courbe d'incidence et de mortalité FRANCIM.

Malgré ces chiffres et le problème de santé publique que représente le cancer de prostate, premier cancer de l'homme, la controverse continue avec les mêmes questions fondamentales :

- la détection précoce du cancer de prostate est-elle rationnelle ou à risque ?
- quelle appréciation du risque : raisonnablement bon ou mauvais ?
- le traitement est-il approprié et efficace ou au contraire arbitraire ?
- est-il morbide, non nécessaire et/ou inefficace ?

Aucun pays n'a actuellement pris la décision d'un dépistage organisé.

\* Membres du CCAFU : Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzebec P, Cormier L, Cornud F, Eiss D, Eschwège P, Gaschnard N, Hennequin C, Molinié V, Mongiat Artus P, Moreau JL, Péneau M, Peyromaure M, Ravery V, Rebillard X, Richaud P, Rischmann P, Rozet F, Staerman F, Villers A, Soulié M.

Évolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez l'homme de 1990 à 2010 en France.

Néanmoins la survie des patients s'améliore grâce à des diagnostics plus précoces et des traitements plus efficaces.

Il n'existe pas pour les registres français comme dans d'autres registres internationaux de données de mortalité par stade. Les chiffres américains issus du programme SEER montrent une survie relative à dix ans de 91,7 %. Pour les stades localisés (80 % des diagnostics) et loco-régionaux (12 % des diagnostics), la survie relative à cinq ans est de 100 %. Elle est de 30,6 % pour les formes métastatiques.

### **Classification TNM 2002 du cancer de la prostate**

Classification clinique (cTNM)

T : Tumeur primitive

TX : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur primitive non retrouvée

T1 : tumeur ni palpable ni visible en imagerie

T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué

T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué

T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA.

*NB* : le grade de Gleason n'est pas pris en compte dans la classification de l'UICC. La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :

– T1a < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5

– T1b > 5 % du tissu réséqué et/ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5

T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

T2a : tumeur concernant la moitié d'un lobe ou moins

T2b : tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes

T2c : tumeur concernant les deux lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

T3a : extension extracapsulaire uni- ou bilatérale

T3b : extension aux vésicules séminales

T4 : extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

N Ganglions régionaux

NX : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

Métastases à distance

MX : métastases à distance non évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

M1a : ganglions non régionaux

M1b : os

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

## Le score de Gleason

Le système de grading selon Gleason est le système reconnu internationalement et adopté par l'OMS. Il a été redéfini en 2005. Il est basé sur les anomalies architecturales observées à faible grossissement sur une coloration standard et comporte 5 grades (1 à 5). Il s'établit en effectuant la somme des deux grades les plus représentés, dans un ordre décroissant. Depuis 2005, les recommandations de l'ISUP ont modifié la prise en compte du score de Gleason en cas de plus de 2 grades, en prenant en compte le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif. La présence de foyers de grade élevé : 4 et/ou 5 étant un facteur prédictif péjoratif actuellement reconnu, il est important de signaler leur présence dès que celui-ci est  $\geq 5\%$  du volume tumoral, et le grade le plus faible est généralement ignoré. Les recommandations actuelles soulignent l'intérêt de rapporter le score observé biopsie par biopsie.

*Les données thérapeutiques exposées dans ce chapitre reposent sur les recommandations de l'AFU (Association française d'urologie) et du GETUG (Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales) mises à jour et publiées en 2010 [1] par le CCAFU (Comité cancérologique de l'AFU).*

---

## Moyens thérapeutiques

### Simple surveillance

La surveillance du cancer localisé de la prostate a pour objectif d'éviter les surtraitements liés à l'augmentation de la fréquence des diagnostics de cancers latents ou peu évolutifs. Elle comporte l'abstention-surveillance (*watchful waiting*) et la surveillance active.

#### Abstention-surveillance

Le principe est d'instaurer un traitement à visée palliative chez les patients symptomatiques. Elle concerne les hommes ayant un cancer T1-T2 avec une espérance de vie  $< 10$  ans et une tumeur non agressive (groupe favorable de d'Amico).

#### Surveillance active

Le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate. Contrairement à l'abstention-surveillance, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Les critères de sélection (tableau I) retenus sont ceux du groupe à faible risque de d'Amico (PSA  $< 10$  ng/mL, score de Gleason  $< 7$  et stade clinique T1c ou T2a) associés à des critères biopsiques : 1 à 2 carottes biopsiques positives au maximum sur une série d'au moins 10 prélèvements, une longueur tumorale  $< 3$  mm pour certains. Des critères supplémentaires, dont les données de l'IRM, sont en cours d'évaluation pour diminuer ce risque. Le suivi évolutif est déterminant pour confirmer le caractère latent du cancer. Les modalités de la surveillance comportent obligatoirement un contrôle du

PSA tous les 3 à 6 mois pour calculer le temps de doublement, un TR tous les 6 à 12 mois et un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 6 et 18 mois qui est fondamental pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale. Le délai de réalisation de cette série de biopsies de contrôle est discuté. Une progression est rapportée dans 20 à 40 % des cas. Un temps de doublement du PSA < 3 ans est un critère d'arrêt de la surveillance, de même que la présence de grade 4 ou 5 ou un nombre de carottes biopsiques > 2 sur les biopsies de contrôle. Des études prospectives sont en cours (PRIAS, ProtecT, PIVOT, SURACAP).

**Tableau I** – Surveillance active.

| Critères de sélection  | Critères de surveillance                |
|------------------------|-----------------------------------------|
| PSA < 10 ng/mL         | PSA tous les 3 à 6 mois                 |
| TR : T1c ou T2a        | TR : 6 à 12 mois                        |
| < 2 biopsies positives | Biopsies de contrôle entre 6 et 18 mois |
| Grade de Gleason < 4   |                                         |

## Prostatectomie totale +/- curage ganglionnaire

### *Prostatectomie totale*

Elle reste le traitement de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les comorbidités, est supérieure ou égale à 10 ans. La limite d'âge habituellement retenue pour une prostatectomie totale est de 75 ans. Au-delà de 75 ans, la majorité des équipes estiment que le bénéfice de cette intervention est moindre sur le plan carcinologique, avec une morbidité accrue (incontinence urinaire).

Classiquement réservée aux tumeurs intracapsulaires de risque faible ou intermédiaire, la prostatectomie totale peut également s'envisager pour des tumeurs à haut risque et/ou avec une extension extra-capsulaire limitée, en particulier chez des patients jeunes et demandeurs.

Il existe différentes voies d'abord : voie ouverte rétropubienne, laparoscopie classique ou robot-assistée. Les deux dernières peuvent être réalisées par un abord transpéritonéal ou extra-péritonéal. Aucune des voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel. Les taux de complications péri-opératoires sont similaires. Le saignement est moins important dans les séries de laparoscopie. Les plaies rectales surviennent dans moins de 4 % des cas.

Les deux principales séquelles sont l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile.

Les taux de continence urinaire après prostatectomie totale sont variables dans la littérature. Ils sont compris entre 48 % et 93,7 % à un an [2]. La continence postopératoire dépend de l'âge du patient, de la définition utilisée pour la continence, du délai après l'intervention, du mode de recueil des résultats, et de l'expérience du chirurgien.

Les traitements disponibles de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale sont la rééducation vésico-sphinctérienne, les injections sous-muqueuses intra-urétrales, les bandelettes sous-urétrales, les ballonnets péri-urétraux et le sphincter urinaire artificiel.

Les taux de récupération des érections après prostatectomie totale sont également très variables. La récupération des érections dépend des caractéristiques du patient (âge, diabète, fonction sexuelle), de la technique opératoire, et de l'utilisation ou non d'agents pharmacologiques. La voie laparoscopique et la voie rétro-pubienne offrent les mêmes résultats sur les érections postopératoires.

La préservation vasculo-nerveuse permet une meilleure fonction érectile postopératoire [3].

La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses peut être uni- ou bilatérale. Elle est recommandée en cas de cancer cliniquement localisé de risque faible ou intermédiaire, chez les patients souhaitant récupérer leur activité sexuelle après l'intervention. Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion clinique ou radiologique d'atteinte extra-capsulaire. Elle peut être envisagée en cas de cancer cliniquement localisé de risque élevé, après avoir informé le patient du risque potentiellement accru de marges chirurgicales positives. Les taux d'érections sont meilleurs après préservation bilatérale qu'après préservation unilatérale [4].

Le risque de sténose anastomotique après prostatectomie totale est d'environ 10 %. L'apparition d'une sténose anastomotique est favorisée par certaines caractéristiques du patient (tabagisme, antécédents cardiovasculaires), par un saignement peropératoire important, et surtout par une fistule anastomotique postopératoire.

### **Curage ganglionnaire**

Il représente le meilleur moyen de connaître le statut ganglionnaire du cancer de la prostate. Le curage ganglionnaire limité concerne le groupe ganglionnaire ilio-obturbateur bilatéral, le curage ganglionnaire étendu associe au curage ilio-obturbateur un curage iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation iliaque.

Si le statut ganglionnaire n'influe pas l'indication de la prostatectomie totale, un examen extemporané ne doit pas être demandé.

L'influence du curage ganglionnaire sur les résultats carcinologiques reste discutée. Si l'existence de plus de deux adénopathies positives semble être un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'effraction capsulaire ganglionnaire, le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique donne lieu à des résultats contradictoires et reste encore à démontrer.

**Tableau II** – Recommandations concernant le curage ganglionnaire.

- En cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage ganglionnaire étendu doit être effectué, si le choix d'une prostatectomie totale a été retenu.
- En cas de faible risque, le curage ganglionnaire peut ne pas être effectué.

**Suivi après prostatectomie**

Le suivi repose sur le dosage du PSA total qui permet de suivre le statut carcinologique du patient [5]. Le PSA libre n'a pas d'intérêt. Un premier dosage du PSA total est recommandé avant 3 mois. S'il est indétectable, des contrôles ultérieurs sont recommandés tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, puis tous les ans pendant 10 à 15 ans [Soulié]. Les contrôles peuvent être plus rapprochés en cas de tumeur à haut risque ou dans le cadre d'un essai thérapeutique.

La récurrence biochimique est classiquement définie par une élévation du PSA > 0,2 ng/mL (confirmée par un deuxième dosage à 3 mois d'intervalle) alors que le PSA était initialement indétectable ou avait atteint une valeur nadir < 0,1 ng/mL [6].

**Traitement néoadjuvant et adjuvant après prostatectomie**

- Il n'y a aucun bénéfice à effectuer un traitement hormonal néoadjuvant à la prostatectomie totale quel que soit le groupe pronostique et donc il n'existe aucune indication reconnue à une hormonothérapie néoadjuvante avant prostatectomie, tous les essais thérapeutiques étant négatifs.
- Il n'y a pas d'intérêt à proposer une hormonothérapie adjuvante après prostatectomie totale, excepté en cas d'envahissement ganglionnaire après les données de Messing [8] et dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Une étude de phase III randomisée (GETUG 20) est activée en France dont le but est d'évaluer le bénéfice d'un traitement hormonal adjuvant par leuproréline acétate pendant 24 mois après prostatectomie totale chez des patients à haut risque de récurrence (Gleason postopératoire > 7 et/ou patients pT3b, R0 et N0 ou Nx, Mo, PSA postopératoire < 0,1 ng/mL).

Une étude japonaise dans les tumeurs localement avancées compare radiothérapie plus hormonothérapie à prostatectomie plus hormonothérapie.

- Trois études randomisées ont montré le bénéfice d'une radiothérapie adjuvante dans des tumeurs localement avancées opérées (*cf.* section Radiothérapie).

L'étude GETUG 17 en cours compare après prostatectomie totale une radiothérapie adjuvante immédiate à une radiothérapie de rattrapage.

**Prostatectomie de rattrapage**

La prostatectomie de rattrapage, bien que rarement proposée dans le traitement de la récurrence après radiothérapie externe pour un cancer localisé de la prostate, représente aujourd'hui le seul traitement « en intention de guérir » qui soit argumenté par un recul suffisant (> 10 ans). Plusieurs séries ont rapporté une survie

sans progression biologique de l'ordre de 30 à 43 % à 10 ans et une survie spécifique de 73 à 77 % [9, 10]. Le problème principal de cette chirurgie est représenté par sa difficulté technique et sa morbidité élevée. Le taux d'incontinence varie entre 20 et 60 % suivant les séries. Le risque de sténose anastomotique est proche de 30 %. Le risque de plaie rectale varie entre 3 et 7 %. La prostatectomie totale de sauvetage mérite d'être proposée à des patients très sélectionnés après une information exhaustive. Le candidat idéal doit avoir une espérance de vie supérieure à 10 ans, un statut urinaire normal. La récurrence doit être survenue plus de 2 ans après la radiothérapie ; le taux de PSA sera préférentiellement < à 10 ng/mL avant radiothérapie et en préopératoire et le temps de doublement du PSA lors de la récurrence doit être > à 12 mois.

## Radiothérapie externe

### *Radiothérapie à visée curatrice (RTC)*

Elle doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle ou une technique de radiothérapie en modulation d'intensité : elle doit faire appel à des photons de haute énergie, à un accélérateur linéaire ( $\geq 6$  MV) et à un repérage du volume cible et des organes critiques par un scanner préalable [1].

Les techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) nécessitent des appareils spécifiques ou des accélérateurs linéaires équipés de collimateurs multilames de dernière génération et de logiciels spécifiques. L'augmentation de dose au-delà de 80 Gy ou la radiothérapie hypofractionnée ne sont possibles qu'avec une RCMI.

La radiothérapie guidée par l'image est conseillée en cas d'augmentation de dose > 76-78 Gy. Toutes ces améliorations techniques permettent de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité [11].

Plusieurs essais ont comparé les effets d'une augmentation de dose (74 à 80 Gy) à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction) [12, 13]. Une amélioration significative du contrôle local ou de la survie sans récurrence clinique est rapportée. Aucun de ces essais n'a montré pour le moment de différence en survie.

Le volume initial comprend la loge prostatique dans son ensemble avec au moins pour la première partie du traitement le tiers interne des vésicules séminales. Concernant la nécessité d'y associer une irradiation des aires ganglionnaires, deux essais randomisés ont montré des résultats discordants : l'essai 94-13 du RTOG a montré qu'en association avec un traitement hormonal néoadjuvant, l'irradiation étendue aux aires ganglionnaires pelviennes apporte un bénéfice en termes de contrôle biochimique [14]. En revanche, il n'y a pas de différence de résultats entre ces deux champs d'irradiation lorsque l'hormonothérapie est adjuvante, comme dans l'étude GETUG 01 [15].

Une irradiation pelvienne antérieure, une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe. L'existence de symptômes obstructifs urinaires sévères augmente le risque de rétention vésicale pen-

dant la radiothérapie et de complications ultérieures. Après résection transurétrale, la radiothérapie doit être différée de 6 à 8 semaines pour réduire le risque de complication urinaire et notamment de sténose urétrale. La présence de prothèse de hanche (en particulier bilatérale) ne constitue pas une contre-indication à la radiothérapie mais nécessite des techniques et une dosimétrie adaptée.

### ***L'association d'une hormonothérapie à la RTC améliore la survie globale des patients du groupe intermédiaire et du groupe à haut risque***

Plusieurs essais thérapeutiques randomisés ont montré qu'une hormonothérapie courte néo-adjuvante et concomitante ( $\leq 6$  mois) avec un agoniste de la LHRH associé à une radiothérapie apportait un bénéfice en survie sans récurrence biologique par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle [16-18]. Un essai randomisé a montré qu'une hormonothérapie courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy améliorerait la survie des patients du groupe intermédiaire par rapport à une radiothérapie exclusive à dose conventionnelle de 70 Gy [19]. Le bénéfice d'une hormonothérapie courte première est plus important pour les tumeurs de faible agressivité biologique, de faible volume tumoral et pour des patients sans morbidité associée [20].

L'association d'une hormonothérapie longue (2-3 ans) à une radiothérapie est le traitement de référence des tumeurs localement avancées lorsque l'espérance de vie des patients est supérieure à 5 ans.

Dans les études de phase III avec radiothérapie conformationnelle, le rôle favorable d'une hormonothérapie adjuvante est confirmé avec une augmentation de la survie spécifique, de la survie sans métastase, de la survie sans progression et du contrôle local : le gain pour la survie globale est de 10 à 15 % pour des traitements hormonaux > 2 ans [21-27]. La durée de l'androgéno-suppression doit être mise en balance avec les effets secondaires en tenant compte des facteurs de comorbidité associée et de l'espérance de vie du patient.

L'association d'une hormonothérapie prolongée à la radiothérapie est surtout bénéfique chez les patients ayant les critères pronostiques les plus sévères : stade > T2b, PSA > 20 ng/mL et score de Gleason  $\geq 8$ .

De façon parallèle, une hormono-radiothérapie prostatato-pelvienne améliore la survie sans progression clinique et biologique des cancers localement avancés par rapport à une hormonothérapie.

### ***Radiothérapie adjuvante ou de rattrapage après prostatectomie***

La dose minimale efficace est de 60 à 66 Gy correspondant à la dose recommandée par l'ASTRO et utilisée dans les essais de radiothérapie adjuvante. Le volume irradié inclut habituellement la loge de prostatectomie ; l'irradiation des relais ganglionnaires peut être discutée selon les caractéristiques tumorales initiales et l'étendue du curage ganglionnaire réalisé (ou non).

La radiothérapie externe transcutanée a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques : l'effet antalgique est rapide, constant et durable ; l'effet de consolidation est d'autant plus important à obtenir que le risque de fracture ou neurologique est grand ; l'effet de décompression neurologique est souvent un objectif essentiel.

### **Radiothérapie palliative**

La radiothérapie externe transcutanée a une place de choix en situation palliative en particulier en présence de métastases osseuses symptomatiques : l'effet antalgique est rapide, quasi constant et durable ; l'effet de consolidation est d'autant plus important à obtenir que le risque de fracture ou neurologique est grand ; l'effet de décompression neurologique est souvent un objectif essentiel.

Il n'a pas été retrouvé de différence en termes d'efficacité antalgique entre une radiothérapie monofractionnée (8 Gy en 1 fraction) et une radiothérapie multifractionnée (30 Gy en 10 fractions) mais significativement plus de retraitement dans le bras monofractionné [28]. Ainsi une irradiation monofractionnée dont l'effet antalgique a été confirmé doit être privilégiée chez la plupart des patients.

### **Curiethérapie interstitielle**

Elle fait appel le plus souvent à l'implantation permanente de grains d'iode125, plus rarement à une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par iridium192.

Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de d'Amico : stade T1c-T2a, score de Gleason < 7, PSA < 10 ng/mL. La curiethérapie peut cependant être proposée si un seul facteur divergent existe (soit un 10 < PSA < 15 ng/mL, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage) et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique.

Pour mieux sélectionner les indications, il convient également de tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (< 50 % et pour certains < 33 %) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique) [29].

Il n'y a pas de recommandation en fonction de l'âge, mais une espérance de vie de 10 ans est pertinente. Certains critères peuvent constituer des contre-indications à la technique : un volume prostatique > 50 cc, l'existence d'un lobe médian, un antécédent de résection endoscopique de prostate, des troubles mictionnels préexistants.

La qualité de la dosimétrie (dose reçue par la prostate) apparaît comme un facteur pronostique important. Pour le groupe de patients à faible risque, la survie sans rechute biologique à 10 ans varie de 85 à 95 % [30-31].

Pour les patients de risque intermédiaire (Gleason 7 ou PSA > 10-15 ou T2b-T2c), en association avec une radiothérapie externe, l'augmentation de dose peut être réalisée soit par implants permanents d'iode125 soit par curiethérapie à haut débit de dose (iridium 192). Ces associations vont faire l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un essai GETUG-AFU.

Une hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée sauf dans certains cas particuliers pour diminuer le volume prostatique.

## HIFU (Ultrasons focalisés à haute intensité)

Le traitement est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachianesthésie après la réalisation d'une résection transurétrale de la prostate (synchrone ou préalable) pour diminuer le risque de rétention urinaire postopératoire.

Le traitement par HIFU peut être proposé à des patients :

- âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'existe une morbidité compétitive) présentant une tumeur T1-T2 N0 M0, score de Gleason  $\leq 7$  (3 + 4) - une valeur de PSA  $\leq 15$  ng/mL ;
- un volume prostatique  $\leq 50$  cc - un volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6). Cependant, un score de Gleason  $\geq 7$ , un PSA entre 10 et 20, un volume prostatique entre 40 et 50 cc et la présence de calcifications prostatiques apparaissent comme des facteurs de mauvais résultat thérapeutique.

La survie sans récurrence biologique est estimée entre 60 à 70 % à 5 ans, le pourcentage de biopsies négatives post-traitement varie de 80 à 90 % [32, 33].

L'HIFU reste un traitement en cours d'évaluation.

Il a pu être proposé après radiothérapie. Une série d'HIFU de rattrapage après radiothérapie a rapporté, avec un recul de 18 mois, un pourcentage de biopsies négatives de 73 % [34]. La survie sans récurrence à 3 ans est estimée à 53 %, 42 % et 25 % respectivement pour les groupes à faible risque, risque intermédiaire ou haut risque.

## Cryothérapie

La cryothérapie (cryochirurgie) offre une alternative potentielle aux traitements de référence du cancer localisé de la prostate, mais le recul est insuffisant pour juger du bénéfice de la technique à long terme. Elle s'effectue sous anesthésie générale, sous contrôle échographique et avec un réchauffement urétral pour limiter les complications.

En intention curatrice, elle s'applique en premier lieu aux tumeurs à faible risque voire de risque intermédiaire pour une glande de moins de 40 cc. La survie sans récurrence biologique varie entre 36 et 92 %.

La cryothérapie peut être utilisée comme traitement de rattrapage après radiothérapie externe. Le taux de complications varie entre 47 et 100 % pour la dysfonction érectile, de 1,3 à 19 % pour l'incontinence et de 2 à 55 % pour la sténose du col vésical.

La survie sans récurrence biologique varie entre 14 et 92 % avec des durées de suivi variable (12 mois à 5 ans) et des critères de récurrence variable (taux de PSA ou biopsies de prostatites) [35].

## Hormonothérapie

### Suppression androgénique (SA)

La suppression androgénique comme thérapeutique de première ligne du cancer métastatique de la prostate est palliative. Elle améliore les symptômes, mais ne prolonge pas significativement la survie.

Sous SA, la testostéronémie totale doit être inférieure à 0,50 ng/L, niveau validé pour le premier enregistrement des agonistes de la LHRH (aLH RH). Des études sont en cours sur l'intérêt clinique d'un seuil à 0,20 ng/mL.

L'orchidectomie bilatérale et la pulpectomie sous-albuginéeale sont les modalités de SA les plus rapides (en 12 heures) et les moins coûteuses.

Le diéthylstilbestrol (DES) est l'œstrogène le plus communément utilisé à la dose journalière consensuelle d'1 mg. Le DES présente une efficacité comparable à celle de la castration chirurgicale, mais avec une morbidité et une mortalité cardiovasculaires deux fois supérieures d'où son abandon en première ligne thérapeutique.

Les aLHRH sont responsables d'un pic de testostéronémie dit *flare up*, 2 à 3 jours après leur première injection et durant approximativement une semaine. Ce phénomène, constant et purement biologique, doit être distingué de son pendant clinique, qui ne survient que chez moins de 10 % des patients, s'ils sont porteurs d'une forte masse tumorale métastatique déjà symptomatique. L'administration d'un anti-androgène (théoriquement plutôt stéroïdien) pendant les 15 premiers jours du traitement ne se justifie qu'en cas de risque de *flare up* clinique, notamment chez les patients métastatiques. L'efficacité des aLHRH sous forme mensuelle est comparable à celle de la castration chirurgicale [36]. L'efficacité des autres formes galéniques trois et six mois n'est pas considérée comme inférieure.

Les antagonistes de la LHRH n'induisent pas de *flare up* et assurent une castration biologique rapide en 3 jours et durable chez 95 % des patients [37]. Leur efficacité est comparable à celle des aLHRH, sans phénomène de mini *flare up* lors des réinjections.

Les effets secondaires sont liés aux signes de privation androgénique : perte de libido, troubles de l'érection, bouffées de chaleur.

Pour le traitement des bouffées de chaleur, les progestatifs et l'acétate de cyproterone sont plus efficaces que la venlafaxine [38].

Une anémie doit être recherchée.

L'ostéopénie est précoce dès la première année de traitement et augmente jusqu'à 45 % le risque fracturaire, lui-même grevé d'une mortalité spécifique [39]. L'ostéodensitométrie est optionnelle mais il est recommandé, lorsqu'un patient est sous traitement hormonal, de rechercher les facteurs de risque associés d'ostéoporose (antécédents familiaux, faible poids, antécédents de fractures, consommation excessive d'alcool, tabagisme, utilisation de glucocorticoïdes, taux sanguin bas de vitamine D), et de prescrire une supplémentation en calcium et vitamine D. Les biphosphonates (ou le dénosumab) ne sont pas recommandés systématiquement mais seulement en cas d'ostéoporose confirmée ou de patient à risque d'ostéoporose et en cas de cancer hormono-résistant avec métastases osseuses.

La résistance à l'insuline est un phénomène très précoce probablement initiateur des désordres métaboliques ultérieurs (syndrome dit métabolique). Il est probable que la SA soit responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire [40]. Les patients candidats à une SA doivent avoir un dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires par l'interrogatoire, par la réalisation d'une glycémie à jeun et d'un profil lipidique (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol). Il est indispensable d'initier chez tous les patients, une prévention primaire par l'éducation aux règles hygiéno-diététiques validées (suppression du tabagisme, 20 minutes d'activité physique quotidienne, normalisation du poids, alimentation équilibrée).

### **Anti-androgènes (AA)**

L'acétate de cyprotérone, seul anti-androgène stéroïdien, a une action directe sur le récepteur aux androgènes et une action progestative qui inhibe la sécrétion de LH. Les effets secondaires spécifiques sont cardiovasculaires.

Les anti-androgènes non stéroïdiens ne suppriment pas la sécrétion d'androgènes et ont un profil de tolérance théoriquement séduisant (préservation de la libido, des performances physiques et de la masse osseuse) [41]. Leurs effets secondaires principaux sont la gynécomastie, les mastodynies et la cytotoxicité hépatique. Le flutamide entraîne plus spécifiquement des diarrhées et le nilutamide des pneumopathies interstitielles.

Le bicalutamide lorsqu'il est utilisé en monothérapie doit être prescrit à la dose de 150 mg/j. En situation adjuvante, il n'a été retrouvé de bénéfice en survie que dans les cancers localement avancés en association avec la radiothérapie [42, 43]. Les complications mammaires (mastodynies, gynécomasties) fréquentes (65 % des cas) conduisent à 16,4 % d'interruption thérapeutique. Elles peuvent être traitées par tamoxifène.

### **Blocage androgénique complet (BAC)**

Le bénéfice en termes de survie du BAC est modeste et discuté.

Dans l'étude INT-105 (1 371 patients), il n'a pas été trouvé de différence significative de survie (globale ou sans progression) entre orchidectomie et orchidectomie et flutamide [44].

Dans la méta-analyse de 27 études (8 275 patients), le bénéfice apporté sur la survie globale à 5 ans a été estimé à 2 % pour le BAC. Ce faible bénéfice apparaît exclusivement avec un AA non stéroïdien chez les patients avec un cancer peu différencié.

### **Suppression androgénique intermittente (SAI)**

Un traitement intermittent n'est envisagé que chez des patients volontaires, bien informés, sans progression clinique, avec une réponse biochimique favorable (seuils de PSA empiriquement fixés à 4 ng/mL chez les patients métastatiques et à 0,5 ng/mL chez les patients en récurrence biochimique après traitement local). La SA est reprise en cas de progression biochimique (seuils de PSA empiriquement fixés à 10 ou 20 ng/mL chez les patients métastatiques et à 4 ng/mL pour les patients en

récidive biochimique) ou clinique. Entre SA continue et SAI, il n'y a pas de différence en termes de survie sans progression ni de survie globale [45]. Si le temps passé sans traitement est inférieur à 50 %, les bénéfices sur la qualité de vie sont inexistants ou modestes. La tolérance (notamment sexuelle) semble meilleure.

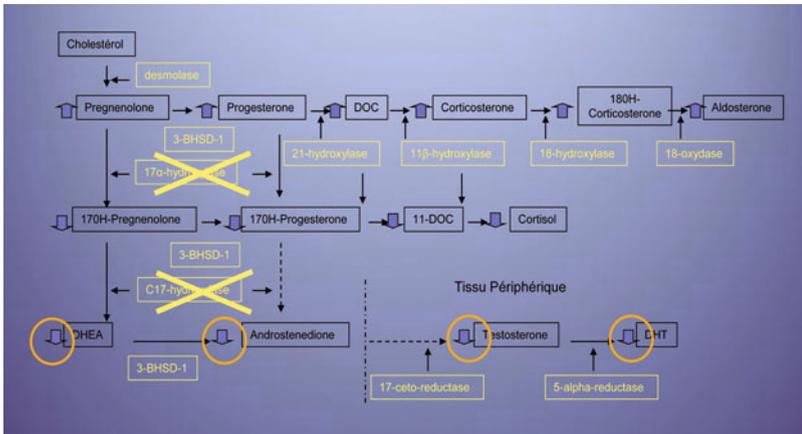
### Traitement immédiat ou différé

En cas de maladie avancée, la SA immédiate comparée à la SA différée à l'apparition d'une progression clinique réduit les complications liées à la progression de la maladie, n'améliore pas la survie spécifique mais augmente légèrement la survie globale (diminution de 5,5 % du risque de décès à 10 ans) [46]. Pour les patients de T3-T4 N0-2 M0 non accessibles à un traitement local (EORTC 30891), la SA immédiate offre un bénéfice en termes de survie globale chez les patients de moins de 70 ans, dont le PSA est > 20 ng/mL ou le temps de doublement du PSA < 12 mois [14].

### Nouvelles hormonothérapies

La recherche de ces nouveaux traitements s'est notamment focalisée sur l'inhibition de la synthèse des androgènes et le blocage de l'activation du récepteur aux androgènes (RA) :

– l'acétate d'abiraterone (administrée par voie orale) est un inhibiteur spécifique et irréversible de la synthèse des androgènes. Il inhibe la CYP17, enzyme qui catalyse deux réactions clés (la 17 alpha hydroxylase et la 17,20 lyase) de la voie de synthèse des androgènes (fig. 2). Il permet de faire baisser de plus de 50 % le PSA chez 85 % des patients chimio-naïfs et chez 50 % des patients après docétaxel [47, 48] ;



**Fig. 2** – L'acétate d'abiraterone (CB7630) est un inhibiteur irréversible de CYP17 (P450c17), agissant au niveau de la 17 alpha-hydroxylase et de la C17-20-lyase. Il inhibe la production de testosténone au niveau des testicules, des glandes surrénales et de la prostate. Il n'entraîne pas d'insuffisance surrénalienne respectant la voie de synthèse des gluco-corticoïdes. Il s'utilise par voie orale. La dose recommandée à partir des essais de phase I est de 1 000 mg/jour. L'association à des corticoïdes (dexaméthasone) potentialise son efficacité thérapeutique.

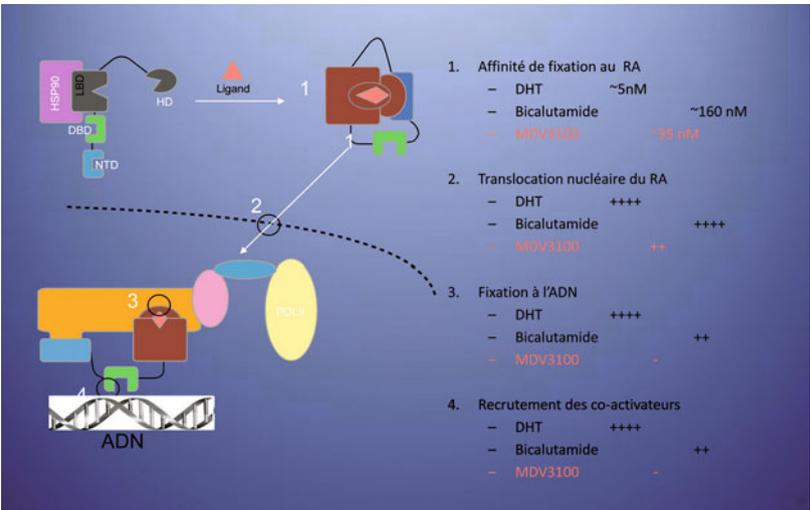
– le MDV 3100 est un antagoniste du RA qui bloque la fixation des androgènes sur le RA, empêche la translocation nucléaire du complexe androgène/RA et le recrutement de co-activateurs [49]. L'effet secondaire le plus fréquent est la fatigue.

## Chimiothérapie

### Chimiothérapie de première ligne

La chimiothérapie a une place reconnue dans les cancers de la prostate résistant à la castration (CPRC), la mitoxantrone et le docétaxel ayant fait la preuve d'une efficacité en termes de qualité de vie dans des essais contrôlés [50-53].

Le docétaxel à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines associé à 10 mg/j de prednisone, qui entraîne une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thromboemboliques que la combinaison avec le phosphate d'estramustine, est devenu le nouveau standard de traitement des formes résistantes à la castration.



**Fig. 3** – Le MDV3100 est un anti-androgène de nouvelle génération. Il se fixe au RA avec une affinité plus importante que le bicalutamide (environ 5-8 fois plus importante et 2-3 fois moins forte que la dihydrotestostérone (DHT)). À la différence du bicalutamide, MDV3100 inhibe la translocation nucléaire du RA et sa fixation sur l'ADN et induit l'apoptose des cellules tumorales prostatiques.

Une méta-analyse [54] a montré que l'addition d'estramustine à un inhibiteur de micro-tubules améliorait le temps jusqu'à progression et la survie au prix d'une augmentation du risque thromboembolique (jusqu'à 7 %) justifiant une prévention par coumadine.

Avant de proposer une chimiothérapie dans un CPRC métastatique, il est actuellement recommandé de disposer d'au moins deux augmentations successives du PSA au-dessus de la référence antérieure et que ce taux de PSA dépasse 5 ng/mL. Le moment idéal pour initier une chimiothérapie reste controversé. Si son indication n'est pas discutable dans les formes métastatiques symptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de la débiter précocement chez les patients asymptomatiques.

Un schéma hebdomadaire peut être envisagé chez des patients incapables de recevoir un schéma optimal du fait de leur âge avancé, de leur état général ou de pathologies associées. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés, présentant des comorbidités.

Chez les patients asymptomatiques, le début du traitement doit être discuté individuellement. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été individualisés et regroupés dans des nomogrammes pronostiques. Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie chez les patients non métastatiques en échappement hormonal en dehors d'essais thérapeutiques.

### **Chimiothérapie de deuxième ligne**

Une reprise du docétaxel chez les patients ayant présenté une bonne réponse initiale et présentant un intervalle libre de plusieurs mois permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de la moitié des patients pour une durée médiane de réponse d'environ six mois [55].

Le cabazitaxel, nouveau taxane semi-synthétique, vient d'être enregistré aux États-Unis comme chimiothérapie de deuxième ligne après la démonstration d'une amélioration de la survie globale dans une étude de phase III *versus* mitoxantrone [56].

### **Bisphosphonates et dénosumab**

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse liée à l'activité ostéoclastique. Ils ont un effet clinique sur les complications squelettiques et les douleurs. La tolérance est habituellement bonne, en dehors du risque de nécrose de mâchoire qui est rare (favorisé par les avulsions dentaires, la corticothérapie, la durée d'exposition). La prévention repose sur un bilan dentaire préalable. L'acide zolédronique (injection IV lente toutes les 3 à 4 semaines) a démontré son efficacité dans le CPRC. Il existe une toxicité rénale liée au terrain, à la déshydratation, à la durée de perfusion. La dose doit être adaptée à l'âge et à la clearance de la créatininémie.

Le dénosumab (anticorps anti-RANKL) vient de montrer dans deux études de phase III une efficacité supérieure au zolédronate dans les CRPC avec métastases osseuses [59] mais aussi en prévention de métastases osseuses *versus* placebo. Il s'utilise par voie sous-cutanée, n'a pas de toxicité rénale mais présente le même risque d'ostéonécrose de la mâchoire (2 %).

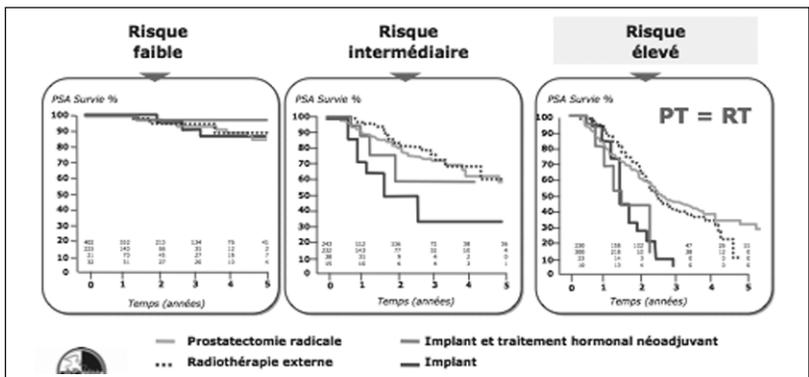
## Indications thérapeutiques des formes localisées

### Classification de d'Amico pour les formes localisées

Trois groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle [2] :

- faible risque : PSA < à 10 ng/mL et score de Gleason < à 6 et stade clinique T1c ou T2a ;
- risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b ;
- risque élevé : PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique T2c.

Les groupes à risque intermédiaire et à risque élevé sont hétérogènes : il suffit d'avoir un des trois facteurs pour définir l'appartenance à ces groupes. Une distinction existe au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs de score de Gleason 3 + 4 et les tumeurs de score de Gleason 4 + 3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque [2]. Le stade cT3a est intégré au sein du groupe à haut risque dans les recommandations de l'EAU [3].



**Fig. 4** – Résultats en termes de survie globale des différents traitements en fonction des groupes pronostiques de d'Amico.

### Tumeurs à bas risque

Les cancers à faible risque évolutif relèvent habituellement d'un traitement curatif, donnant les mêmes résultats carcinologiques à long terme après prostatectomie totale, radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle (fig. 4). La décision doit tenir compte de l'espérance de vie du patient, des morbidités associées ainsi que de l'information donnée au patient et de ses préférences mais aussi des contre-indications relatives à chaque traitement ainsi que du volume prostatique ou de l'existence de troubles mictionnels.

La place exacte de la surveillance active pour les cancers de la prostate à faible risque de progression est à déterminer, prise en charge qui est une option mais n'est pas actuellement un standard thérapeutique. L'HIFU et la cryothérapie sont en cours d'évaluation.

Un seuil minimal d'espérance de vie de 10 ans est retenu pour proposer un traitement à visée curatrice pour un cancer localisé de la prostate.

### **Groupe intermédiaire**

La survie sans récurrence biologique estimée à 10 ans se situe aux alentours de 50 % après traitement local. Ce groupe est de composition très hétérogène sur le plan pronostique. En effet, lorsqu'on intègre le pourcentage de carottes biopsiques positives aux autres marqueurs pronostiques (PSA, stade clinique, score de Gleason biopsique), le risque estimé de récurrence de la maladie est très différent. Les patients avec moins d'un tiers de carottes positives ont une survie sans récurrence biochimique à 5 ans de 85 % [59] alors qu'elle n'est que de 30 % pour les patients présentant plus de 50 % de carottes positives. Les points suivants doivent être considérés dans la prise en charge thérapeutique des patients du groupe intermédiaire : le pourcentage de carottes biopsiques positives sont des facteurs prédictifs de récurrence biochimique, le grade de Gleason majoritaire sur les biopsies, la longueur de tumeur et le pourcentage de tissu tumoral total sur les biopsies sont des facteurs prédictifs de récurrence biochimique, une vélocité préopératoire > 2 ng/mL [60].

Pour le groupe intermédiaire, le risque d'atteinte ganglionnaire est estimé entre 20 % et 25 %, faisant recommander un curage ganglionnaire étendu en cas de chirurgie, ou avant traitement par radiothérapie si les modalités du protocole de traitement sont modifiées par le diagnostic d'une métastase ganglionnaire (champs d'irradiation, durée du traitement par hormonothérapie). En dehors de ce cas, la lymphadénectomie en préalable à la radiothérapie est optionnelle. En effet, la lymphadénectomie est source de morbidité et son bénéfice n'est pas démontré s'il est envisagé d'irradier les ganglions pelviens dans tous les cas.

Les deux principales options thérapeutiques des cancers de la prostate de risque intermédiaire sont la prostatectomie totale et la radiothérapie exclusive avec escalade de dose ou combinée à une hormonothérapie courte, en informant le patient des possibilités de traitement adjuvant selon les résultats histopathologiques.

### **Prostatectomie**

L'équipe du Johns Hopkins a publié en 2003 les résultats oncologiques de 2 091 patients opérés d'un cancer localisé de la prostate entre 1982 et 1999 avec un recul médian de 5,9 ans. Les résultats de la prostatectomie totale pour des cancers de risque intermédiaire en termes de survie sans récurrence biologique (à 5 et 10 ans) sont présentés dans le tableau III ci-après [25].

**Tableau III** – Survie sans récurrence biologique à 5 et 10 ans pour des patients de risque intermédiaire après prostatectomie totale.

| PSA de 10 à 20 ng/mL | Survie sans récurrence biologique |        |
|----------------------|-----------------------------------|--------|
|                      | 5 ans                             | 10 ans |
| T1c                  |                                   |        |
| Gleason 3 + 4        | 91 %                              | 84 %   |
| Gleason 4 + 3        | 86 %                              | 74%    |
| T2a                  |                                   |        |
| Gleason 3 + 4        | 88 %                              | 79 %   |
| Gleason 4 + 3        | 81 %                              | 67 %   |
| T2b/c                |                                   |        |
| Gleason 3 + 4        | 84 %                              | 73 %   |
| Gleason 4 + 3        | 75 %                              | 59 %   |

**La radiothérapie est soit exclusive avec escalade de dose, soit associée à une hormonothérapie courte de 6 mois**

#### Radiothérapie avec escalade de dose

Quatre essais prospectifs randomisés ont été publiés, incluant des patients ayant un cancer de la prostate de risque intermédiaire [61-64]. Tous ont montré une amélioration du contrôle biochimique en cas de dose élevée, en utilisant la définition de l'ASTRO (tableau IV). L'amplitude de cette amélioration du contrôle biochimique variait de 10 à 20 % selon les études. Le bénéfice oncologique (survie sans récurrence biochimique) de l'escalade de dose semble se maintenir avec le temps tout particulièrement pour le groupe intermédiaire.

Zelevsky a rapporté récemment dans une étude rétrospective d'escalade de dose que la dose d'irradiation était un facteur pronostique significatif de survie sans métastase [65].

**Tableau IV** – Résultats des essais de radiothérapie externe avec escalade de doses chez des patients à risque intermédiaire (RTC = radiothérapie conformationnelle).

| Auteurs      | Dose d'irradiation                          | Nombre de patients (groupe intermédiaire) | Survie sans récurrence biochimique à 5 ans   | p     |
|--------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|
| Peeters [61] | 78 Gy vs 68 Gy                              | 92 vs 90                                  | 80 % vs 65 %                                 | <0,05 |
| Pollack [62] | 78 Gy vs 70 Gy                              | ?                                         | Patients avec PSA > 10 ng/mL<br>62 % vs 43 % | 0,01  |
| Sathya [63]  | 75 (RTC 40 Gy + Curie 35 Gy) vs 66 Gy (RTC) | 21 vs 21                                  | 81,9 % vs 46,7 %                             | 0,027 |
| Zietman [64] | 79,2 Gy vs 70,2 Gy                          | 86 vs 76                                  | 89,4 % vs 71,5 %                             | 0,08  |

#### Association radiothérapie - hormonothérapie courte

La plupart des essais associant radiothérapie et hormonothérapie ont porté sur des patients à haut risque. Un essai randomisé entre radiothérapie conformationnelle associée à une hormonothérapie courte de 6 mois *versus* une radiothérapie prostatique isolée dont la majorité de la population faisait partie du groupe inter-

médiaire a été publié en 2004 [66]. La radiothérapie était conformationnelle et délivrait 70 Gy sur le volume prostatique seul. La durée de l'hormonothérapie était de 6 mois (2 mois avant, 2 mois pendant et 2 mois après l'irradiation). Malgré les faibles effectifs (104 patients *versus* 102 patients), une différence significative sur la survie globale à 5 ans a été observée (88 % *versus* 78 % ;  $p = 0,04$ ). Une réactualisation récente des résultats de cet essai a mis en évidence que ce bénéfice n'était conservé que chez les patients sans morbidité compétitive moyenne ou sévère [67]. En conclusion, une hormonothérapie courte (6 mois) associée à une irradiation prostatique de 70 Gy peut améliorer la survie des patients du groupe intermédiaire.

### **La place de la curiethérapie associée à la radiothérapie et l'HIFU sont en cours d'évaluation dans les formes intermédiaires**

La curiethérapie par implants permanents est en France habituellement réservée aux formes à faible risque. Pour certains auteurs, le score de Gleason 3 + 4 ou un PSA entre 10 et 15 ne constituent pas une contre-indication formelle à condition que les autres critères de la curiethérapie soient respectés. Taira *et al.* [31] ont rapporté une survie sans récurrence biochimique à 12 ans supérieure à 85 % chez des patients de risque intermédiaire traités uniquement par curiethérapie. Trois études récentes confirment ces données sur le groupe intermédiaire. Le problème principal est lié à l'hétérogénéité des traitements qui associent le plus souvent à la curiethérapie une hormonothérapie ou une radiothérapie externe [40-42] (niveau de preuve III).

HIFU. Le traitement en première intention d'un cancer de la prostate localisé peut être proposé à des patients âgés de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est d'au moins 7 ans (ou à des patients plus jeunes lorsqu'il existe des comorbidités compétitives), présentant une tumeur de stade clinique  $\leq$  à T2c, avec une valeur de PSA  $<$  à 15 ng/mL, un score de Gleason  $\leq$  à 7 (3 + 4). De plus, le volume prostatique  $<$  à 50 cc et le volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur les 6 classiques) sont des prérequis.

## **Tumeurs à haut risque**

### **Hormonothérapie longue (2-3 ans) combinée à la radiothérapie**

L'hormonothérapie longue (2-3 ans) combinée à la radiothérapie est le traitement de référence. Les études comparant l'hormono-radiothérapie à la radiothérapie exclusive ont mis en évidence un bénéfice sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie à 5 ans (EORTC : 62 % *versus* 78 % ;  $p = 0,0002$ ) et à 10 ans (RTOG 85-31 : 38 % *versus* 47 % ;  $p = 0,0043$ ) [68, 69].

La comparaison de l'association radiothérapie-hormonothérapie (flutamide) à une hormonothérapie seule a permis de démontrer que l'association d'un traitement local à l'hormonothérapie améliore la survie spécifique et globale avec des effets secondaires acceptables [70]. L'hormonothérapie longue (3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (6 mois) comme l'a montré un essai de non-infériorité de l'EORTC [71].

**La prostatectomie totale reste une option thérapeutique.**

La chirurgie est possible dans certains cas de tumeurs à haut risque et localement avancées (cT3a). Elle nécessite une exérèse large de la prostate afin de diminuer les risques de marge chirurgicale positive et un curage ganglionnaire étendu.

Les résultats fonctionnels et le taux de complications de la chirurgie des tumeurs T3 sont similaires à ceux de la prostatectomie totale pour les T1-T2.

Le siège des N+ est obturateur sous-veineux dans 25 à 20 % des cas, iliaque interne dans 50-65 % des cas (20 % isolés), iliaque externe dans 40 à 50 % des cas, iliaque primitif dans 20 à 30 % des cas et pré-sacré dans 8 % des cas.

**Hormonothérapie seule**

L'hormonothérapie en monothérapie était une option chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé à haut risque évolutif mais deux essais randomisés présentés à l'ASCO 2010 [72, 73] viennent de montrer un bénéfice à associer une radiothérapie à une hormonothérapie par aLHRH par rapport à une hormonothérapie seule prouvant l'importance de réaliser un traitement local.

**Tableau V** – Résultats pathologiques des tumeurs T3.

|                                 | N   | pT2  | pN+  | VS + | Marges + | TTT adjuvant |
|---------------------------------|-----|------|------|------|----------|--------------|
| Lerner SE<br>J Urol, 1995       | 812 | 17 % | 33 % | 18 % | –        | 50 %         |
| Gerber GS<br>Eur Urol, 1997     | 298 | 9 %  | 31 % | 11 % | –        | 40 %         |
| Van der Ouden<br>Eur Urol, 1998 | 83  | 18 % | 12 % | 40 % | 66 %     | 0 %          |
| Van Poppel H<br>Eur Urol, 2000  | 158 | 13 % | 11 % | 16 % | 60 %     | 30 %         |
| Ward JF<br>BJU Int, 2005        | 842 | 27 % | 27 % | –    | 56 %     | 77 %         |
| Carver BS<br>J Urol, 2006       | 176 | 30 % | 19 % | 34 % | 30 %     | 36 %         |
| Xylinas E<br>B JU Int, 2009     | 100 | 25 % | 17 % | 26 % | 61 %     | –            |

**Tableau VI** – Résultats de la chirurgie des T3 en termes de survies spécifiques (SS).

|                                                            | SS à 5 ans | SS à 10 ans | SS à 15 ans |
|------------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|
| Ward JF, BJU Int 2005<br>(série Mayo Clinic, 842 patients) | 95 %       | 90 %        | 79 %        |
| Van Poppel<br>Eur Urol 2008                                | 85-99 %    | 72-92 %     | 76-84 %     |

## Traitement des récives biologiques

L'échec biologique après prostatectomie est défini classiquement par un PSA > 0,2 ng/mL, confirmé par un deuxième dosage.

Pour la radiothérapie, les critères de Phoenix (nadir plus 2 ng/mL) sont utilisés pour définir la récive biologique.

Pour la curiethérapie, il peut exister des élévations transitoires du PSA (*bouncing*) pendant 2 à 3 ans qui posent parfois des problèmes diagnostiques avec une éventuelle récive. Il faut parfois attendre 5-6 ans avant d'obtenir le nadir du PSA.

Une radiothérapie de rattrapage peut être proposée en présence d'une récive biologique ayant un profil de récive locale. Elle doit débiter si possible pour des taux de PSA < 1 ng/mL.

En cas d'échec de radiothérapie ou de curiethérapie, une chirurgie de rattrapage peut se discuter en cas de récive locale isolée. Une HIFU ou une cryothérapie sont aussi des options thérapeutiques.

Après HIFU, on peut considérer un re-traitement ou une radiothérapie.

## Traitement des formes métastatiques

Il fait appel à une hormonothérapie suppressive par castration chirurgicale, agoniste ou antagoniste de la LHRH. La survie sans progression sous première ligne d'hormonothérapie est en moyenne 12 à 18 mois. Lorsque la progression survient, il convient de vérifier la testostéronémie, afin de ne pas méconnaître une castration insuffisante.

L'utilisation d'un anti-androgène périphérique non stéroïdien en monothérapie est formellement déconseillée en cas de maladie avancée, mais il peut toutefois être discuté chez un patient asymptomatique, avec une faible masse tumorale (PSA < 100, peu de sites métastatiques) et désireux de préserver sa sexualité.

## Traitements des cancers de prostate résistant à la castration (CPRC)

Le récepteur aux androgènes (RA) conserve un rôle central même en cas d'échappement hormonal [74]. Le maintien des androgènes intra-tumoraux représente un des mécanismes de croissance, capable d'activer le RA. Si les androgènes intra-tumoraux peuvent être d'origine surrénalienne, ils peuvent provenir également d'une synthèse directe au sein de la tumeur par un mécanisme autocrine (par synthèse *de novo* intratumorale à partir de substrats comme le cholestérol ou la progestérone). Cette stéroïdogénèse autocrine permet de contourner les niveaux faibles d'androgènes circulants [75].

Le terme d'hormono-résistance autrefois utilisée apparaît actuellement obsolète depuis l'émergence des nouvelles hormonothérapies (abiratérone, MDV 3100) qui permettent d'obtenir une baisse de plus de 50 % du PSA chez plus de la moitié des patients ayant échappé à toutes les manipulations hormonales antérieurement disponibles. Il convient dorénavant d'utiliser le terme de résistance à

la castration. Le CPRC est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. Elle survient dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique.

### **Blocage androgénique complet**

En rajoutant un anti-androgène à l'agoniste de la LHRH (ou à la pulpectomie), une réponse biologique est obtenue dans 60 à 80 % des cas pour une durée médiane de réponse de 4 à 6 mois. Après progression sous blocage androgénique complet, la règle est actuellement de rechercher un syndrome de retrait des anti-androgènes.

### **Syndrome de retrait**

Approximativement, un tiers des patients peut présenter à l'arrêt de l'anti-androgène une baisse de plus de 50 % du PSA avec une durée médiane de 4 mois.

### **Hormonothérapies de troisième ligne**

La prescription d'un autre traitement hormonal peut constituer une troisième étape (en attendant les résultats et la disponibilité des nouvelles hormonothérapies) :

- le bicalutamide à forte dose (150 mg/j) présente une action chez 25 % des patients en termes de diminution des douleurs et d'amélioration subjective des symptômes, sans réponse objective ;
- le diéthylstilbestrol (DES) avec près de 50 % de réponse objective sur le PSA et 20 % sur l'amélioration subjective des symptômes. L'usage de faibles doses (1 mg) réduit le risque thromboembolique qui reste élevé, pouvant atteindre près d'un tiers des patients ;
- l'inhibition de la sécrétion surrénalienne d'androgènes (ketoconazole, corticoïdes...) qui ne peut être proposée en routine.

### **CPRC**

Le CPRC est une maladie très hétérogène avec des patients présentant des médianes de survie très différentes. Une élévation du PSA de 50 % par rapport au nadir sous traitement, à 2 dosages successifs réalisés à au moins 15 jours d'intervalle, traduit la reprise évolutive biologique caractérisant le CPRC. En cas de CPRC, la suppression androgénique doit être continuée.

**Tableau VII** – Médiane de survie moyenne des patients avec un CPRC en fonction des différentes présentations.

| Caractéristiques des patients                    | Estimation de la survie |
|--------------------------------------------------|-------------------------|
| Augmentation asymptomatique du PSA               |                         |
| – Absence de métastase                           | 24-27 mois              |
| – Métastases limitées                            | 16-18 mois              |
| – Métastases étendues                            | 9-12 mois               |
| Patients en échappement biologique symptomatique |                         |
| – Métastases limitées                            | 14-16 mois              |
| – Métastases étendues                            | 9-12 mois               |

**Tableau VIII** – Critères permettant de définir la résistance à la castration.

1. Testostéronémie à des taux de castration (< 0,50 ng/mL ou 1,7 nmol/L)
2. Trois augmentations du PSA à au moins 2 semaines d'intervalle, dont 2 à plus de 50 % au-dessus du nadir, avec un PSA > 2 ng/mL
3. Retrait de l'anti-androgène depuis au moins 4 semaines (6 pour le bicalutamide)
4. Progression du PSA malgré des manipulations hormonales secondaires\*
5. Progression de lésions osseuses ou des parties molles\*\*

\*Au moins, un retrait des anti-androgènes ou une deuxième manipulation hormonale est exigé pour remplir cette définition.

\*\* Progression ou apparition d'au moins deux lésions sur la scintigraphie osseuse ou progression de lésions des parties molles selon RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Pour la première fois, une immunothérapie a montré un bénéfice en termes de survie globale et vient d'être enregistrée par la FDA aux États-Unis avant une chimiothérapie par docétaxel dans les CPRC [76].

Elle fait appel à des cellules dendritiques pulsées avec certains antigènes (APC 8015 ou Provenge). Le Sipuleucel-T est composé de cellules présentatrices d'antigène (APC) chargées *ex vivo* avec un antigène recombinant PAP (phosphatase acide prostatique).

Le coût de cette thérapeutique apparaît réhibitioire.

La chimiothérapie des formes métastatiques résistantes à la castration. Le traitement de chimiothérapie par docétaxel doit être débuté immédiatement si les patients sont symptomatiques, si possible selon le schéma tous les 21 jours qui apporte un bénéfice en survie. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été individualisés : un taux de PSA > 114 ng/mL, un taux de doublement du PSA < 55 jours, et la présence de métastases viscérales.

Il n'y a pas d'indication à une chimiothérapie chez les patients hormono-résistants non métastatiques en dehors des essais thérapeutiques.

**Tableau IX** – Taux de réponse biologique, médiane de survie, et réduction des douleurs dans les essais de phase III évaluant l'efficacité clinique de la chimiothérapie chez les patients présentant un cancer de prostate métastatique hormono-résistant.

| Études                       | n (pts) | Baisse PSA > 50 % | Réduction douleurs | Survie    |
|------------------------------|---------|-------------------|--------------------|-----------|
| <b>Tax 327</b>               |         |                   |                    |           |
| Mitoxantrone                 | 337     | 32 %              | 22 %               | 16,3 mois |
| Docétaxel 75                 | 335     | 45 %              | 35 %               | 19,3 mois |
| Docétaxel hebdo              | 334     | 48 %              | 31 %               | 17,8 mois |
| <b>SWOG 99-16</b>            |         |                   |                    |           |
| Mitoxantrone                 | 338     | 27 %              | 31 %               | 15,6 mois |
| Docétaxel/EMP                | 336     | 50 %              | 35 %               | 17,5 mois |
| <b>CALGB 9182</b>            |         |                   |                    |           |
| Hydrocortisone               | 119     | 22 %              |                    | 12,3 mois |
| Mitoxantrone/HC              | 123     | 38 %              |                    | 12,6 mois |
| <b>Tannock <i>et al.</i></b> |         |                   |                    |           |
| Prednisone                   | 81      | 22 %              | 12 %               | 10 mois   |
| Mitoxantrone/Pred            | 80      | 33 %              | 29 %               | 10 mois   |

EMP = phosphate d'estramustine, HC = hydrocortisone, Pred = prednisone.

*Pour essayer d'améliorer les résultats, de nombreux essais de combinaisons avec notamment des traitements ciblés ont fait l'objet d'études de phase I-II ou sont en cours d'évaluation. Jusqu'à présent aucune association de docétaxel avec un autre cytotoxique n'a démontré son intérêt.*

Plusieurs essais de phase III avec des traitements ciblés se sont révélés négatifs :

- l'étude CALGB 90401 (1 020 patients) qui a évalué l'apport du bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF ;
- l'étude ASCENT-2 qui a évalué l'effet du calcitriol, molécule ciblant le récepteur nucléaire de la vitamine D ;
- enfin une étude VITAL qui évaluait le G-VAX®, préparation vaccinale utilisant des cellules allogéniques issues de deux lignées tumorales prostatiques transfectées par le gène du GM-CSF puis irradiées pour empêcher leur division cellulaire ultérieure.

D'autres de phase III sont en attente de résultats ou en cours :

- les études SWOG 0421 avec l'atrasentan, ou Enthuse avec le ZD4054, deux antagonistes sélectifs de l'endothéline A ;
- des études avec d'autres anti-angiogéniques comme le VEGF-Trap et le lénalidomide ;
- les études avec l'OGX-011-10, un anti-sens anti-clustérine ;
- les études avec l'ipilimumab, anticorps humanisé ciblant le récepteur CTLA-4 des cellules T.

*Après échec du docétaxel, le choix se pose entre un traitement de chimiothérapie de deuxième ligne par le cabazitaxel ou une hormonothérapie de nouvelle génération comme l'acétate d'abiratéron qui vient de montrer un bénéfice en survie versus placebo [77]. Le recrutement d'un large essai de phase III avec le MDV3100 est clos.*

## Thérapeutiques palliatives visant l'os

L'acide zolédronique est le seul biphosphonate ayant démontré son efficacité.

Le dénosumab vient d'obtenir son AMM après avoir montré sa supériorité sur le zolédronate dans une étude de phase III [78].

Une radiothérapie par strontium, samarium peut être indiquée à visée antalgique. L'alpharadin (radium-223) est en cours d'étude de phase III.

## Références

1. Salomon L, Azria D, Bastide C *et al.* membres du CCAFU (2010) Recommandations 2010. Cancer de prostate. Prog Urol 20 Suppl 4: S217-51
2. Ficarra V, Novara G, Artibani W *et al.* (2009) Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 55: 1037-63

3. Marien T, Sankin A, Lepor H (2009) Factors predicting preservation of erectile function in men undergoing open radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 181: 1817-22
4. Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM *et al.* (2008) Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 101: 833-6
5. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA (2007) Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 51: 1175-84
6. Soulie M, Beuzebec P, Cornud F. *et al.* (2007) Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations 2007 en onco-urologie. *Cancer de la prostate. Prog Urol* 17: 1157-230
7. Messing EM, Manola J, Yao J *et al.* (2006) Immediate *versus* deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 7: 472-29
8. Akakura K *et al.* Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer (2006) A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy *versus* external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 36: 789-93
9. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H (2005) Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 173: 1156-60
10. Bianco FJ JR, Scardino PT, Stephenson AJ *et al.* (2005) Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 448-53
11. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC *et al.* (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 24: 1990-6
12. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G *et al.* (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 1097-105
13. Zietman AL, Desilvio ML, Slater JD *et al.* (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 294: 1233-39
14. Roach M 3rd, Desilvio M, Lawton C *et al.* (2003) Phase III trial comparing whole-pelvic *versus* prostate-only radiotherapy and neoadjuvant *versus* adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 21: 1904-11
15. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, *et al.* (2007) Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma ? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 25: 5366- 73
16. Roach M III, Bae K, Speight J *et al.* (2008) Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 26: 585-91

17. Denham JW, Steigler A, Lamb DS *et al.* (2005) Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 6: 841-50
18. Crook J, Ludgate C, Malone S *et al.* (2004) Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 15-23
19. d'Amico AV, Manola J, Loffredo M *et al.* (2004) 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 821-7
20. d'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA *et al.* (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299: 289-95
21. Pilepich MV, Winter K, John MJ *et al.* (2001) Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1243-52
22. Kumar S, Shelley M, Harrison C *et al.* (2006) Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD006019
23. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA *et al.* (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1285-90
24. Hanks GE, Pajak TF, Porter A *et al.* (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 21: 3972-8
25. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE *et al.* (2008) Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 26: 2497-504
26. Bolla M, Collette L, Blank L *et al.* (2002) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360: 103-6
27. Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G *et al.* (2009) Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 360: 2516-27
28. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW *et al.* (2005) Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97: 798-804
29. Guzzo TJ, Levin BM, Lee R *et al.* (2008) Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology* 71: 723-7

30. Hinnen KA, Battermann JJ, Van Roermund JG *et al.* (2010) Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 1433-8
31. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW *et al.* (2010) Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76: 349-54
32. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D *et al.* (2010) Multicentric oncologic outcomes of high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 58: 559-66
33. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O *et al.* (2007) Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 51: 381-7
34. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M *et al.* (2009) Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 55: 640-7
35. Nguyen PL, d'Amico AV, Lee AK, Suh WW (2007) Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for post radiation prostate- specific antigen failure a systematic review of the literature. *Cancer* 110 : 1417-28
36. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V *et al.* (2000) Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 132: 566-77
37. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND *et al.* (2008 ) The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 102: 1531-8
38. Irani J, Salomon L, Oba R *et al.* (2010) Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotrophin releasing hormone analogues for prostate cancer: a double blind randomised trial. *Lancet Oncol* 11: 147-54
39. Smith MR, Boyce SP, Moynour E *et al.* (2006) Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 175: 136-9
40. Levine G, d'Amico A, Berger P *et al.* (2010) Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk. *Circulation* 121: 1-8
41. Iversen P (2002) Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 60 (Suppl 1): 64-71
42. McLeod DG, Iversen P, See WA *et al.* (2006) Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 97: 247-54
43. See WA, Tyrrell CJ. Casodex (2006) Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 132(Suppl 1): S7-S16
44. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED *et al.* (1998) Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 339: 1036-42

45. Calais Da Silva FE, Bono AV, Whelan P *et al.* (2009) Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 55: 1269-77
46. Studer UE, Whelan P, Albrecht W *et al.* (2006) Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent :EORTC Traila 30891. *J Clin Oncol* 24: 1868-76
47. Reid AH, Attard G, Danila DC *et al.* (2010) Significant and sustained anti-tumor activity in post-docetaxel, castration- resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 28: 1489-95
48. Danila DC, Morris MJ, De Bono JS *et al.* (2010) Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 28: 1496-501
49. Tran C, Ouk S, Clegg NJ *et al.* (2009) Development of a Second-Generation Antiandrogen for Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Science* 324: 787-90
50. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M *et al.* (1999) Hydrocortisone with or without mitoxantrone in patients with hormone refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study (9182). *J Clin Oncol* 17: 2506-13
51. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR *et al.* (1996) Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone and low dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 14: 1556-64
52. Tannock IF, De Wit R, Berry WR *et al.* (2004) TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351: 1502-12
53. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH *et al.* (2004) Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for Advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351: 1513-20
54. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G *et al.* (2007) Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 8: 994-1000
55. Eymard JC, Oudard S, Gravis G *et al.* (2010) Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE). *BJU International* 106: 974-8
56. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M *et al.* (2010) TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376: 1147-54
57. Saad F, Gleason DM, Murray R *et al.* (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96: 879-82

58. Fizazi K, Carducci A, Smith MR *et al.* (2010) A randomized phase III trial of denosumab *versus* zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. ASCO, Abstr 4507
59. d'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *et al.* (2000) Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 18: 1164-672
60. d'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ (2004) Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 351: 125-35
61. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC *et al.* (2006) Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 24: 1990-6
62. Pollack A, Zagars G, Starkschall G. *et al.* (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson Phase III randomized trial. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 53: 1097-105
63. Sathya JR, Davis IR, Julian JA *et al.* (2005) Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 23: 1192-9
64. Zietman AL, Desilvio ML, Slater JD *et al.* (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 294: 1233-9
65. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z *et al.* (2008) A. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 1028-33
66. d'Amico A, Manola J, Loffredo M *et al.* (2004) 6-month suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 292: 821-7
67. d'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA *et al.* (2008) Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 299: 289-95
68. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA *et al.* (2005) Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1285-90
69. Bolla M, Collette L, Blank L *et al.* (2003) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360: 103-8
70. Widmark A, Klepp O, Solberg A *et al.* (2009) Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 373: 301-8
71. Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G *et al.* (2009) Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer *N Engl J Med* 360: 2516-27

72. Warde PR, Mason MD, Sydes MR *et al.* (2010) Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy + radiation therapy in locally Advanced prostate cancer (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT :T94-0110 ;NCT00002633), ASCO 2010, Abstr 4504
73. Mottet N, Peneau M, Mazon J *et al.* (2010) Impact of radiotherapy combined with androgen deprivation (ADT) *versus* ADT alone for local control in clinically locally Advanced prostate cancer. ASCO 2010, Abstr 4505
74. Sher HI, Sawyers CL (2005) Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling. *J Clin Oncol* 23: 8253-61
75. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R *et al.* (2008) Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 68: 4447-54
76. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND *et al.* (2010) IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 363: 411-22
77. De Bono JS (2010) Abiraterone acetate significantly improved overall survival for patients with metastatic Advanced prostate cancer. ESMO 2010, Abs LBA 5
78. Fizazi K, Carducci A, Smith MR *et al.* (2010) A randomized phase III trial of denosumab *versus* zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. ASCO 2010, Abstr 4507

Première cause de décès par cancer de l'adulte jeune dans les années 1970, les tumeurs germinales du testicule (TGT) sont aujourd'hui guéries dans environ 90 % des cas. Une telle révolution thérapeutique a pu survenir grâce à l'introduction du cisplatine dans les protocoles de chimiothérapie, mais résulte également de l'individualisation de facteurs pronostiques qui permettent une adaptation optimale de la stratégie médico-chirurgicale en fonction du stade clinique et de la biologie de la maladie.

---

## Épidémiologie

### Incidence

Les tumeurs germinales du testicule sont rares : elles représentent moins de 2 % des cancers de l'homme, mais arrivent cependant au premier rang des tumeurs malignes diagnostiquées entre 15 et 35 ans. En France, une approximation faite à partir des données des registres départementaux existants permet d'estimer l'incidence annuelle des TGT à environ 5 pour 100 000 hommes. En Europe, l'incidence est globalement en augmentation régulière, mais des différences notables existent d'un pays à l'autre (2/100 000 hommes au Portugal, 15/100 000 hommes dans les pays scandinaves) [1]. À l'échelle mondiale, les mêmes tendances dans l'augmentation de l'incidence et les gradients géographiques sont observées (environ 5/100 000 hommes aux États-Unis, mais seulement 1 pour 100 000 hommes en Asie et en Afrique) [2].

### Facteurs de risque

L'étiologie précise des TGT demeure inconnue. La cryptorchidie est un facteur de risque classique des TGT. Cet antécédent multiplie par un facteur de 2,5 à 14 le risque de développer une TGT à l'âge adulte, mais seulement 10 % des TGT sont associées à des antécédents de cryptorchidie. L'orchidopexie, effectuée précocement, permet une meilleure surveillance du testicule cryptorchide. Une étude suédoise récente a mis en évidence un risque relatif de TGT inférieur pour les garçons chez lesquels l'orchidopexie avait été réalisée avant l'âge de 13 ans [3]. Une fréquence plus élevée de TGT a également été rapportée chez les hommes infertiles

[4] et chez les patients présentant une trisomie 21 [5, 6]. Enfin, il existe quelques rares cas rapportés de TGT familiales, représentant environ 1 % de l'ensemble des tumeurs [7].

## Diagnostic

Tout nodule testiculaire doit être considéré comme un cancer jusqu'à preuve histologique du contraire et impose une exploration chirurgicale. L'élévation concomitante des marqueurs tumoraux sériques (MTS) spécifiques – mais non pathognomoniques – que sont l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et/ou l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) conforte la suspicion de tumeur germinale. L'abord chirurgical pour réaliser une orchidectomie doit être inguinal avec isolement premier et clampage du cordon, puis dissection de la bourse.

Les tumeurs germinales comprennent classiquement les séminomes purs (environ 50 % des TGT) et les tumeurs germinales non séminomateuses [8]. Le carcinome *in situ*, ou néoplasie germinale intratubulaire indifférenciée, est le pré-curseur de toutes les tumeurs germinales invasives, à l'exception du séminome spermatocytaire. Les séminomes purs surviennent le plus souvent entre 35 et 50 ans et sont, dans la majorité des cas, confinés au testicule et aux ganglions lombo-aortiques. Les tumeurs germinales non séminomateuses touchent des malades plus jeunes (20 à 35 ans). Plusieurs types histologiques sont regroupés dans ce cadre et peuvent être retrouvés, isolés ou associés, au sein d'une même tumeur (tableau I). La diffusion métastatique, lymphophile et hématogène, est volontiers rapide.

**Tableau I** – Classification anatomopathologique des tumeurs germinales du testicule.

Les différents constituants sont énumérés :

- Néoplasie germinale intratubulaire (carcinome *in situ*)
- Séminome
- Séminome spermatocytaire
- Carcinome embryonnaire
- Tumeur vitelline (tumeur du sinus endodermique)
- Tératome mature
- Tératome immature
- Choriocarcinome

Le diagnostic final est exprimé de manière synthétique :

- Séminome pur
- Tumeur germinale non séminomateuse
  - pure (un seul constituant)
  - mixte

## Éléments décisionnels de la stratégie thérapeutique

Au décours de l'orchidectomie, premier geste diagnostique et thérapeutique, la prise en charge des patients est dictée par les éléments de décision essentiels que sont le type histologique, l'extension de la maladie, les facteurs prédictifs de dissémination micro-métastatique pour les tumeurs localisées et les facteurs pronostiques de survie pour les formes métastatiques.

### Bilan d'extension

L'extension de la maladie est déterminée par les résultats de la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et des dosages des MTS, AFP, hCG et lactico-déshydrogénases (LDH). La réalisation d'une tomodensitométrie cérébrale n'est recommandée qu'en cas de métastases pulmonaires ou viscérales. D'autres explorations, comme la scintigraphie osseuse, ne sont demandées qu'en présence de symptômes d'appel. L'imagerie par TEP n'a pas d'indication validée dans le bilan d'extension des TGT.

Le stade I correspond à une tumeur localisée au testicule, sans extension métastatique décelable radiologiquement ou biologiquement. En particulier, l'absence de normalisation des MTS au décours de l'orchidectomie traduit l'existence d'une dissémination de la maladie hors du testicule, même si les explorations radiologiques sont normales. Le temps nécessaire pour juger de la normalisation des MTS doit tenir compte de leur demi-vie (en pratique, environ 7 jours pour l'AFP et 3 pour l'hCG). Les autres stades d'extension sont le reflet de l'histoire naturelle de la maladie vers les ganglions lombo-aortiques puis les organes sus-diaphragmatiques et/ou le foie (tableau II).

**Tableau II** – Classification clinique des tumeurs germinales du testicule.

Stade I : Tumeur localisée au testicule

- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne normale
- Tomodensitométrie thoracique normale
- Marqueurs tumoraux sériques normaux ou normalisés après l'orchidectomie

Stade II : Métastases ganglionnaires lombo-aortiques exclusives

- IIA : adénopathies de moins de 2 cm
- IIB : adénopathies de taille comprise entre 2 et 5 cm
- IIC : adénopathies de plus de 5 cm

Stade III : Toute autre extension métastatique

### Facteurs prédictifs de dissémination micrométastatique des formes localisées

Pour les séminomes, les deux facteurs anatomopathologiques associés à un risque de dissémination micrométastatique sont la taille tumorale supérieure à 4 cm et l'existence d'une infiltration tumorale du *rete testis*. La pertinence de ces facteurs est modeste, puisque les risques de dissémination sont respectivement estimés à 10 %, 15 % et 30 % en fonction de la présence d'aucun, d'un seul ou de deux facteurs [9].

Pour les tumeurs non séminomateuses, le principal facteur anatomopathologique associé au risque de dissémination est la présence d'embolies tumorales intravasculaires, qui confère aux patients qui le présentent un risque micrométastatique d'environ 50 % [10].

### Classification pronostique internationale des formes métastatiques

Dans les formes métastatiques, les modalités de traitement sont déterminées en fonction des facteurs pronostiques de survie définis dans une classification internationale (tableau III). Deux variables ont une influence pronostique indépendante sur la survie des patients : l'existence de métastases viscérales extrapulmonaires (foie, os, cerveau, séreuses) pour toutes les tumeurs germinales dans leur ensemble, et l'importance de l'élévation des marqueurs tumoraux sériques (AFP, hCG, LDH) pour les tumeurs non séminomateuses [11].

**Tableau III** – Classification pronostique internationale des tumeurs germinales du testicule.

| Tumeurs séminomateuses pures                       | Tumeurs non séminomateuses                         |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Bon pronostic</b>                               |                                                    |
| Absence de métastases viscérales extrapulmonaires  | Absence de métastases viscérales extrapulmonaires  |
|                                                    | et AFP < 1 000 ng/mL                               |
|                                                    | et hCG < 5 000 UI/L                                |
|                                                    | et LDH < 1,5 × N                                   |
| Survie à 5 ans : 86 %                              | Survie à 5 ans : 92 %                              |
| <b>Pronostic intermédiaire</b>                     |                                                    |
| Présence de métastases viscérales extrapulmonaires | Absence de métastases viscérales extrapulmonaires  |
|                                                    | et $1\,000 \leq \text{AFP} \leq 10\,000$ ng/mL     |
|                                                    | ou $5\,000 \leq \text{hCG} \leq 50\,000$ UI/L      |
|                                                    | ou $1,5 \leq \text{LDH} \leq 10 \times \text{N}$   |
| Survie à 5 ans : 72%                               | Survie à 5 ans : 80 %                              |
| <b>Mauvais pronostic</b>                           |                                                    |
| Pas de patient dans ce groupe                      | Présence de métastases viscérales extrapulmonaires |
|                                                    | ou AFP > 10 000 ng/mL                              |
|                                                    | ou hCG > 50 000 UI/L                               |
|                                                    | ou LDH > 10 × N                                    |
|                                                    | Survie à 5 ans : 48 %                              |

## Traitement

### Séminomes purs (fig. 1)

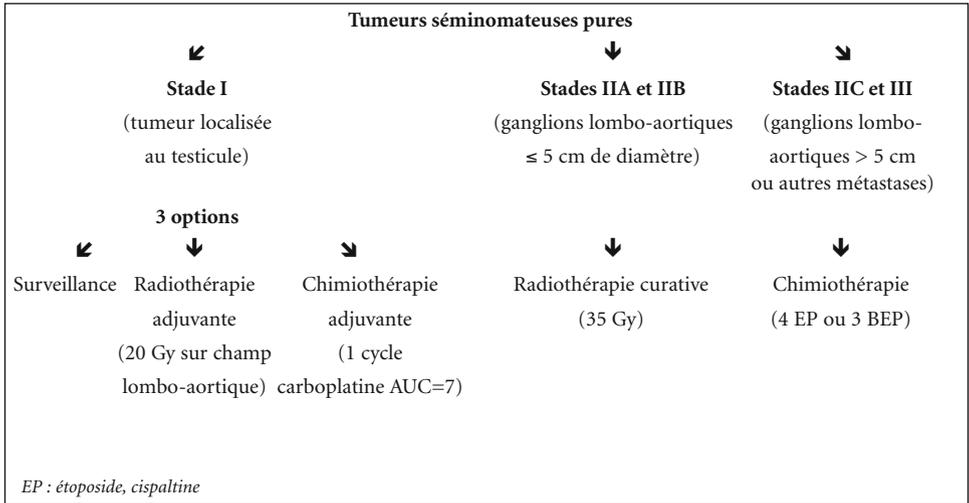


Fig. 1 – Principes de traitement des séminomes purs du testicule.

### Stades I

Trois attitudes sont possibles au décours de l'orchidectomie : une surveillance, une radiothérapie adjuvante ou une chimiothérapie adjuvante. La surveillance repose habituellement sur un scanner thoraco-abdomino-pelvien réalisé au moins tous les six mois durant les cinq premières années puis tous les ans jusqu'à dix ans [12]. La radiothérapie adjuvante est centrée sur les aires ganglionnaires lombo-aortiques et éventuellement iliaques homolatérales [13]. La dose recommandée est de 20 Gy [14]. La chimiothérapie comporte un cycle unique de carboplatine (AUC = 7). Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvantes délivrées selon ces modalités dans un essai randomisé avec un recul médian de six ans [15]. Quelle que soit l'attitude retenue, les taux de guérison à long terme sont compris entre 99 % et 100 %. La décision définitive doit être prise avec le patient en tenant compte de son souhait, des modalités pratiques de chaque attitude, de l'appréciation de l'adhérence à une attitude de surveillance, des effets secondaires attendus des traitements adjuvants à court et moyen terme, et du risque de dissémination micrométastatique estimé à partir des données anatomopathologiques.

### Stades IIA et IIB

La radiothérapie demeure le traitement de référence. Elle est délivrée à la dose de 35 Gy sur les aires ganglionnaires lombo-aortiques tumorales et permet d'obtenir des taux de guérison compris entre 95 % et 100 % [16, 17]. Des publications récentes suggèrent l'obtention de résultats équivalents avec la chimiothérapie, dont les modalités optimales restent néanmoins à déterminer [18].

### Stades IIC et III

La chimiothérapie est le traitement de référence et comporte quatre cycles d'une association d'étoposide et de cisplatine ou trois cycles d'une association de bléomycine, étoposide et cisplatine (respectivement protocoles EP et BEP, tableau IV). À l'issue de la chimiothérapie, une imagerie par TEP doit être réalisée lorsque la taille des masses résiduelles est supérieure à 3 cm. Une exérèse chirurgicale est nécessaire pour les lésions résiduelles hyperfixantes. Les masses résiduelles de moins de 3 cm doivent être simplement surveillées [19]. Les taux de guérison attendus sont de l'ordre de 80 à 95 % [20].

### Tumeurs germinales non séminomateuses (fig. 2)

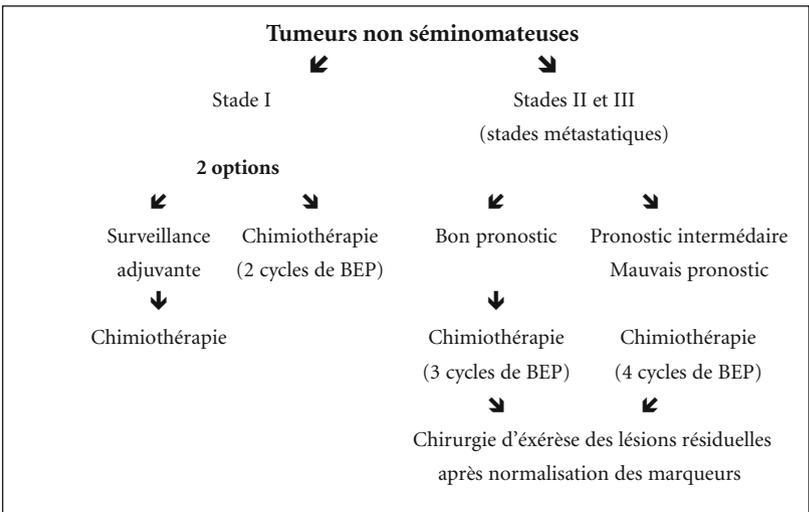


Fig. 2 – Principes de traitement des tumeurs non séminomateuses du testicule.

### Stades I

Trois options thérapeutiques peuvent être en théorie envisagées : un curage ganglionnaire lombo-aortique, une surveillance ou une chimiothérapie adjuvante [21].

Le curage ganglionnaire lombo-aortique de stadification doit être réalisé selon une topographie unilatérale, homolatérale à la lésion testiculaire. Des métastases infracliniques sont globalement mises en évidence chez environ 30 % des patients et chez environ 50 % des patients lorsque des embolus tumoraux intravasculaires sont présents au sein de la tumeur primitive [22]. Ce geste peut être curatif à lui seul (et ne nécessite donc pas de chimiothérapie complémentaire) lorsque l'atteinte métastatique concerne moins de six ganglions et que ceux-ci ont une taille inférieure à 2 cm et ne présentent pas de rupture capsulaire. Une évolutivité métastatique est observée dans le suivi chez environ 10 % des patients ayant un curage ganglionnaire négatif. La morbidité est limitée à un risque peu élevé, inférieur à 10 %, d'éjaculation rétrograde lorsque le geste est réalisé au sein d'équipes expérimentées.

La surveillance rapprochée, clinique, biologique et radiologique doit être rigoureuse. Elle implique un dosage mensuel des marqueurs tumoraux sériques ainsi qu'un scanner thoraco-abdomino-pelvien trimestriel durant la première année de suivi puis un contrôle biologique tous les deux mois et radiologique tous les quatre mois la deuxième année. Une évolutivité métastatique lors de la surveillance est observée chez environ 30 % des patients [23]. Il est alors nécessaire de délivrer une chimiothérapie des formes métastatiques de bon pronostic (3 cycles de BEP).

La chimiothérapie adjuvante comporte classiquement deux cycles de BEP [23]. Des résultats récents suggèrent qu'un seul cycle pourrait être suffisant [24, 25].

Ces trois attitudes partagent des taux de guérison équivalents, de l'ordre de 90 à 100 % [23]. Les indications sont dictées par les embolus tumoraux intravasculaires. En l'absence d'embolus, les risques d'évolutivité métastatique sont faibles (10 %), de sorte qu'une surveillance peut être raisonnablement proposée. En présence d'embolus vasculaires, une chimiothérapie adjuvante est souvent délivrée. Les indications du curage ganglionnaire sont actuellement très limitées en pratique quotidienne. Comme dans les tumeurs séminomateuses, la décision finale doit être prise avec le patient, en fonction de ses préférences, et guidée par les modalités pratiques et les effets secondaires de chaque traitement.

### **Stades métastatiques**

La chimiothérapie première selon le protocole BEP est le traitement de référence [23, 26, 27]. Dans les formes de bon pronostic, trois cycles sont suffisants. Dans les formes de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic, quatre cycles sont nécessaires. Quelle que soit la forme pronostique, le but premier de la chimiothérapie est de normaliser les marqueurs tumoraux sériques. Il faut ensuite envisager l'exérèse chirurgicale de toutes les masses tumorales résiduelles afin de les soumettre à un examen anatomopathologique. Si les résultats histologiques mettent en évidence de la nécrose, de la fibrose, ou des lésions de tératome mature ou immature, aucun traitement complémentaire n'est nécessaire. S'il persiste des résidus tumoraux actifs, une chimiothérapie complémentaire est souvent administrée [28]. Les taux de guérison sont de l'ordre de 80 à 90 % dans les formes de bon pronostic et de pronostic intermédiaire, et de 50 % à 60 % pour les patients de mauvais pronostic.

### Traitements de rattrapage

Pour les patients qui ne sont pas mis en rémission complète ou qui rechutent après le traitement de première ligne, un traitement de rattrapage s'impose. Les chimiothérapies de référence dans ce contexte sont basées sur l'ifosfamide et le cisplatine (tableau IV). Les rémissions complètes à long terme sont observées chez environ la moitié et le quart des patients présentant respectivement un séminome pur et une tumeur non séminomateuse [29-30]. Il n'y a aucune place pour une chimiothérapie intensive unique avec support hématopoïétique dans la prise en charge standard de ces patients [31]. L'apport d'une chimiothérapie intensive séquentielle est en cours d'évaluation chez les patients réfractaires d'emblée au cisplatine ou progressant au-delà de deux lignes de chimiothérapie conventionnelle [32].

**Tableau IV** – Protocoles de chimiothérapie des tumeurs germinales.

|                                                            |                            |                                   |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Protocole BEP</b>                                       |                            |                                   |
| Bléomycine                                                 | 30 mg/j dose totale        | J1, J8, J15                       |
| Étoposide                                                  | 100 mg/m <sup>2</sup> /j   | J1 à J5                           |
| Cisplatine                                                 | 20 mg/m <sup>2</sup> /j    | J1 à J5                           |
| <i>Chaque premier jour de cycle est espacé de 21 jours</i> |                            |                                   |
| <b>Protocole EP</b>                                        |                            |                                   |
| Étoposide                                                  | 100 mg/m <sup>2</sup> /j   | J1 à J5                           |
| Cisplatine                                                 | 20 mg/m <sup>2</sup> /j    | J1 à J5                           |
| <i>Chaque premier jour de cycle est espacé de 21 jours</i> |                            |                                   |
| <b>Protocole VeIP</b>                                      |                            |                                   |
| Vinblastine                                                | 0,11 mg/kg/j               | J1 et J2                          |
| Ifosfamide                                                 | 1200 mg/m <sup>2</sup> /j  | J1 à J5                           |
| Cisplatine                                                 | 20 mg/m <sup>2</sup> /j    | J1 à J5                           |
| Avec support de G-CSF                                      |                            |                                   |
| <i>Chaque premier jour de cycle est espacé de 21 jours</i> |                            |                                   |
| <b>Protocole TIP</b>                                       |                            |                                   |
| Paclitaxel                                                 | 250 mg/m <sup>2</sup>      | J1 sur 24 h en perfusion continue |
| Ifosfamide                                                 | 1 500 mg/m <sup>2</sup> /j | J2 à J5                           |
| Cisplatine                                                 | 25 mg/m <sup>2</sup> /j    | J2 à J5                           |
| Avec support de G-CSF                                      |                            |                                   |
| <i>Chaque premier jour de cycle est espacé de 21 jours</i> |                            |                                   |

---

## Le suivi à long terme

### Rechutes tardives

Pour les tumeurs non séminomateuses, la très grande majorité des rechutes surviennent dans les deux premières années qui suivent la fin du traitement. Les rechutes tardives, après ce cap des deux ans, ne concernent que 2 à 5 % des patients. Elles sont beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie, de sorte que la stratégie de prise en charge doit reposer sur la chirurgie chaque fois que possible [33]. Les séminomes purs justifient d'une surveillance plus prolongée en raison de la survenue de rechutes plus éloignées (au-delà de cinq ans) du traitement initial.

### Tumeurs germinales controlatérales

Deux à 5 % des patients ayant présenté une TGT développeront une tumeur germinale controlatérale. Ces deuxième tumeurs sont en général d'excellent pronostic, dans la mesure où le diagnostic s'effectue le plus souvent à un stade localisé de la maladie. La surveillance est essentiellement clinique [34]. L'intérêt d'une échographie annuelle du testicule controlatéral dans le but de diagnostiquer une deuxième tumeur avant les signes cliniques, et donc d'envisager une chirurgie partielle du testicule, reste débattu.

### Complications des traitements

À moyen et long terme, les complications des traitements concernent principalement la toxicité gonadique, la toxicité cardiovasculaire et le risque de deuxième tumeur non germinale, solide ou leucémique. Leur fréquence de survenue est directement liée aux nombres de cycles de chimiothérapie et aux traitements complémentaires qui ont été nécessaires pour obtenir la guérison.

Deux facteurs principaux influencent les capacités de récupération de la spermatogenèse après chimiothérapie : le nombre total de cures administrées et la qualité de la spermatogenèse avant tout traitement [35, 36]. Les probabilités de récupération après chimiothérapie sont globalement estimées à environ 75 % en l'absence d'anomalies initiales importantes, et seulement 45 % en présence d'altérations majeures de la spermatogenèse. Cet impact potentiel de la chimiothérapie impose de proposer systématiquement à tout patient une conservation de sperme avant l'orchidectomie. Concernant la descendance des patients traités, les études réalisées paraissent mettre en évidence d'une part une augmentation significative d'accouchements prématurés dans cette population, d'autre part l'absence de risque malformatif pour les grossesses menées à terme.

Les hommes ayant été traités pour une TGT sont à risque accru de développer un syndrome métabolique au cours de leur suivi [37]. Les risques d'accidents cardiovasculaires paraissent augmentés, principalement chez les patients fumeurs et ayant reçu une irradiation médiastinale [38].

Les risques de deuxième tumeur non germinale, solide ou leucémique ont été analysés dans plusieurs études rétrospectives. Les conclusions sont en faveur d'une augmentation de leur incidence vis-à-vis des populations témoins, avec risque relatif compris entre 1,5 et 2,5 [39]. Ce risque est en tout état de cause faible, et ne saurait bien entendu remettre en question le bénéfice thérapeutique majeur apporté par les traitements.

---

## Conclusion

Les forts taux de guérison obtenus dans les TGT soulignent la responsabilité du clinicien dans la prise en charge quotidienne des patients. Les objectifs apparaissent clairement différents selon les formes pronostiques : ne pas sur-traiter les patients de bon pronostic afin de minimiser les séquelles pour l'avenir, et ne pas sous-traiter les formes de mauvais pronostic, pour lesquelles l'objectif demeure avant tout la guérison. Une rigueur soutenue s'impose : rigueur dans la prise en compte des facteurs pronostiques, rigueur dans le respect des modalités des protocoles thérapeutiques, rigueur enfin dans l'application des mesures de prévention vis-à-vis des toxicités potentielles des traitements, tout écart à ces règles risquant de compromettre les chances de guérison ou de majorer les complications.

## Références

1. Huyghe E, Plante P, Thonneau PF (2007) Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol* 51: 621-8
2. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P (2003) Nichols CR. Increased incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 170: 5-11
3. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A *et al.* (2007) Age and surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 356: 1835-41
4. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M *et al.* (2009) Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med* 169: 351-6
5. Satgé D, Sascó AJ, Curé H *et al.* (1997) An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome. *Cancer* 80: 929-35
6. Patja K, Pukkala E, Sund R *et al.* (2006) Cancer incidence in persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. *Int J Cancer* 118: 1769-72
7. Dieckmann KP, Pichlmeier U (1997) The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer* 80: 1954-60
8. Camparo P, Molinié V, Sibony M (2006) Histologie des tumeurs germinales du testicule de l'adulte. In: Camparo P, Vieillefond A, Molinié V, Sibony M (eds) *Pathologie du testicule et des organes génitaux externes masculins*. Elsevier SAS Paris, p. 91
9. Warde P, Specht L, Horwich A *et al.* (2002) Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 20: 4448-52

10. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC *et al.* (2003) Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 21: 4092-99
11. International germ cell consensus classification (1997) A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15: 594-603
12. Martin JM, Panzarella T, Zwahlen DR *et al.* (2007) Evidence-based guidelines for following stage I seminoma. *Cancer* 109: 2248-56
13. Fossa SD, Horwich A, Russell JM *et al.* (1999) Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 17: 1146-54
14. Jones WG, Fossa SD, Mead GM *et al.* (2005) Randomized trial of 30 *versus* 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council trial TE18, European Organization for the Research and Treatment of Cancer 30942 (ISRCTN 18525328). *J Clin Oncol* 23: 1200-8
15. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM (2005) Radiotherapy *versus* single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 366: 293-300
16. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T *et al.* (1998) Management of stage II seminoma. *J Clin Oncol* 16: 290-4
17. Classen J, Schmidberger H, Meisner C *et al.* (2003) Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 21: 1101-6
18. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J *et al.* (2008) Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 26: 5416-21
19. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C *et al.* (2004) 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 22: 1034-1039
20. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ *et al.* (2003) Advanced seminoma – Treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single institution experience in 145 patients. *Cancer* 98: 745-52
21. Culine S (2004) Prise en charge des tumeurs germinales non séminomateuses de stade I après orchidectomie. *Prog Urol* 14 : 1112-8
22. Albers P, Siener R, Kliesch S *et al.* (2003) Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 21: 1505-12
23. de Wit R, Fizazi K (2006) Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 24: 5482-92
24. Albers P, Siener R, Krege S *et al.* (2008) Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of cli-

- nical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26: 2966-72
25. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G *et al.* (2009) Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 27: 2122-8
  26. Culine S, Kramar A, Biron P, Droz JP (1996) Chemotherapy in adult germ cell tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 22 : 229-63
  27. Culine S, Kerbrat P, Kramar A *et al.* (2007) Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 18: 917-24
  28. Fizazi K, Culine S, Kramar A *et al.* (2004) Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy. Results from an international study group. *J Clin Oncol* 19: 2647-57
  29. Vuky J, Tickoo SK, Sheinfeld J *et al.* (2002) Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma. *J Clin Oncol* 20: 297-301
  30. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A *et al.* (2005) Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 23: 6549-55
  31. Pico JL, Rosti G, Kramar A *et al.* (2005) A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 16: 1152-9
  32. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J *et al.* (2000) Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 18: 1173-80
  33. Sharp DS, Carver BS, Eggener SE *et al.* (2008) Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 26: 5524-9
  34. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ *et al.* (2005) Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29515 US men. *J Natl Cancer Inst* 97: 1056-66
  35. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D *et al.* (2003) Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 44: 322-8
  36. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O *et al.* (2005) Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 97: 1580-8
  37. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD *et al.* (2007) Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 18: 241-8
  38. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R *et al.* (2006) Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 24: 467-75
  39. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ *et al.* (2005) Second cancers among 40576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 97: 1354-65

---

## Épidémiologie

### Incidence et mortalité

Le cancer du rein (CR) représente dans les pays occidentaux environ 3 % des cancers de l'adulte. Dans le monde, le nombre de nouveaux CR est estimé à 189 000 par an. Son incidence est estimée aux États-Unis par l'American Cancer Society à 51 590 nouveaux cas en 2007 avec un sex-ratio en faveur des hommes (31 990 hommes pour 19 600 femmes). Le nombre de décès par cancer rénal y est évalué à 12 890 par an [1]. En France, il représente le 8<sup>e</sup> cancer pour l'incidence et le 12<sup>e</sup> pour la mortalité. En 2005, 8 000 nouveaux cancers du rein ont été diagnostiqués, et près de 4 000 décès étaient directement liés [2]. La part de cette localisation dans l'ensemble des cancers a légèrement augmenté entre 1980 et 2005 dans toutes les régions chez les hommes passant, en moyenne, de 2,6 % à 3,1 % des cas. Cette part est stable chez les femmes, passant de 1,6 % à 1,9 % au cours de cette période. Le sex-ratio est de 2 hommes pour 1 femme, et l'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et de 70 ans chez la femme. Le pic d'incidence est observé vers 70 ans. La forme la plus fréquente est sporadique, mais quelques formes héréditaires ont été identifiées à ce jour. Tous stades confondus, la survie est de 50 % à 10 ans. Mais un tiers des patients présentent des métastases d'emblée au diagnostic avec une médiane de survie plus sombre.

---

### Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de CR ont été identifiés, et en particulier le tabagisme avec un taux d'incidence multiplié par deux chez le fumeur. Les autres facteurs favorisants sont l'obésité, l'insuffisance rénale chronique ou l'hémodialyse prolongée sur dysplasie polykystique acquise, l'hypertension artérielle, ou certains toxiques professionnels (cadmium, solvants, industries du cuir et de l'amiante...) [3, 4]. D'autres situations particulières plus rares exposent à la survenue d'un CR : la transplantation rénale et certaines anomalies génétiques (maladie de von Hippel-Lindau, syndrome de Birt-Hogg-Dube...). Ces prédispositions héréditaires représentent environ 2 à 3 % des CR [5], et quatre gènes majeurs ont été identifiés (VHL, MET, FH et BHD) [6-8]. La compréhension de leurs rôles physiopathologiques respectifs a permis le développement de nouvelles thérapies notamment anti-angiogéniques ciblant les protéines de la voie du gène VHL en

particulier [9]. La mutation du gène suppresseur de tumeur VHL, localisé en 3p25-26, est responsable de la maladie de von Hippel-Lindau [10] qui conduit chez plus de 50 % des cas à des CR à cellules claires souvent bilatéraux ou multiples, mais aussi à des hémangioblastomes cérébraux, des kystes rénaux et pancréatiques, et des phéochromocytomes [11-12]. La forme familiale héréditaire de CR à cellules claires se caractérise par une translocation impliquant le chromosome 3, et en particulier de type t(3 ;8)(p14 ;q24) [13]. Il s'agit d'une affection rare mais prédisposant à des cancers bilatéraux et multiples. Dans les formes sporadiques, une mutation de ce bras court du chromosome 3 est souvent retrouvée conduisant à une perte du gène VHL [9, 14]. Le CR papillaire héréditaire est lui peu fréquent mais lié à des mutations activatrices du proto-oncogène MET, localisé en 7q31 [15]. Enfin le syndrome de Birt-Hogg-Dube est une génodermatose prédisposant au CR, à des lésions bénignes du visage, des kystes pulmonaires et des pneumothorax spontanés [16]. Les tumeurs rénales sont alors le plus souvent chromophobes, parfois à cellules claires ou plus rarement papillaires. Une mutation du gène suppresseur de tumeur BHD, localisé en 17p11, est responsable de ce syndrome [17].

---

## Diagnostic et bilan d'extension

### Présentation clinique

Dans plus de 60 % des cas, la découverte d'une tumeur rénale est fortuite, notamment lors d'un examen échographique ou tomodensitométrique prescrit pour des troubles non liés à la tumeur rénale. Ces tumeurs asymptomatiques sont le plus souvent de petite taille, de bas stade et de bas grade. Dans les autres cas, les signes cliniques conduisant au diagnostic sont le plus souvent l'hématurie, la douleur lombaire ou une masse abdominale palpable [18]. D'autres symptômes peuvent être présents : varicocèle, fièvre, altération de l'état général, anémie ou sueurs nocturnes. Dans un cas sur dix, le diagnostic de métastase d'origine rénale conduit à la découverte de la tumeur primitive. Les sites métastatiques les plus fréquents sont : le poumon, les ganglions, l'os, le foie et le cerveau. Enfin certains syndromes paranéoplasiques sont parfois présents au diagnostic voire le font évoquer : la polyglobulie par sécrétion d'érythropoïétine [19], l'hypercalcémie par production d'une PTH-like [20], l'hypertension artérielle par sécrétion élevée de rénine, la cholestase anictérique réversible après néphrectomie (syndrome de Stauffer).

### Examens complémentaires et bilan d'extension

Lors de la découverte d'une tumeur rénale, trois examens d'imagerie sont fréquemment réalisés : l'échographie, le scanner et la résonance magnétique nucléaire (IRM). Ils ont un double intérêt de caractérisation et de diagnostic différentiel, ainsi que de stadification. L'échographie est souvent le premier examen effectué, en particulier au cours des découvertes fortuites. Le scanner abdomino-pelvien, plus accessible que l'IRM, est actuellement l'examen de référence et per-

met de réaliser un bilan d'extension locorégionale (taille, envahissement de la veine rénale ou de la veine cave inférieure, stade N, envahissement des organes de voisinage, métastases hépatiques ou surrenaliennes, rein controlatéral) [21]. Sa sensibilité de l'ordre de 90 % conduit à la détection de tumeurs de 1 cm, mais reste limitée pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire. Les nouveaux scanners multibarrettes hélicoïdaux permettent de compléter le bilan d'extension à la recherche de métastases pulmonaires sans augmenter le coût ou la durée d'examen de façon importante [22]. Parfois utile, l'IRM apporte des précisions sur la différenciation tissulaire, l'envahissement des veines rénale et cave inférieure, ainsi que sur l'infiltration ganglionnaire [23]. Son intérêt est notable dans les petites tumeurs de moins de 3 cm, et les lésions kystiques ou peu vascularisées. L'urographie intraveineuse, historiquement examen de référence, a été supplantée par les autres imageries, en particulier l'uro-scanner effectué en fin d'examen tomodensitométrique.

Le bilan d'extension sera complété en cas de signes cliniques d'appel par une scintigraphie osseuse ou un scanner cérébral. Sur le plan biologique, un bilan minimal est requis évaluant les fonctions rénale et hépatique, l'hémogramme, la calcémie et les LDH en cas de métastases. La tomographie par émission de positons (TEP-scan) s'est en revanche avérée décevante. Jadvar *et al.* ont montré une sensibilité modeste de cet examen chez des patients avec métastases connues. Ils concluaient qu'un hypermétabolisme est suspect d'être métastatique mais que, à l'inverse, l'absence de fixation n'exclut pas ce diagnostic [24].

---

## Anatomopathologie

Le diagnostic positif de CR est bien sûr histologique, qu'il soit réalisé sur biopsie percutanée ou sur pièce de néphrectomie. La classification OMS 2004 décrit plus de 30 sous-types histologiques de tumeurs du rein. Le tissu histologique le plus souvent concerné par les cancers développés aux dépens du rein est l'épithélium tubulaire proximal [25]. Les autres tumeurs primitives sont rares (lymphomes, sarcomes, carcinomes urothéliaux du bassinet, néphroblastomes) et sortent du cadre de ce chapitre. Différents types histologiques à point de départ épithélial peuvent être rencontrés, le plus fréquent étant le carcinome à cellules claires (80 %), suivi des carcinomes papillaires de type 1 et 2 (10 %), des carcinomes chromophobes (5 %), sarcomatoïdes, ou des tubes collecteurs (ou tumeurs de Bellini) plus rares. Certains CR à composante mixte sont décrits : cellules claires et papillaires, ou cellules claires à composante sarcomatoïde...

Le système de grading nucléaire de Fuhrman, fondé sur la morphologie nucléaire et nucléolaire, permet d'affiner le diagnostic et de participer au pronostic anatomoclinique [26]. Il est utilisé pour les CR à cellules claires, papillaires, chromophobes et sarcomatoïdes. Il comporte quatre grades, de I à IV, le grade IV étant celui de plus haute malignité. Le grade retenu pour l'ensemble de la tumeur est celui le plus élevé et non celui le plus représenté.

## Classification anatomoclinique

Historiquement, la première classification utilisée était celle de Robson, décrite en 1969 [27]. Actuellement, celle communément admise est la classification TNM de l'UICC (2002) [28] (tableau I).

**Tableau I** – Classification TNM.

|                                     |                                                                                                                |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tumeur primitive</b>             |                                                                                                                |
| Tx                                  | Tumeur non déterminée                                                                                          |
| T0                                  | Aucune preuve de tumeur primitive                                                                              |
| T1                                  | Tumeur $\leq 7$ cm dans le plus grand diamètre, limitée au rein                                                |
| T1a                                 | Tumeur limitée au rein $\leq 4$ cm de grand axe                                                                |
| T1b                                 | Tumeur limitée au rein $> 4$ cm de grand axe, mais $\leq 7$ cm                                                 |
| T2                                  | Tumeur $> 7$ cm dans le plus grand diamètre, limitée au rein                                                   |
| T3                                  | Tumeur infiltrant les vaisseaux, ou la surrénale, ou les tissus avoisinants, sans dépasser le fascia de Gérota |
| T3a                                 | Tumeur infiltrant la surrénale, ou les tissus périrénaux, sans dépasser le fascia de Gérota                    |
| T3b                                 | Tumeur infiltrant les veines rénales ou la veine cave en sous-diaphragmatique                                  |
| T3c                                 | Tumeur infiltrant la veine cave en sus-diaphragmatique                                                         |
| T4                                  | Tumeur dépassant le fascia de Gérota                                                                           |
| <b>Statut ganglionnaire (*, **)</b> |                                                                                                                |
| Nx                                  | Statut ganglionnaire local non précisé                                                                         |
| N0                                  | Pas de métastase ganglionnaire                                                                                 |
| N1                                  | Métastase dans un seul ganglion                                                                                |
| N2                                  | Métastases dans plusieurs ganglions                                                                            |
| <b>Métastases</b>                   |                                                                                                                |
| Mx                                  | Statut métastatique non précisé                                                                                |
| M0                                  | Absence de métastase à distance                                                                                |
| M1                                  | Métastase(s) à distance                                                                                        |

\* La latéralité n'influence pas le statut ganglionnaire ; \*\* 8 ganglions prélevés nécessaires pour déterminer le statut ganglionnaire.

## Facteurs pronostiques dans les formes localisées et métastatiques

Il est utile de disposer de facteurs et de systèmes pronostiques fiables afin d'informer les patients, de leur proposer une surveillance fondée sur des bases rationnelles et de leur offrir des traitements ou des essais thérapeutiques adaptés à leur risque.

## Facteurs pronostiques usuels

On distingue les critères pronostiques anatomiques, histologiques, cliniques, biologiques et moléculaires. Les facteurs anatomiques comprennent la taille tumorale, l'invasion veineuse, le franchissement capsulaire, la dissémination ganglionnaire ou métastatique à distance. L'ensemble de ces critères est pris en compte par la classification TNM. Sur le plan histologique, le grade de Fuhrman et le sous-type histologique sont les deux facteurs les plus largement acceptés [26, 29]. D'autres facteurs peuvent avoir un impact sur le pronostic mais leur place est mal définie : présence de contingent sarcomatoïde, invasion microvasculaire, et nécrose tumorale. L'état de performance (ECOG ou selon l'index de Karnofsky) est le facteur clinique pronostique le plus important. Sur le plan biologique et moléculaire, certains critères sont reconnus de façon consensuelle (hémoglobine, calcémie corrigée, LDH), et d'autres candidats sont en cours d'étude ou de validation (CaIX, VEGF, HIF...) [30].

## Formes localisées

La classification TNM et le grade de Fuhrman ont un rôle prédominant en tant que systèmes pronostiques dans le CR localisé. Le stade est le facteur pronostique indépendant le plus puissant pour la survie. En cas de stade I, elle est de 75 % à 5 ans, 20 % pour les stades III et 3 % pour les stades IV. Chez les patients opérés de tumeurs de bas grade (I et II), la survie à 5 ans est de 70 %, mais de 50 % en cas de haut grade (III et IV). Cependant ces systèmes sont souvent pris en défaut, et certains ont développé d'autres classifications : nomogramme de Kattan [31], système UICC [32] et SSIGN [33]. Ils intègrent d'autres facteurs tels que l'état de performance ECOG ou le sous-type histologique.

## Formes métastatiques

Les différents modèles pronostiques validés dans cette situation sont principalement des systèmes prédictifs de réponse à l'immunothérapie, tel que celui de Motzer qui est le plus communément utilisé. Il définit trois groupes et intègre cinq facteurs : l'index de Karnofsky, le délai entre la néphrectomie et la décision de traitement systémique, les taux d'hémoglobine, de LDH et de calcémie [34]. Un autre modèle a prouvé son utilité, celui du Groupe français d'immunothérapie qui décrit également trois groupes pronostiques. Il prend en compte le taux de polynucléaires neutrophiles, l'intervalle libre entre le diagnostic et la survenue des métastases, la présence de métastases hépatiques et le nombre de sites métastatiques [35]. À l'ère des thérapies anti-angiogéniques, même si l'étude de Heng rapporte que les facteurs pronostiques principaux peuvent s'appliquer aux différents traitements, aucun modèle n'a été jusqu'à présent développé spécifiquement pour ces nouveaux traitements. Des travaux sont en cours et modifieront peut-être à l'avenir les classifications actuelles.

## Traitement

### Formes localisées : la chirurgie

Le traitement de référence du CR localisé est actuellement la chirurgie [27]. La néphrectomie radicale élargie dans sa définition princeps nécessite la dissection et la ligature première des vaisseaux rénaux, et emporte en bloc le fascia de Gérota et son contenu (rein, surrénale, graisse périrénale, et lymphatiques du hile). En cas de thrombus néoplasique de la veine cave inférieure, son exérèse est nécessaire accompagnée d'une résection partielle de la veine si un envahissement tumoral de la paroi vasculaire est constaté. Le bilan préopératoire doit être le plus complet possible pour anticiper le geste chirurgical. Le curage ganglionnaire régional a essentiellement un rôle de stadification et pronostique. Il n'est pas recommandé en pratique. Son possible bénéfice thérapeutique n'est aujourd'hui pas démontré par un essai randomisé [36].

Au cours des dernières années, le concept de néphrectomie partielle (NP) s'est développé dans le but de réaliser une chirurgie conservatrice. Historiquement, elle était limitée aux situations où une néphrectomie radicale aurait rendu le patient anéphrique [37]. Le nombre croissant de découvertes fortuites de petites tumeurs et les progrès des techniques chirurgicales ont conduit à l'essor de la néphrectomie partielle élective (sur rein controlatéral sain). Parallèlement, la NP de nécessité a démontré son efficacité oncologique avec des survies spécifiques de 80 % à 5 ans et 70 % à 10 ans [38]. Mais surtout les survies spécifiques observées après NP électives objectivaient des résultats remarquables (95 à 100 % à 10 ans) [37]. Même si le débat reste ouvert sur la taille des tumeurs éligibles pour une NP, le seuil le plus communément admis est celui de 4 cm. En cas de tumeur  $\leq$  à 4 cm, la chirurgie conservatrice est recommandée pour les tumeurs polaires, corticales, exophytiques ou intraparenchymateuses. La présence d'une marge de parenchyme sain péri-tumorale est indispensable mais peut n'être que de quelques millimètres. Devant une tumeur > 4 cm, et sauf cas exceptionnel de rein unique, la néphrectomie élargie est recommandée. Devant une tumeur entre 4 et 7 cm (T1b), on ne réalisera aujourd'hui une néphrectomie radicale que lorsque la NP est jugée techniquement impossible. En effet, des données s'accumulent suggérant qu'à tumeur égale la néphrectomie radicale du fait de ses effets délétères sur la fonction rénale entraîne une perte de survie non liée au cancer.

Deux voies d'abord chirurgicales sont possibles pour ces néphrectomies : voie ouverte ou laparoscopie. Le choix de la technique est fonction des équipes, de leur expérience et des caractéristiques de la tumeur opérée. Cependant la voie laparoscopique pour les néphrectomies radicales des tumeurs T1 et T2 tend à devenir le standard quand une NP n'est pas possible. Les NP laparoscopiques sont possibles mais nécessitent une équipe expérimentée du fait des contraintes de durée d'ischémie, des difficultés techniques et d'une potentielle morbidité urologique accrue comparée à la voie ouverte en début d'expérience. Parallèlement à la NP se sont développés des traitements dits mini-invasifs ou ablatifs tels que la radiofréquence ou la cryothérapie [39, 40]. L'objectif est de parvenir au traitement curatif de petites tumeurs en diminuant les risques et la morbidité liés à la NP. La voie d'abord permettant leur utilisation est percutanée ou laparoscopique. Leurs indications

sont globalement consensuelles : patients âgés avec une contre-indication à l'anesthésie générale, patients pour lesquels la préservation de la fonction rénale est importante, tumeurs de moins de 3 cm, tumeur sur rein unique difficilement accessible à la chirurgie conservatrice [41].

Il n'y a pas actuellement d'indication à un traitement adjuvant dans le CR localisé, que ce soit par chimiothérapie, immunothérapie ou hormonothérapie [42]. Il en est de même pour la radiothérapie dont l'intérêt n'est pas démontré [43]. Cependant depuis le développement des thérapies dites ciblées, et devant leur efficacité dans les formes métastatiques, des essais thérapeutiques sont en cours. Ils évaluent l'effet du sunitinib ou du sorafénib par rapport à un placebo après néphrectomie. Les résultats ne sont pas attendus avant plusieurs années.

### Formes métastatiques

Un tiers des patients est diagnostiqué au stade d'emblée métastatique, et 30 % des patients présentant une forme localisée initiale développeront des métastases après la néphrectomie [44, 45]. Les armes thérapeutiques disponibles étaient, jusqu'en 2006, limitées puisque le CR est réputé hormono- et chimiorésistant. Les taux de réponse obtenus avec la majorité des cytotoxiques sont inférieurs à 10 % dans la plupart des études publiées [46, 47]. Jusqu'à récemment, le traitement standard reposait sur l'immunothérapie, basée sur l'utilisation de deux cytokines : l'interleukine-2 (IL-2) et l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

### La chirurgie

Deux types de geste chirurgical peuvent être considérés dans les CR métastatiques (CRM): la chirurgie de la tumeur primitive, et celle des métastases. La néphrectomie peut avoir un rôle de contrôle symptomatique, en particulier en cas de douleurs ou d'hématurie. Par ailleurs, il a été décrit quelques rares régressions spontanées de métastases après résection du cancer primitif [48]. Mais l'intérêt de la néphrectomie première a surtout été démontré à l'ère de l'immunothérapie dans deux études. Le bénéfice en survie était supérieur chez les patients d'emblée métastatiques ayant eu une néphrectomie avant le traitement par IFN- $\alpha$  [49, 50]. Depuis l'avènement des anti-angiogéniques, le bénéfice de cette chirurgie est remis en question, et des essais randomisés sont en cours afin de l'évaluer. Toutefois, dans l'attente des résultats de ces études, il paraît raisonnable de continuer de sélectionner des patients paucimétastatiques, à bon statut de performance, ou présentant des symptômes d'origine rénale.

La chirurgie des métastases uniques ou résécables doit également rester une option prioritaire soit d'emblée, soit après réponse thérapeutique partielle [51]. En effet ce traitement conduit à des survies prolongées en cas de résection complète [52, 53]. Enfin, dans certaines situations palliatives, des gestes chirurgicaux doivent être envisagés devant des métastases menaçantes, telles que cérébrales ou vertébrales avec compression médullaire.

### **L'immunothérapie**

Historiquement traitement de référence, l'IFN- $\alpha$ , en première ligne, conduit à des taux de réponse globale de 10 à 15 %, dont 2 à 5 % de réponses complètes (RC). La survie globale a été prolongée de 3 à 7 mois dans des essais de phase III randomisés contre placebo [54, 55]. L'IL2 en sous-cutané (SC) associée à l'IFN- $\alpha$  a permis d'obtenir des résultats proches, en dehors de taux de RC légèrement supérieurs de 3 à 8 %. Cependant la durée médiane de ces RC était prolongée, de 12 à 19 mois [56, 57]. Plus récemment, chez les patients de bon pronostic, l'association IFN- $\alpha$  et IL2 SC n'a pas montré d'impact sur la survie, mais a augmenté les taux de réponse, au prix d'une moins bonne tolérance [58]. Enfin l'administration intraveineuse de l'IL2 a été abandonnée en raison d'une toxicité majeure, sans gain suffisant en termes de réponse ou de survie. Pour les patients de pronostic intermédiaire traités par médroxyprogestérone, IFN- $\alpha$ , IL2 ou l'association, aucune différence de survie n'a été mise en évidence [59]. Peu de patients vont donc bénéficier d'un tel traitement et il semble devoir être réservé à quelques patients de bon pronostic, très sélectionnés. Malgré la prise en charge médicochirurgicale, la survie globale restait limitée à 8-10 mois [60], et le taux de survie à 5 ans inférieur à 10 % [61]. Devant ces résultats décevants, des alternatives thérapeutiques ont été recherchées. La meilleure connaissance des mécanismes moléculaires physiopathologiques du CR a notamment orienté vers les traitements ciblant la néoangiogenèse tumorale.

### **Les thérapies ciblées : cibles moléculaires d'intérêt**

Le cancer du rein est réputé être une tumeur hypervascularisée, démontrant l'existence d'une angiogenèse importante en son sein. Une mutation du gène VHL, événement précoce, a été retrouvée dans 60 à 80 % des formes sporadiques [62, 63]. En l'absence de cette mutation, la protéine pVHL interagit avec l'hypoxia-inducible factor (HIF-1) et forme un complexe multiprotéique (VEC) [64]. Dans des conditions de normoxie, HIF-1 est exprimé en faible quantité, hydroxylé, et sa sous-unité  $\alpha$  se fixe sur le VEC, conduisant à sa dégradation. En hypoxie, HIF-1 $\alpha$  n'est plus dégradée, s'accumule et se lie à la sous-unité  $\beta$ . Le complexe HIF-1 formé initie alors la transcription de gènes codant pour plusieurs facteurs de croissance : *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), ou *Transforming Growth Factor  $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ). Après sa liaison au VEGF-R, le VEGF va induire la migration de cellules endothéliales et leur prolifération. L'absence de pVHL conduit de la même façon à l'accumulation de HIF-1 $\alpha$ , et à la surexpression de ces mêmes facteurs de croissance, puis à l'angiogenèse [65].

Outre celle du VEGF-R, d'autres voies participent à la néoangiogenèse, à la prolifération, la migration, l'adhésion et la survie cellulaire. Parmi ces cascades, la voie PI3kinase/AKT a un rôle majeur. La protéine mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), impliquée dans la survie cellulaire et sa division, y a été identifiée comme une cible thérapeutique. Elle induit également une surexpression de HIF-1 [66] et, par son intermédiaire, des facteurs de l'angiogenèse. Plusieurs mécanismes peuvent influencer son activité, en particulier PI3K qui agit après avoir été activée par des facteurs de croissance ou inhibée par le gène PTEN, un

gène suppresseur de tumeur fréquemment muté et dérégulé dans le CR métastatique [67]. Trois protéines, VEGF, VEGF-R et mTOR, qui interviennent dans l'angiogénèse, la prolifération cellulaire ou l'apoptose, sont inhibées par les différentes thérapies utilisées dans le CR avancé.

### Les thérapies ciblées : résultats thérapeutiques

Cinq molécules sont actuellement disponibles pour la prise en charge des CRM : sunitinib, bevacizumab, temsirolimus, sorafénib et évérolimus. Sept essais de phase III ont permis d'évaluer ces différentes molécules en première ou deuxième lignes voire suivantes (tableau II). Le sunitinib a montré un bénéfice en première ligne par rapport à l'IFN- $\alpha$  en doublant la survie sans progression (SSP), passée de 5 à 11 mois [68], et le taux de réponses objectives était de 31 %. La survie globale n'était pas augmentée (26,4 mois contre 21,8 mois) mais la majorité des patients recevant l'immunothérapie ont pu bénéficier d'un crossover lors de la progression tumorale [69]. L'analyse par sous-groupes montrait un bénéfice pour les patients de pronostics favorable, intermédiaire ou défavorable. Le sunitinib est actuellement un standard dans le CRM en première ligne. Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé recombinant dont la cible est le VEGF, est historique-

**Tableau II** – Résultats des essais de phase III des thérapies ciblées dans le CRM.

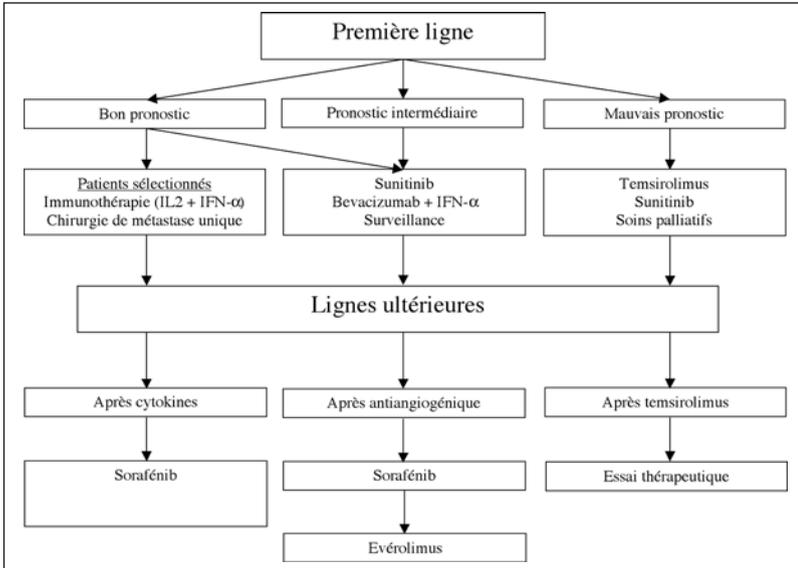
| Agents                                              | Ligne                   | Nombre de patients | Taux de réponse objective (%) | Survie sans progression (mois) | Références |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------|
| Sunitinib<br><i>versus</i><br>IFN                   | 1                       | 451                | 31                            | 11                             | [68]       |
| Bevacizumab + IFN<br><i>versus</i><br>Placebo + IFN | 1                       | 327                | 31                            | 10,2                           | [71, 73]   |
| Bevacizumab + IFN<br><i>versus</i><br>Placebo + IFN | 1                       | 369                | 25,5                          | 8,5                            | [72, 74]   |
| IFN<br><i>versus</i><br>Temsiroliimus               | 1                       | 363                | 13,1                          | 5,2                            |            |
| IFN<br><i>versus</i><br>+ Temsirolimus              | 1                       | 207                | 7                             | 3,1                            | [75]       |
| Sorafénib<br><i>versus</i><br>Placebo               | $\geq 2$<br>après<br>CK | 451                | 10                            | 5,5                            | [76, 77]   |
| Évérolimus<br><i>versus</i><br>Placebo              | 2                       | 272                | 1                             | 4                              | [79]       |
| Pazopanib<br><i>versus</i><br>Placebo               | 1 et 2                  | 138                | 0                             | 1,9                            |            |
|                                                     |                         | 290                | 30                            | 9,2                            |            |
|                                                     |                         | 145                | 3                             | 4,2                            | [80]       |

CRM : cancer du rein métastatique, IFN : interféron- $\alpha$ , CK : cytokine.

ment la première thérapie ciblée à avoir montré un intérêt dans le CRM [70]. Associé à l'IFN- $\alpha$  en première ligne, il permet une augmentation de la SSP qui passe de 5,4 à 10,2 mois en comparaison à l'IFN- $\alpha$  en monothérapie [71]. Le taux de réponse est également majoré à 31 % dans le bras combiné. Un essai nord-américain a confirmé ces résultats en première ligne [72]. Dans ces deux études, la survie globale n'était pas prolongée, mais de nombreux patients ont bénéficié d'un crossover ou de traitements lors de la progression [73, 74]. L'association bevacizumab plus IFN- $\alpha$  est devenue une option thérapeutique en première ligne, cependant l'intérêt réel de la cytokine sur le bénéfice apporté par la combinaison est en question pour certains, même si aucun résultat en monothérapie n'est disponible. Le temsirolimus, inhibiteur de la sérine/thréonine kinase de la protéine mTOR, a montré un bénéfice en survie globale et sans progression en première ligne chez des patients présentant au moins 3 des 6 critères de mauvais pronostic (altération de l'état général, hypercalcémie, anémie, intervalle libre entre néphrectomie et apparition des métastases < 12 mois, plus de deux sites métastatiques, LDH élevées) par rapport à l'IFN- $\alpha$  [75]. La survie globale passait de 7,3 à 10,9 mois. Le temsirolimus est indiqué en première intention pour ces patients de pronostic défavorable. En deuxième ligne après immunothérapie, le sorafénib conduit à une augmentation de SSP par rapport au placebo (2,8 vs 5,5 mois), mais sans répercussion significative sur la survie globale (15,2 vs 17,8 mois) [76, 77]. Il possède actuellement une AMM en seconde intention après échec d'une cytokine. Les résultats d'un essai de phase II suggèrent que le sorafénib n'est pas supérieur à l'IFN- $\alpha$  en première ligne puisque les SSP étaient proches de 5,7 et 5,6 mois [78]. Enfin, l'évérolimus, inhibiteur oral de la protéine mTOR, trouve son indication après échec du sunitinib et/ou du sorafénib [79]. Son administration augmente la SSP de 1,9 à 4 mois par rapport au placebo. La survie globale n'était pas majorée, mais un crossover était possible en cas de progression sous placebo. Une AMM a été accordée en 2009 en deuxième ligne après échec des antiangiogéniques oraux. D'autres médicaments sont en cours de développement et feront probablement partie de l'arsenal thérapeutique dans les prochaines années. Le pazopanib notamment a fait l'objet d'une étude de phase III contre placebo en première ligne ou après immunothérapie. La SSP était augmentée par cet anti-angiogénique oral [80].

### **Cancer du rein métastatique : un algorithme décisionnel**

Sauf situations particulières telles qu'une métastase unique qui orientent de façon prioritaire vers la chirurgie, la prise en charge reposera sur un traitement systémique (fig. 1). Le choix thérapeutique peut s'appuyer sur la classification pronostique proposée par Motzer *et al.* [34]. Dans l'étude pivot du temsirolimus, un sixième facteur péjoratif était considéré : plus de deux sites métastatiques. Quelques patients présentent une lente évolutivité asymptomatique, et une surveillance est une option préservant la qualité de vie. En première ligne, pour ceux de pronostic favorable ou intermédiaire, deux possibilités thérapeutiques sont envisageables : le sunitinib ou l'association bevacizumab plus IFN- $\alpha$ . Ils améliorent les taux de réponse et la SSP, ainsi que la qualité de vie pour le sunitinib. Pour quelques jeunes patients de bon pronostic en excellent état général ne présentant que des métastases pulmonaires, l'immunothérapie à base l'IL2 à haute dose peut



**Fig. 1** - Algorithme décisionnel des traitements médicaux des cancers du rein métastatiques.

apporter une survie prolongée. Pour les formes de pronostic défavorable, le temsirolimus est indiqué et augmente la survie globale. Chez certains de ces patients, la mise en place d'un traitement spécifique apparaît déraisonnable et des soins palliatifs seuls seront alors proposés.

Après échec d'un ou deux anti-angiogéniques oraux, les patients peuvent être éligibles à l'évérolimus compte tenu de l'augmentation de SSP. En deuxième intention après immunothérapie, le sorafénib augmente la SSP et la qualité de vie. Des études de phase II ont également montré l'utilité du sunitinib ou du bévacizumab dans cette situation en cas de contre-indication au sorafénib. Aucune étude n'a inclut que des patients traités en troisième ligne, l'impact d'un tel traitement n'est donc pas connu. Enfin, aucun essai n'a évalué l'efficacité d'un traitement après échec du temsirolimus.

## Conclusion

L'incidence du cancer du rein augmente régulièrement en France et sa mortalité est globalement stable.

Les cancers du rein sont représentés en majorité par le cancer à cellules claires (80 %), suivis des carcinomes papillaires (10 %) et chromophobes (5 %). Deux éléments sont des facteurs pronostiques indépendants : le stade TNM et le grade de Fuhrman.

Des classifications pronostiques sont validées pour les cancers localisés (score UISS, nomogramme de Kattan...) et métastatiques (modèle de Motzer) afin de déterminer les risques de rechute ou de décès.

Dans les formes localisées, la chirurgie par néphrectomie, totale ou partielle, reste le traitement standard. Des thérapies mini-invasives, cryothérapie et radiofréquence, sont en cours de développement.

Dans les formes métastatiques, les dernières années ont vu se transformer le pronostic grâce à de nouvelles thérapies ciblant les voies du VEGF-R et de mTOR (sunitinib, sorafénib, bevacizumab, temsirolimus, évérolimus). L'évolution rapide et permanente de ces traitements nécessite de se référer régulièrement aux recommandations et avis des experts quant au choix des agents.

## Références

1. American Cancer Society (2007) American Cancer Society. Statistics for 2007. Accessed November, 2007
2. Hill C, Doyon F (2008) La fréquence des cancers en France en 2005 : évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer. *Bull Cancer* 95: 5-10
3. Ross RK, Paganini-Hill A, Landolph J *et al.* (1989) Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 49: 1045-8
4. Matson MA, Cohen EP (1990) Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence and renal cancers. *Medicine, Baltimore* 69: 217-26
5. Cohen HT, McGovern FJ (2005) Renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 353: 2477-90
6. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D *et al.* (2002) Familial adult renal neoplasia. *J Med Genet* 39: 1-5
7. Zbar B, Klausner R, Linehan WM (2003) Studying cancer families to identify kidney cancer genes. *Annu Rev Med* 54: 217-33
8. Pavlovich CP, Schmidt LS (2004) Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 4: 381-93
9. Rini BI, Small EJ (2005) Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 1028-43
10. Castellanos RD, Aron BS, Evans AT (1974) Renal adenocarcinoma in children: incidence, therapy and prognosis. *J Urol* 111: 534-7
11. Maher ER, Kaelin WG Jr (1997) Von-Hippel-Lindau disease. *Medicine* 76: 381-91
12. Lonser RR, Glenn G, Walther McC *et al.* (2003) Von-Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059-67
13. LaForgia S, Lasota J, Latif S *et al.* (1993) Detailed genetic and physical map of the 3p chromosome region surrounding the familial renal cell carcinoma chromosome translocation, t(3,8)(p14.2;q24.1). *Cancer Res* 53: 3118-24
14. Schraml P, Struckmann K, Hatz F *et al.* (2002) VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 196: 186-93
15. Schmidt L, Duh FM, Chen F *et al.* (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 16: 68-73

16. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ (1977) Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 113: 1674-7
17. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR *et al.* (2002) Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2: 157-64
18. Ritchie AWS, Chisholm GD (1983) The natural history of renal carcinoma. *Semin Oncol* 10: 390-400
19. Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P *et al.* (1990) Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood* 75: 577-82
20. Lein RF, Strewler GJ, Leung SC, Nissenson RA (1987) Parathyroid hormone-like adenylate cyclase-stimulating activity from a human carcinoma is associated with bone-resorbing activity. *Endocrinology* 120: 504-11
21. Rouvière O, Brunereau L, Lyonnel D, Rouleau P (2002) Staging and follow-up of renal cell carcinoma. *J Radiol* 83: 805-22, discussion 823-24
22. Catalano C, Fraioli F, Laghi A *et al.* (2003) High-resolution multidetector CT in the preoperative evaluation of patients with renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 180: 1271-7
23. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R *et al.* (2005) Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int* 96: 291-5
24. Jadvar H, Kherbache HM, Pinski JK, Conti PS (2003) Diagnostic role of [F-18]-FDG positron emission tomography in restaging renal cell carcinoma. *Clin Nephrol* 60: 395-400
25. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L *et al.* (2009) 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol* 16: 432-43
26. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6: 655-63
27. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W (1969) The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 101: 297-301
28. Sobin LH, Wittekind Ch (2002) UICC/TNM classification of malignant tumours, 6th edition. J. Wiley, New-York
29. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N *et al.* (2005) Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 23: 2763-71
30. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT *et al.* (2005) Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 173: 1853-62
31. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ *et al.* (2001) A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 166: 63-7
32. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder *et al.* (2002) Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20: 4559-66
33. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C *et al.* (2006) External validation of the Mayo Clinic Stage, size, grade and necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 175: 1235-9

34. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH *et al.* (2004) Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22: 454-63
35. Négrier S, Escudier B, Gomez F *et al.* (2002) Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol* 13: 1460-8
36. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F *et al.* (2003) Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 169: 2076-83
37. Licht MR, Novick AC (1993) Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma. *J Urol* 149: 1-7
38. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC (2000) Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 163: 442-5
39. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS *et al.* (2005) Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: part 1, Indications, results, and role in patient management over a 6-year period and ablation of 100 tumors. *AJR Am J Roentgenol* 185: 64-71
40. Hegarty NJ, Gill IS, Desai MM *et al.* (2006) Probe-ablative nephron-sparing surgery: cryoablation *versus* radiofrequency ablation. *Urology* 68 (1 Suppl): 7-13
41. Mejean A, Correas JM, Thiounn N *et al.* (2006) Conservative treatment of kidney cancer by cryoablation and radiofrequency. *Prog Urol* 16: 101-4
42. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M *et al.* (2001) Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 19: 425-31
43. Kjaer M, Frederksen PL, Engelholm SA (1987) Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 13: 665-72
44. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM (1996) Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 335: 865-75
45. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun AS (2003) Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North AM* 30: 843-52
46. Amato RJ (2000) Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 27: 177-86
47. Figlin RA (1999) Renal cell carcinoma : management of advanced disease. *J Urol* 161: 381-6
48. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA *et al.* (1977) The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 117: 272-5
49. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H *et al.* (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 358: 966-70
50. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA *et al.* (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 345: 1655-9

51. Sella A, Swanson DA, Ro JY *et al.* (1993) Surgery following response to interferon-alpha-based therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 149: 19-22
52. Tolia BM, Whitmore WF (1975) Solitary metastasis from cell carcinoma. *J Urol* 114: 836-8
53. O'Dea MJ, Zincke H, Utz DC, Bernatz PE (1978) The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *J Urol* 120: 540-2
54. Fossa SD (2000) Interferon in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 27: 187-93
55. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators (1999) Interferon- $\alpha$  and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 14-7
56. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J *et al.* (2000) Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 1928-35
57. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U *et al.* (2004) Interleukin-2 and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22: 1188-94
58. Négrier S, Pérol D, Ravaud A *et al.* (2008) Randomized study of intravenous *versus* subcutaneous interleukin-2, and IFN $\alpha$  in patients with good prognosis metastatic renal cancer. *Clin Cancer Res* 14: 5907-12
59. Négrier S, Pérol D, Ravaud A *et al.* (2007) Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 110: 2468-77
60. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH *et al.* (2004) Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 22: 454-63
61. Chow WH, Devesa SS, Warren JL *et al.* (1999) Rising incidence of renal cell cancer in United States. *JAMA* 281: 1628-31
62. Rini BI, Small EJ (2005) Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 1028-43
63. Schraml P, Struckmann K, Hatz F *et al.* (2002) VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 196: 186-93
64. Kamura T, Sato S, Iwai K *et al.* (2000) Activation of HIF1 $\alpha$  ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 10430-5
65. Bardos JI, Ashcroft M (2004) Hypoxia-inducible factor-1 and oncogenic signalling. *Bioessays* 26: 262-9
66. Hudson CC, Liu M, Chiang GG *et al.* (2002) Regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 22: 7004-14
67. Mita MM, Mita A, Rowinsky EK (2003) The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biol Ther* 2(4 suppl 1): S169-77

68. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2007) Sunitinib *versus* interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 115-24
69. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P *et al.* (2008) Overall survival with sunitinib *versus* interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 15S: 5024
70. Yang JC, Haworth L, Sherry RM *et al.* (2003) A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349: 427-34
71. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P *et al.* (2007) Bevacizumab plus interferon-alpha-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 370: 2103-11
72. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE *et al.* (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 26: 5422-8
73. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S *et al.* (2009) Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab + interferon- $\alpha$ 2a in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 15S: 5020
74. Rini BI, Halabi S, Rosenberg J *et al.* (2009) Bevacizumab plus interferon-alpha *versus* interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206. *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 15S: LBA5019
75. Hudes G, Carducci M, Tomczak P *et al.* (2007) Temsirolimus, interferon-alfa or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271-81
76. Escudier B, Eisen T, Stadler WM *et al.* (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 125-34
77. Escudier B, Eisen T, Stadler C *et al.* (2009) Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* (abstract) 18S: 5023
78. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE *et al.* (2009) Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib *versus* interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27: 1280-9
79. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S *et al.* (2008) RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372: 449-56
80. Sternberg CN, Szczylik C, Lee E *et al.* (2009) A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naïve and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* (abstract) 15S: 5021

Les tumeurs urothéliales sont des tumeurs fréquentes qui se développent aux dépens de l'arbre urinaire. Elles siègent le plus souvent dans la vessie mais elles peuvent aussi avoir comme origine le haut appareil urinaire (uretères et bassinot rénal) ou l'urètre. Leur prise en charge repose sur une collaboration médico-chirurgicale.

---

## Épidémiologie

### Épidémiologie descriptive

Les tumeurs de vessie sont assez fréquentes. Elles sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes. On estime à 82 000 les nouveaux cas de cancer de vessie chez les hommes en Europe en 2006, ce qui correspond à 6,6 % des cancers. Chez les femmes, ce chiffre n'est que de 21 600, soit 2 % des cancers. On estime que 27 000 hommes et 9 400 femmes sont morts de cancers de la vessie en 2006, en Europe [1]. Le taux de mortalité est en diminution en Europe depuis le début des années 1990 : entre 1992 et 2002, il a diminué de 16 % chez les hommes (de 7 pour 100 000 à 6 pour 100 000) et de 12 % chez les femmes (de 1,5 pour 100 000 à 1,3 pour 100 000). Cette diminution de la mortalité n'est pas survenue de manière uniforme en Europe : par exemple, en Pologne, les taux ont augmenté. Aux États-Unis, les taux de mortalité ont également diminué [1]. En France, l'incidence des cancers de vessie en 2005 est estimée à 14,6 pour 100 000 chez les hommes et de 2,1 pour 100 000 chez les femmes. L'âge médian de survenue est 68 ans. Les taux de mortalité sont de 5,6 et de 1,1 pour 100 000 respectivement chez les hommes et les femmes [2]. Les tumeurs du haut appareil urinaire représentent une incidence de moins de 10 % de celles des tumeurs de vessie, néanmoins on découvre une tumeur des voies urinaires associée à une tumeur de vessie dans près de 10 % des cas. Les tumeurs de l'urètre sont extrêmement rares et sont de très mauvais pronostic.

### Facteurs de risque

Le facteur de risque principal est le tabagisme avec une augmentation du risque de 2 à 4 fois chez les fumeurs [3]. Trente à 50 % des tumeurs de vessie sont dues au tabac. L'arrêt de la consommation s'accompagne d'une diminution du risque. Un des autres facteurs de risque est l'exposition professionnelle à des carcinogène-

nes (notamment les amines aromatiques). Les autres facteurs de risque reconnus sont les infections urinaires chroniques, les infections à *Schistosoma haematobium* et des causes iatrogènes (radiothérapie pelvienne, cyclophosphamide) [3]. Par opposition aux tumeurs de vessie où il n'est pas observé de prédisposition génétique, les tumeurs urothéliales du haut appareil peuvent entrer dans le cadre d'une prédisposition au cancer du côlon de type HNPCC (syndrome de Lynch).

## Anatomie pathologique

La vessie est constituée, comme le haut appareil, de plusieurs couches. L'urothélium repose sur une membrane basale et une lamina propria constituée de tissu conjonctif, de structures nerveuses et vasculaires. Elle est entourée d'une couche musculuse (muscularis propria ou détrusor). On rencontre ensuite la graisse pérvésicale. La vessie est un organe extrapéritonéal : le péritoine recouvre la partie haute de la face supérieure. Les voies excrétrices sont sous-péritonéales. Les tumeurs invasives sont des tumeurs qui envahissent la muscularis propria. On parle de tumeurs superficielles quand le muscle n'est pas atteint (c'est une convention de langage car inexact pour la définition d'un cancer). Il faut donc impérativement avoir du muscle sur la résection endo-urétrale de vessie pour pouvoir classer la tumeur. Parmi les tumeurs superficielles, le carcinome *in situ* (CIS) peut être associé à d'autres aspects de tumeur superficielle, à une tumeur infiltrante, enfin être isolé (conduisant en l'absence de traitement à une tumeur infiltrante). Le CIS vient toujours compliquer les indications thérapeutiques.

La plupart des tumeurs de vessie sont des tumeurs urothéliales, développées à partir des cellules transitionnelles (carcinome paramalpighien), avec de nombreuses variantes histologiques (tableau I) [2]. Elles sont composées de nids cohésifs et invasifs de cellules avec un cytoplasme amphophile et de grands noyaux hyperchromatiques. Les mitoses sont nombreuses et souvent anormales. Le stroma est le siège d'une réaction desmoplastique et d'une infiltration lymphocytaire.

**Tableau I** – Tumeurs urothéliales (classification OMS 2004).

### Tumeurs urothéliales infiltrantes

- Avec différenciation épidermoïde
- Avec différenciation glandulaire
- Avec différenciation trophoblastique
- À type de nid « *nested variant* »
- Microkystique
- Micropapillaire
- Lymphoepithélioma-like
- Lymphoma-like
- Plasmocytoïde
- À cellules géantes
- À cellules lipidiques
- Sarcomatoïde (+/- éléments hétérologues)
- Indifférenciées
- Avec réaction stromale anormale

Parmi les variantes histologiques des tumeurs urothéliales [4], les formes avec une différenciation épidermoïde sont les plus fréquentes, puis celle avec une différenciation glandulaire. Les tumeurs avec une composante de petites cellules, quelle que soit son extension, sont de mauvais pronostic. Parmi les formes plus rares, on peut noter les formes micropapillaires et les formes *nested*. Les formes micropapillaires ressemblent au carcinome séreux de l'ovaire. La présence d'un composant micropapillaire étendu ou modéré est associée à un risque d'atteinte métastatique au diagnostic. De même, les formes *nested* sont associées à un mauvais pronostic, même si parfois elles sont trompeuses et peuvent prendre une apparence bénigne.

D'autres types de tumeurs peuvent se développer dans la vessie, elles sont plus rares que les tumeurs urothéliales (tableau II) [4]. Il peut s'agir de tumeurs épithéliales (carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes), de tumeurs mésenchymateuses (angiosarcome, léiomyosarcome, etc.), de lymphomes, de tumeurs neuroendocrines, etc.

**Tableau II** – Autres types de tumeur de vessie (classification OMS 2004).

**Tumeurs épidermoïdes**

Carcinome épidermoïde

Carcinome verruqueux

Papillome épidermoïde

**Tumeurs glandulaires**

Adénocarcinomes

– De type intestinal

– Mucineux

– En bague à chatons

– À cellules claires

Adénomes vilieux

**Tumeurs neuroendocrines**

– Carcinome à petites cellules

– Carcinoïde

– Paragangliome (phéochromocytome)

**Tumeurs mélaniques**

**Tumeurs mésenchymateuses**

Rhabdomyosarcome

Léiomyosarcome

Angiosarcome

Ostéosarcome

MFH

Léiomyome

Hémangiome

Autres

**Tumeurs du système hématopoïétique et lymphoïde**

Lymphome

Plasmocytome

**Autres**

Comme dans d'autres types tumoraux, la classification TNM sert de base aux décisions thérapeutiques. Le tableau III récapitule la classification TNM des tumeurs de vessie et le tableau IV celles des tumeurs du haut appareil [3]. Soixante-dix pour cent des tumeurs de vessie sont superficielles, dont 30 % deviennent infiltrantes et 10 % s'accompagnent d'évolution métastatique. Trente pour cent des tumeurs de vessie sont infiltrantes dont 50 % deviennent métastatiques.

**Tableau III** – Classification TNM des tumeurs de vessie (OMS 2004).

**Tumeur primitive**

Tx : tumeur ne pouvant être classée

T0 : absence de tumeur primitive

Ta : tumeur ou carcinome papillaire non infiltrant

Tis : carcinome *in situ* (lésion plane)

T1 : tumeur envahissant le chorion sous-muqueux

T2 : tumeur envahissant le muscle :

– T2a : tumeur envahissant la partie superficielle du détrusor

– T2b : tumeur envahissant la partie profonde du détrusor

T3 : tumeur envahissant le tissu périvésical

– T3a : microscopiquement

– T3b : macroscopiquement

T4 : tumeur envahissant une structure adjacente :

– T4a : prostate, utérus ou vagin

– T4b : paroi pelvienne ou abdominale

**Ganglions régionaux**

Nx : ganglions régionaux ne pouvant être évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase ganglionnaire unique de  $\leq 2$  cm

N2 : métastase ganglionnaire unique de  $> 2$  cm et  $\leq 5$  cm ou multiples ganglions  $\leq 5$  cm

N3 : ganglion(s)  $> 5$  cm

**Métastases**

Mx : métastases non évaluées

M0 : pas de métastase à distance

M1 : métastase(s) à distance

**Diagnostic**

Les symptômes de découverte sont en général des troubles mictionnels (pollakiurie, dysurie, brûlures mictionnelles, parfois cystite) mais surtout une hématurie macroscopique avec éventuellement caillottage [5]. On peut observer une simple hématurie microscopique avec des troubles mictionnels. De toute façon ces symptômes conduisent à explorer l'arbre urinaire car les tumeurs du rein ou des voies

**Tableau IV** – Classification TNM des tumeurs du haut appareil (OMS 2004).**Tumeur primitive**

Tx : tumeur ne pouvant être classée

T0 : absence de tumeur primitive

Ta : tumeur ou carcinome papillaire non infiltrant

Tis : carcinome *in situ*

T1 : tumeur envahissant le chorion

T2 : tumeur envahissant la musculature:

T3 :

– *bassinets et calices* : tumeur dépassant la musculature (graisse péripyélique ou parenchyme rénal) ;– *uretères* : tumeur envahissant au-delà de la musculature (graisse péri-urétérale).

T4 : tumeur envahissant organes adjacents ou la graisse péri-rénale à travers le rein

**Ganglions régionaux**

Nx : ganglions régionaux ne pouvant être évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase ganglionnaire unique de  $\leq 2$  cmN2 : métastase ganglionnaire unique de  $> 2$  cm et  $\leq 5$  cm ou multiples ganglions  $\leq 5$  cmN3 : ganglion(s)  $> 5$  cm**Métastases**

Mx : métastases non évaluées

M0 : pas de métastase à distance

M1 : métastase(s) à distance

excrétrices sont le plus souvent la cause des symptômes et surtout de l'hématurie bien avant les causes médicales. En pratique on réalise une cystoscopie, souvent au cystoscope souple qui permet de visualiser les tumeurs de vessie (mais pas d'en faire le prélèvement), une échographie de l'arbre urinaire mais surtout un scanner abdomino-pelvien avec clichés tardifs d'urographie. On met ainsi en évidence les tumeurs de vessie et du haut appareil. Le diagnostic histologique de tumeur de vessie est fait sur la résection endo-urétrale de vessie (REUV) avec résection de la tumeur jusqu'au muscle si c'est possible, exploration de l'ensemble de la muqueuse vésicale, prélèvement de toute zone suspecte (aspect inflammatoire du CIS) et parfois prélèvements systématiques de zones apparemment saines de la vessie. L'urocytogramme vient compléter la recherche de CIS et constitue un élément de suspicion diagnostique de tumeur maligne du haut appareil en l'absence de lésion vésicale et lorsque l'aspect est malin. Le bilan d'extension d'une tumeur infiltrante comporte un scanner thoraco-abdomino-pelvien (et en cas de découverte de métastases, une scintigraphie osseuse) et une évaluation de la fonction rénale (clairance de la créatinine).

Le diagnostic de tumeur du haut appareil est plus difficile. Les symptômes sont trompeurs : pesanteur lombaire, fièvre et syndrome inflammatoire avec altération de l'état général et amaigrissement. Le diagnostic est en général fait sur l'aspect scannographique, l'urocytogramme, une urétéro-pyélographie rétrograde, voire

une urétéroscopie. La mise en évidence d'une tumeur du haut appareil conduit en général à la réalisation d'une chirurgie radicale : la néphro-urétérectomie avec ablation d'une collerette vésicale.

---

## Traitement

### Tumeurs superficielles

Le traitement repose essentiellement sur une REUV large avec contrôle anatomo-pathologique de la résection complète. Les tumeurs superficielles Ta de grade 1 et 2 sont simplement surveillées, même en cas de récurrence. Les tumeurs Ta de grade 3 en récurrence ou multifocales peuvent faire l'objet d'une chimiothérapie endovésicale adjuvante (essentiellement avec de la mitomycine C). L'existence de CIS isolé ou associé à une tumeur Ta conduit à la prescription de BCG intravésical. On a démontré sa supériorité par rapport à tout autre traitement intravésical [6]. Les tumeurs T1 sont traitées par REUV complète puis par BCG adjuvant. En cas de récurrence, il est en général indiqué de réaliser une cystectomie radicale.

### Chirurgie des tumeurs infiltrantes de vessie

La chirurgie est le traitement standard des tumeurs infiltrantes de vessie : il s'agit de la cystectomie radicale [7]. L'intervention est une cystoprostatectomie radicale chez l'homme, en général une pelvectomie antérieure chez la femme (il est possible chez la femme jeune de faire uniquement une cystectomie). Il est réalisé pendant l'intervention un curage ganglionnaire pelvien, parfois étendu pour certains au-dessus du promontoire. On réalise si on le peut un remplacement de vessie (dont il existe différentes techniques, y compris sous certaines conditions chez la femme), à condition qu'il n'y ait ni CIS associé, ni atteinte de l'urètre, ni envahissement du col vésical. Sinon il faut réaliser une dérivation de type Bricker.

### Chimiothérapie

#### *Péri-opératoire*

Plusieurs études randomisées ont été menées afin d'étudier l'intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire dans les cancers de vessie, que ce soit chimiothérapie néoadjuvante ou en adjuvant. Cette chimiothérapie est le plus souvent une combinaison à base de cisplatine, comme celle utilisée au stade métastatique. L'étude la plus récente de chimiothérapie néoadjuvante comparait trois cycles de M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine cisplatine) en préopératoire suivis d'une cystectomie radicale à une chirurgie d'emblée chez des patients ayant des tumeurs de vessie T2-T4aN0M0 [8]. Les médianes de survie à 5 ans sont de 46 mois dans le bras chirurgie et de 77 mois dans le bras chimiothérapie, ce qui correspond à des taux de survie à 5 ans de 43 % vs 57 % ( $p : 0,06$ ). La mortalité cause-spécifi-

que est diminuée dans le bras néoadjuvant (HR de mortalité : 1,66, en faveur du bras néoadjuvant  $p$  : 0,002). Trente-huit pour cent des patients sont devenus pT0 avec la chimiothérapie. La méta-analyse ABC sur 11 études randomisées et 3 005 patients montre un bénéfice de 5 % en survie globale à 5 ans avec une chimiothérapie néoadjuvante avec une combinaison de drogues et contenant du cisplatine [9]. En ce qui concerne la chimiothérapie adjuvante, les données sont moins précises car les études sont souvent de petite taille et ont souvent été arrêtées de manière prématurée. Par exemple dans l'étude de Lehman *et al.*, 49 patients ont été inclus : il est montré un bénéfice en survie sans progression (HR : 2,84,  $p$  : 0,002) mais pas en survie globale (HR : 1,75,  $p$  : 0,069) avec une chimiothérapie adjuvante de type M-VAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine cisplatine) ou MVEC (méthotrexate, vinblastine, épirubicine cisplatine) [10]. La mortalité cause spécifique est également diminuée avec la chimiothérapie adjuvante dans cet essai (HR : 2,52,  $p$  : 0,007). La méta-analyse ABC sur données individuelles de six études randomisées et 491 patients suggère un bénéfice en termes de survie globale avec la chimiothérapie adjuvante mais la puissance de cette méta-analyse est faible du fait du faible effectif de patients [11]. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer la chimiothérapie adjuvante mais elles ont du mal à recruter du fait du refus des patients, des complications postopératoires que rencontrent un certain nombre de patients et des pratiques actuelles qui font qu'un certain nombre d'équipes réalisent une chimiothérapie adjuvante chez les patients ayant une tumeur invasive de stade pT3 ou pN1.

### **Métastatique**

Les tumeurs de vessie métastatiques ont un mauvais pronostic, la médiane de survie étant d'environ 18 mois. Leur traitement repose sur une chimiothérapie comprenant du cisplatine. L'association M-VAC (méthotrexate-vinblastine-doxorubicine et cisplatine) est devenue le standard après avoir été étudiée en phase III en comparaison au cisplatine seul [12]. L'association permet d'obtenir des taux de réponses de 39 % contre 11 % avec le cisplatine seul. La médiane de survie globale est de 12,5 mois dans le bras combinaison contre 8,2 mois dans le bras monothérapie ( $p$  : 0,0002). Il y avait plus de toxicité hématologique, de mucite et de nausées vomissements avec le M-VAC. Afin d'améliorer le pronostic des patients et leur qualité de vie, une étude de phase III a comparé le M-VAC au cisplatine-gemcitabine (GC) qui donnait des résultats intéressants en phase II. Le doublet GC n'améliorait pas la survie globale (14 mois dans le bras GC contre 15,2 mois dans le bras MVAC) ni le taux de réponse (49 % dans le bras GC et 45 % dans le bras M-VAC) mais le profil de tolérance était meilleur et, bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude d'équivalence, ce protocole remplace souvent le M-VAC dans les pratiques [13]. Par ailleurs, une étude de phase III a comparé un schéma classique de M-VAC tous les 28 jours à un schéma intensifié administré tous les 15 jours sous couvert de G-CSF [14]. Les taux de réponse (CR + PR) sont meilleurs dans le bras intensifié (72 % contre 58 %,  $p$  : 0,016). La médiane de survie est similaire entre les deux bras : 15,1 mois dans le bras intensifié et 14,9 mois dans le bras standard mais le HR mortalité 0,76 (95 % CI : 0,58-0,99) en faveur du schéma intensifié. Le taux de survie globale à 5 ans est de 24 % dans le bras intensifié contre 13,2 % dans le bras standard ( $p$  = 0,042). En termes de toxicité, il y avait

plus de thrombopénie dans le bras intensifié mais plus de toxicité sur les leucocytes dans le bras standard. Ce schéma intensifié est donc une option intéressante chez les patients ayant une tumeur de vessie métastatique.

### Radiothérapie

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des tumeurs de vessie a fait l'objet de recommandations d'experts internationaux en 2007 [15]. La radiothérapie externe est une modalité de traitement efficace dans les tumeurs de vessie invasive. Les meilleures indications sont les tumeurs uniques invasives de moins de 5 cm sans CIS associé ni atteinte ganglionnaire ni métastases chez des patients ayant une vessie sans troubles fonctionnels. Si possible, elle doit être associée à une chimiothérapie à base de platine. En cas de volumineuses tumeurs T3-T4, d'hydronéphrose ou d'atteinte ganglionnaire, il semble raisonnable de proposer une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine avant une radiothérapie à visée curative. Il ne s'agit pas d'un standard mais d'une option dans certains cas. La radiothérapie doit traiter la vessie et les ganglions pelviens avec une dose de 50 à 70 Gy en fractions de 1,8 à 2,5 Gy sur la vessie et de 40 à 50 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy sur les ganglions. La surveillance à l'issue du traitement doit être rapprochée et rigoureuse afin de pouvoir proposer une chirurgie de rattrapage le cas échéant. Bien que des études prospectives rapportent des résultats intéressants en termes de réponse et de survie avec la radiothérapie, il n'y a pas d'études randomisées la comparant formellement à la chirurgie qui reste actuellement le standard.

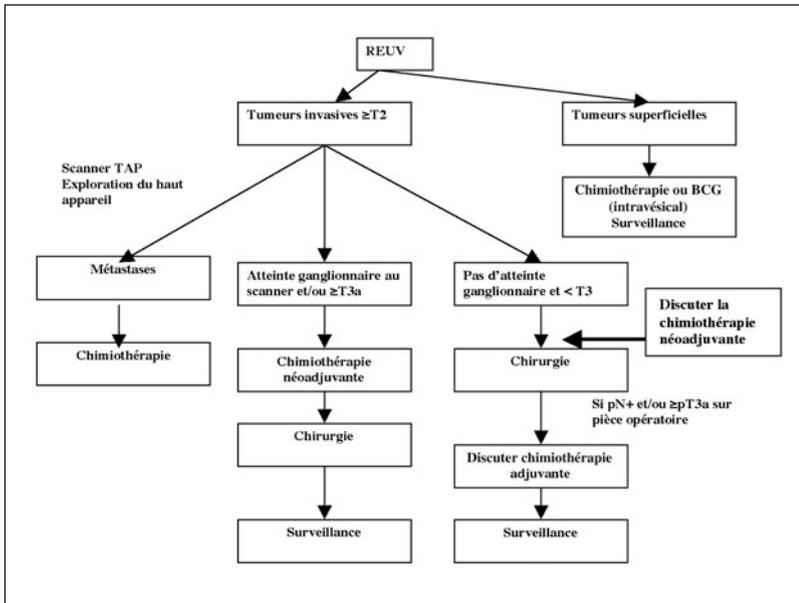
### Traitement des tumeurs du haut appareil

Le traitement de référence est la néphro-urétérectomie avec exérèse d'une collette vésicale. Il est en général fait un curage ganglionnaire lombo-aortique limité, le rôle d'un curage radical en cas d'atteinte ganglionnaire est discuté. L'irradiation de la loge rénale et des ganglions lombo-aortiques n'est plus guère pratiquée. En général, en cas d'atteinte ganglionnaire, il est proposé de faire une chimiothérapie adjuvante. Néanmoins il n'existe aucunes données basées sur l'évidence dans ce type de tumeur et chaque cas doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

---

### Résultats

Une proposition d'arbre décisionnel est donnée dans la figure 1. Néanmoins, il est conseillé de se référer aux recommandations de l'European Association of Urology (EAU) [16, 17]. Le taux de guérison des tumeurs superficielles de vessie est d'environ 90 %. Pour ce qui concerne les tumeurs infiltrantes de vessie, les résultats dépendent du stade avec des taux de guérison d'environ : pT2pN0, 65 % ; pT3apN0, 50 % ; pT3bpN0, 30 % ; pT4pN0, 20 % et tous stades TpN+, 10 à 20 % [5].



**Fig. 1** – Arbre décisionnel pour le traitement des tumeurs de vessie.

REUV : résection endo-urétrale de vessie ; TAP : thoraco-abdomino-pelvien ; pN+ : atteinte ganglionnaire lors du curage pelvien.

## Conclusion

Les cancers de vessie superficiels sont fréquents (70 % des cas) et d'assez bon pronostic, les cancers infiltrants sont moins fréquents (30 % des cas) et graves.

Le traitement des formes superficielles (70 % des cas) est une exérèse par voie endoscopique parfois associée à du BCG intravésical.

Le traitement standard des formes infiltrantes est la cystectomie radicale.

La chimiothérapie néoadjuvante est indiquée, alors que la chimiothérapie adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité.

La chimiothérapie des formes métastatiques comporte du cisplatine soit associé à méthotrexate, vinblastine, doxorubicine, soit associé à la gemcitabine.

## Références

1. Ferlay J, Randi G, Bosetti C *et al.* (2008) Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 101: 11-9
2. Belot A, Grosclaude P, Bossard N *et al.* (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 56: 159-75
3. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M *et al.* (2005) Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 66(6 Suppl 1): 4-34

4. Eble J, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I (2004) Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press
5. Gilligan T, Steele G, Zietman A, Kantoff P (2006) Bladder cancer. In: Holland JF, Frei E, editors. Cancer Medicine. 7 ed. Hamilton, London: BC Decker Inc 1415-30
6. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD *et al.* (2000) Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 163: 1124-9
7. Stein JB, Lieskovsky G, Cote R *et al.* (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19: 666-75
8. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM *et al.* (2003) Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 349: 859-66
9. (2005) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 48: 202-5
10. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J *et al.* (2006) Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 97: 42-7
11. (2005) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol* 48: 189-99
12. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH *et al.* (1997) Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 15: 2564-9
13. von der Maase MH, Sengelov L, Roberts JT *et al.* (2005) Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 23: 4602-8
14. Sternberg CN, de MP, Schornagel JH *et al.* (2006) Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF *versus* classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 42: 50-4
15. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A *et al.* (2007) Radiotherapy for bladder cancer. *Urology* 69(1 Suppl): 80-92
16. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R *et al.* (2008) EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 54: 303-14
17. Stenzl A, Cowan NC, De SM *et al.* (2009) The Updated EAU Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*

---

## Introduction

Le cancer du pénis est un carcinome épidermoïde relativement rare. Il se développe à partir de la face interne du prépuce et du gland. Les principaux facteurs de risque sont le phimosis, la mauvaise hygiène et le tabac. Les mêmes types de papillomavirus (HPV) responsables de la transmission sexuelle des condylomes sont impliqués dans le développement du carcinome épidermoïde du pénis.

Une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la maladie, le diagnostic précoce, une meilleure technique thérapeutique, et la centralisation de la prise en charge des patients par des centres d'excellence ont permis une amélioration du taux de guérison du cancer du pénis, d'environ 50 % dans les années 1990 à plus de 80 % en 2008.

---

## Épidémiologie

Les tumeurs de la verge sont rares dans les pays occidentaux, avec un taux d'incidence inférieur à 1 pour 100 000 hommes, soit 1 à 1,5 % des cancers de la population masculine [1, 2]. Leur fréquence est variable dans les autres parties du monde, et elle dépend du mode de vie, de la situation socio-économique et des croyances religieuses. L'incidence des cancers de la verge est faible chez les hommes des communautés musulmane et juive qui sont circoncis dans l'enfance [3]. La circoncision pré-pubère réduit le risque de cancer du pénis par 3 à 5, alors que la circoncision à l'âge adulte ne protège pas du risque. Les conditions socio-économiques basses, souvent associées à une mauvaise hygiène, représentent un facteur de risque supplémentaire. Le carcinome de la verge est plus fréquent en Asie, en Afrique non musulmane et en Amérique du Sud, représentant 5 à 15 % des cancers de la population masculine.

En Chine, le taux d'incidence de ce cancer est sensiblement différent entre le Nord et le Sud du pays, car il représente 15 % des cancers masculins à Pékin, et seulement 6 % à Canton. Au Japon, le taux d'incidence est de 15 %, comparable à celui de Pékin, mais il n'est que de 4 % en Malaisie et de 2 % à Singapour [4].

---

## Facteurs de risque

La carcinogenèse précise du cancer du pénis n'est pas encore parfaitement connue, mais certains facteurs de risques ont été identifiés. La circoncision néonatale semble être protectrice, et il y a une grande incidence de phimosis parmi les patients atteints d'un cancer du pénis [5].

L'infection par le virus papillomavirus humain (HPV) et le tabac sont des facteurs de risque [5]. Les sous-types 16 et 18 d'HPV sont les plus communément retrouvés. Les techniques PCR ont montré que la prévalence de l'ADN de HPV dans les carcinomes invasifs de pénis était de 40 à 45 %, ce qui est similaire à celle du cancer de la vulve, mais plus faible que celle du cancer du col utérin. En revanche, l'HPV est retrouvé dans 90 % des cas en cas de carcinome *in situ* du pénis [6].

---

## Anatomopathologie

Plus de 90 % des cancers de la verge sont des carcinomes épidermoïdes. Ces tumeurs peuvent être exceptionnellement des carcinomes baso-cellulaires, des mélanomes, des sarcomes, des tumeurs de la vessie ou de la prostate envahissant la verge par contiguïté.

## Lésions précancéreuses

Il est difficile d'évaluer l'incidence des lésions précancéreuses, mais il semble qu'elles préexistent chez 15 à 25 % des patients atteints de cancers de la verge [7]. Environ 50 % de ces lésions auraient un potentiel évolutif vers une transformation maligne, mais le pourcentage de patients traités à ce stade est inconnu. L'érythroplasie de Queyrat, le condylome et la maladie de Bowen sont considérés comme étant des lésions précancéreuses [8]. Le traitement de ces lésions peut être réalisé par laser [9] ou par exérèse chirurgicale limitée [10].

## Carcinomes

Le carcinome épidermoïde a un aspect macroscopique caractéristique, formant une tumeur infiltrante et ulcérée dans 60 % des cas, infiltrante dans 25 % des cas et serpigineuse dans 10 à 15 % des cas.

L'aspect microscopique est celui d'une prolifération de cellules épithéliales irrégulières. Quatre degrés de différenciation ont été décrits : grade X, lorsque le degré de différenciation ne peut être déterminé ; grade 1, carcinome bien différencié ; grade 2, carcinome moyennement différencié ; grade 3, carcinome peu différencié ; grade 4, carcinome indifférencié ou anaplasique (moins de 25 % de cellules différenciées).

## Présentations cliniques

La palpation d'une tumeur est la circonstance de découverte la plus fréquente, mais la tumeur peut être révélée par une douleur, un prurit, un saignement, voire par des troubles urinaires [3].

Rozan *et al.* ont analysé les localisations de la tumeur primitive, dans une série française de 259 patients atteints d'un cancer de la verge [11]. Le gland était atteint dans 82 % des cas, le prépuce dans 48 % des cas, et le corps dans 3 % des cas. L'extension tumorale atteignait fréquemment deux sites ou plus, de sorte qu'il était parfois impossible de déterminer quelle était la localisation initiale.

Les ganglions inguinaux sont les premiers relais ganglionnaires du territoire pénien, et des adénopathies inguinales sont palpables chez 30 à 50 % des patients. Environ la moitié de ces adénopathies sont tumorales, les autres étant le siège de réactions inflammatoires. L'évaluation de l'extension loco-régionale du carcinome de la verge peut donc être difficile à apprécier [3, 10, 12].

## Tumeur primitive

Un examen clinique méticuleux est essentiel pour apprécier l'extension loco-régionale de la maladie. Une description précise de la tumeur doit comporter la taille, le site, la topographie, la mobilité et le degré d'infiltration de la tumeur. En cas de phimosis, l'examen local doit parfois être réalisé sous anesthésie générale, et après une circoncision large. Une circoncision devra être réalisée non seulement en cas de phimosis, mais également chez tous les patients pour lesquels une radiothérapie est indiquée. En effet, non seulement l'évaluation de l'extension locale peut être rendue difficile lorsque le prépuce est en place, mais les réactions locales peuvent être considérablement aggravées, pendant et après la radiothérapie, et être à l'origine de complications tardives [13].

L'évaluation de l'extension tumorale peut être complétée par la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et/ou l'échographie [14, 15]. Lorsqu'un traitement conservateur est envisagé, l'IRM permet de rechercher une atteinte du corps caverneux, de préciser le volume tumoral, et de rechercher une sténose urétrale ou l'association d'une maladie de Lapeyronie (sclérose unilatérale du corps caverneux). Au mieux, l'IRM est réalisée avec des séquences T1 avec injection de gadolinium, après avoir induit une érection par l'injection intracaverneuse de prostaglandine E [16]. L'échographie des creux inguinaux est un examen simple à la recherche d'adénopathies.

## Adénopathies

L'évaluation clinique des aires ganglionnaires inguinales est souvent difficile, la distinction entre adénopathies inflammatoires et envahies étant souvent problématique. La TDM, l'IRM ou l'échographie peuvent aider au diagnostic exact dans deux tiers des cas, la sensibilité et la spécificité de ces trois examens étant compa-

rables pour la détection des adénopathies [14, 15]. La lymphographie n'est plus utilisée car elle ne permettait généralement pas de visualiser la région inguinale [17].

L'étude cytologique d'un ganglion palpable peut être réalisée après ponction à l'aiguille [4], mais beaucoup d'auteurs préfèrent une exploration chirurgicale du creux inguinal en raison des difficultés diagnostiques cliniques et radiologiques.

## Classifications

Les deux classifications utilisées pour le carcinome de la verge sont la classification de l'UICC/AJC/TNM (tableau I) [18, 19], et celle de Jackson, plus ancienne (tableau II) [20].

**Tableau I** – Classification de l'UICC/AJC/TNM 2010 [18, 19].

### T : Tumeur

- Tx : l'extension tumorale ne peut être précisée
- T0 : absence de tumeur
- Tis : carcinome *in situ*
- Ta : tumeur non infiltrante
- T1 à T4 : tumeur infiltrante
  - T1a : tumeur sous-épithéliale sans invasion des vaisseaux lymphatiques et n'est pas peu différenciée
  - T1b : tumeur sous-épithéliale avec invasion des vaisseaux lymphatiques ou est peu différenciée
  - T2 : tumeur infiltrant le corps spongieux ou caverneux
  - T3 : tumeur infiltrant l'urètre ou la prostate
  - T4 : tumeur infiltrant d'autre(s) organe(s) de voisinage

### N : adénopathies régionales

- Nx (pNx) : l'extension ganglionnaire ne peut être précisée
- N0 : absence d'adénopathie
- pN0 : absence de métastase ganglionnaire
- N1 : adénopathie inguinale palpable mobile unique
- pN1 : métastase dans un seul ganglion
- N2 : adénopathies inguinales mobiles multiples ou bilatérales
- pN2 : métastases ganglionnaires multiples ou bilatérales
- N3 : adénopathie(s) inguinale(s) fixée(s) ou adénopathie(s) pelvienne(s) uni ou bilatérale(s)
- pN3 : métastase ganglionnaire avec rupture capsulaire, ou métastase(s) ganglionnaire(s) pelvienne(s) uni ou bilatérale(s)

### M : métastases

- Mx : l'extension métastatique ne peut être précisée
- M0 : absence de métastase
- M1 : présence de métastase

### Stades

- Stade 0 : Tis/Ta N0 M0
- Stade 1 : T1 N0 M0
- Stade 2 : T2 N0 M0 ou T1-2 N1 M0
- Stade 3 : tout T3, T1-3 N2 M0
- Stade 4 : tout T4, N3 et/ou M1

**Tableau II** – Classification de Jackson [20].

|             |                                                                                                                                    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stade I :   | Tumeur confinée au gland ou au prépuce                                                                                             |
| Stade II :  | Tumeur étendue au corps de la verge                                                                                                |
| Stade III : | Tumeur avec adénopathies inguinales malignes opérables                                                                             |
| Stade IV :  | Tumeur primitive inopérable étendue au-delà du corps de la verge, ou adénopathies inguinales inopérables, ou métastases à distance |

La classification TNM est la plus utilisée dans la littérature internationale, mais la classification de Jackson est plus facile d'emploi pour poser les indications de radiothérapie.

La classification TNM est établie après examen clinique, radiologique et endoscopique.

---

## Dépistage

Le dépistage du cancer de la verge n'aurait d'intérêt que pour les populations à haut risque. Le risque le plus important est clairement la présence d'un phimosis, et la meilleure prévention dans ce cas est la circoncision [12].

Dans les zones à haut risque, comme le Brésil, la Colombie, ou les pays africains non musulmans, l'organisation d'un programme de dépistage est très difficile, spécialement pour les populations avec un faible niveau socio-économique où cette maladie est la plus fréquente.

Dans les pays industrialisés, une consultation urologique est fréquemment proposée aux partenaires des femmes atteintes d'un carcinome du col utérin [11, 21]. Un examen systématique du gland peut permettre de découvrir une tumeur. Une infection virale doit également être recherchée et, si elle est détectée, le couple doit être prévenu de la nécessité d'un suivi régulier [4, 21].

---

## Traitements

### Traitement de la tumeur primitive

#### *Traitement chirurgical*

L'objectif de la chirurgie est l'exérèse complète de la tumeur avec une marge de sécurité de tissus sains suffisante de 1 à 2 cm. Le geste chirurgical peut aller de l'excision locale à l'amputation partielle ou totale de la verge [10, 11, 22, 23]. L'obtention d'une marge de tissus sains suffisante est la difficulté principale, surtout si le corps caverneux ou le corps spongieux sont envahis, car il est très difficile de définir les limites tumorales histologiques dans ces tissus érectiles [4, 11].

Des carcinomes superficiels très sélectionnés peuvent être traités par une excision chirurgicale large, associée à une cryothérapie des berges d'exérèse du lit tumoral [10, 22].

L'amputation partielle est indiquée chez les patients qui ont un envahissement du gland et/ou de la partie distale du corps de la verge, avec une marge de tissus sains de 1,5 à 2 cm. Il est possible de préserver ou d'améliorer la vie sexuelle post-opératoire du patient par une chirurgie réparatrice qui consiste à augmenter la longueur du moignon pénien en utilisant le ligament suspenseur et un lambeau cutané de la région pré-pubienne [16, 23].

L'amputation totale de la verge peut être nécessaire pour les tumeurs volumineuses ou proximales, mais l'impact psychologique d'une telle intervention doit être bien considéré, surtout pour les jeunes patients. L'amputation totale nécessite une urétrostomie périnéale, qui doit être sondée pour prévenir les sténoses secondaires [22].

La circoncision est la première étape de la prise en charge thérapeutique, qu'elle soit chirurgicale ou radiothérapique. L'excision doit être large et adaptée, et réalisée par un chirurgien expérimenté [4, 12, 16, 24]. Un curage ganglionnaire inguinal est pratiqué dans le même temps opératoire lorsqu'il existe des adénopathies palpables, ou en fonction de la taille tumorale lorsqu'il n'y a pas d'adénopathie palpable.

### **Radiothérapie externe**

La radiothérapie externe possède plusieurs avantages, dans le sens où elle est largement disponible, elle permet de délivrer des doses homogènes dans le volume cible, et elle ne nécessite pas la même expertise spécifique que la curiethérapie. Une irradiation aux photons de basse énergie (60-150 kV), qui traite une épaisseur limitée de tissus, ou des électrons de 13 MeV avec un bolus d'épaisseur approprié, peuvent être utilisés pour traiter des carcinomes *in situ*, avec des schémas de doses et de fractionnements communément utilisés pour les cancers cutanés, comme 35 Gy en 10 fractions et deux semaines [25]. Néanmoins, pour la plupart des cancers de la verge, il est nécessaire d'irradier toute l'épaisseur du pénis avec une dose pleine au niveau de la peau. Une dose par fraction inférieure à 2 Gy n'est pas optimale [26], et une dose par fraction supérieure à 2 Gy peut être à l'origine de complications tardives [27]. Les doses utilisées varient de 60 Gy en 25 fractions et 5 semaines à 74 Gy en 37 fractions et 7,5 semaines, en évitant les interruptions à cause des réactions aiguës (œdème, douleur, desquamation) [26]. Il est absolument essentiel de trouver une position d'installation confortable et reproductible sur une période de plus de six semaines, en anticipant la survenue des réactions aiguës, et qui puisse être facilement vérifiée par les manipulateurs de radiothérapie.

Le dispositif le plus communément utilisé est une boîte en plastique ouverte en son centre et adaptée à l'organe traité [26]. L'espace entre la peau et les parois de la boîte doit être rempli par un matériau équivalent-tissu. Une autre possibilité pour délivrer une pleine dose à la surface du pénis est d'utiliser un bain d'eau [28]. Le patient est en décubitus ventral sur deux portions de polystyrène, la verge est placée en suspension dans un récipient transparent rempli d'eau. Il est alors facile de vérifier la bonne position du volume cible.

## **Curiethérapie**

La curiethérapie a une place importante dans le traitement des carcinomes de la verge. Les sources radioactives peuvent être implantées dans la tumeur (curiethérapie interstitielle), ou placées au contact de la tumeur (plésiocuriethérapie). Ces irradiations sont le plus souvent délivrées avec un bas débit de dose, mais les progrès techniques ont élargi les indications de la plésiocuriethérapie à haut-débit de dose [29, 30].

## **Plésiocuriethérapie**

La plésiocuriethérapie peut être utilisée pour traiter les tumeurs superficielles de la partie distale de la verge. Elle utilise un moule personnalisé qui va contenir les sources radioactives. Ce moule est formé de deux parties cylindriques, un cylindre interne qui sera directement au contact de la verge et un cylindre externe qui va porter les sources d'iridium 192. Ce cylindre externe est amovible, il peut être retiré et remis en place par le patient lui-même qui note le temps pendant lequel les sources sont en place.

La durée de l'application et la longueur des sources d'iridium 192 sont calculées de manière à ce que 60 Gy soient délivrés à la tumeur et seulement 50 Gy à l'urètre [27]. Cette technique requiert une coopération excellente du patient.

Cette technique du moule peut être également utilisée pour la curiethérapie de haut-débit de dose avec les mêmes indications que la plésiocuriethérapie de bas débit de dose [29, 30]. Néanmoins, la plésiocuriethérapie de haut-débit de dose doit être utilisée avec précaution en raison du risque d'effets tardifs sévères que le haut-débit peut engendrer.

## **Curiethérapie interstitielle**

La réalisation de la curiethérapie interstitielle nécessite que la verge soit transfixiée par une série de sources radioactives. Pendant de nombreuses années, le radium a été le seul radio-isotope utilisé pour la curiethérapie de la verge. Cette méthode était utilisée pour les petites lésions de moins de 2 cm, car il était difficile de maintenir les aiguilles en place pour des tumeurs plus volumineuses et la distribution de la dose était souvent hétérogène. Le radium est maintenant remplacé par des radio-isotopes artificiels : cobalt 60, tantalum 182, or 198 et iridium 192.

La curiethérapie interstitielle par iridium 192 est précédée d'une circoncision, dont la cicatrisation doit être obtenue avant la réalisation de l'implantation interstitielle [31]. La tumeur est implantée sous anesthésie générale, avec des aiguilles hypodermiques placées perpendiculairement à l'axe de la verge. Ces aiguilles doivent être parallèles et équidistantes entre elles. Elles sont maintenues en place par des plaques de plexiglas perforées qui donnent une certaine rigidité au dispositif. La dose prescrite est généralement 60 Gy, avec un débit de 0,5 à 0,6 Gy par heure pendant 100 à 120 heures (4 à 5 jours). Une plaque de polystyrène peut être disposée en collier à la base de la verge, de manière à écarter les aiguilles vectrices des testicules.

Cette curiethérapie interstitielle est généralement bien supportée. Le patient reste allongé dans le lit tout le long de l'application. Un traitement antalgique de pallier un à deux peut être nécessaire. Une prophylaxie de la thrombose veineuse est indispensable (bas de contention +/- héparine de bas poids moléculaire).

Gerbaulet a décrit l'utilisation d'un système rigide plus perfectionné, dont les perforations sont réparties selon des triangles équilatéraux, géométrie qui permet d'obtenir une distribution de dose homogène [32]. Ce système permet un guidage précis lors de l'implantation des aiguilles hypodermiques. L'utilisation de ce « gland applicateur de Gerbaulet » (GAG) semble abaisser de manière très importante le risque d'infection lié à cette curiethérapie, permet de maintenir un parallélisme constant des sources radioactives tout au long de l'application et améliore la tolérance du traitement [33].

## Traitements des adénopathies inguinales

### *Traitement chirurgical*

Vingt à cinquante pour cent des patients sans adénopathie palpable ont un envahissement ganglionnaire microscopique [4, 10]. Le curage inguinal complet étant grevé d'une morbidité importante, qui peut être aggravée par la radiothérapie postopératoire, différentes attitudes peuvent être adoptées entre l'observation simple de la région inguinale et le curage inguino-crural systématique, parfois complétée par un curage iliaque externe.

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire inguinal et son approche thérapeutique restent un sujet de controverse [34, 35]. Comme pour d'autres localisations, la valeur de la biopsie du ganglion sentinelle est contestée. Certains auteurs considèrent que ce groupe de ganglions est le premier site d'envahissement ganglionnaire et il ne recommande le curage inguino-fémoral que si le ganglion sentinelle est atteint [36-38]. Pour d'autres, cette approche n'a de valeur que lorsqu'il s'agit d'une tumeur superficielle du prépuce [39-41]. Cette technique a été étudiée seulement par quelques centres très spécialisés. Le groupe du Netherlands Cancer Institute avait initialement rapporté un fort taux de faux négatifs [42], avant de modifier leur technique. Il rapporte un taux réduit de faux négatifs, inférieur à 5 % [43]. Comme toutes les techniques de recherche du ganglion sentinelle, il existe une courbe d'apprentissage pour le chirurgien qui doit pratiquer au moins 20 interventions par an [44].

Lorsqu'il existe des adénopathies inguinales palpables, le curage inguinal est indispensable, et il peut être étendu aux aires ganglionnaires iliaques. La décision d'effectuer un curage ganglionnaire prophylactique doit reposer sur la taille de la tumeur, le grade histologique et le degré d'invasion de la tumeur primitive.

## **Radiothérapie**

### **Radiothérapie prophylactique**

Une irradiation prophylactique inguinale peut être indiquée lorsque le curage ganglionnaire est contre-indiqué chez des patients sans adénopathie palpable. Cette irradiation prophylactique peut être étendue aux aires iliaques externes, notamment lorsqu'il y a une preuve d'envahissement ganglionnaire inguinal [3, 4].

La radiothérapie prophylactique doit délivrer 45 à 50 Gy à raison de cinq fractions de 1,8 à 2 Gy par semaine. Les aires ganglionnaires inguinales sont traitées par des faisceaux d'électrons, dont l'énergie est adaptée à la profondeur du volume cible, repéré par tomodynamométrie ou échographie. L'irradiation des aires ganglionnaires iliaques et hypogastriques est effectuée par photons de haute énergie.

### **Radiothérapie à visée curative**

En présence d'adénopathies inguinales inopérables, une dose de 65 à 75 Gy est délivrée en fractionnement classique avec une réduction des champs après 45 à 50 Gy [4]. Une réévaluation en vue d'une éventuelle chirurgie peut être effectuée après 45 Gy.

Les indications d'une irradiation postopératoire dépendent des constatations chirurgicales et histologiques. L'association chirurgie et radiothérapie est grevée d'une lourde morbidité, mais un geste chirurgical limité permet de délivrer une dose d'irradiation plus élevée [3].

Lorsqu'il n'y a qu'un seul ganglion métastatique sans rupture capsulaire et que le nombre de ganglions sains est suffisant, la radiothérapie postopératoire n'est probablement pas nécessaire [4].

Une radiothérapie postopératoire est indiquée lorsqu'il y a plusieurs adénopathies atteintes ou en cas de rupture capsulaire. La dose doit être adaptée aux risques de rechute régionale, en tenant compte du risque de complications. Les doses généralement délivrées sont comprises entre 45 et 55 Gy en fractionnement classique [3, 4, 35].

---

## **Pronostic et résultats**

### **Facteurs pronostiques**

L'analyse monofactorielle des résultats de 102 patients traités à l'Institut Gustave Roussy a montré que l'âge, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, l'envahissement du corps caverneux et le type histologique verruqueux étaient des facteurs pronostiques de la survie. L'analyse multifactorielle a permis d'isoler deux paramètres indépendants : l'envahissement du corps caverneux et la présence d'adénopathies palpables [45].

Le statut inguinal était également le facteur pronostique le plus important dans une série rétrospective multicentrique de 4 240 patients : le taux de survie à 5 ans était de 66 % en l'absence d'adénopathies, contre 27 % lorsque les ganglions étaient envahis, alors que le taux de survie globale de la population était de 52 % à 5 ans [46].

### Résultats de la chirurgie

Ornellas *et al.* ont rapporté les résultats de 350 patients traités au Brazilian National Cancer Institute entre 1960 et 1987 [22]. Soixante-quatre pour cent des patients ont eu une amputation partielle ou totale de la verge. Les facteurs pronostiques du taux de survie à 5 ans étaient le délai entre le traitement de la tumeur et le curage ganglionnaire (curage immédiat : 62 %, retardé : 8 %), l'existence d'un envahissement ganglionnaire (N- : 87 %, N+ : 29 %), et le degré de la différenciation de la tumeur primitive (bien et moyennement différencié : 60 %, peu différencié : 30 %).

Rozan *et al.* ont rapporté les résultats de 168 patients traités sous l'égide de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, par chirurgie seule ou par chirurgie suivie d'irradiation externe [11]. Le taux de survie globale à 5 ans était de 53 %, avec un taux de survie spécifique de 75 % et un taux de contrôle local de 84 %. Les complications péniennes étaient de 24 % et les complications ganglionnaires de 22 %.

Le taux de survie à 5 ans après chirurgie exclusive était compris entre 30 % pour les séries les plus anciennes et 54 % pour les séries les plus récentes [47, 48].

### Résultats de la radiothérapie externe

Sarin *et al.* ont rapporté les résultats du traitement de 101 patients atteints d'un carcinome de la verge parmi lesquels 59 ont été traités par irradiation externe (60 Gy, 2 Gy par fraction) [26]. Dans ce groupe de patients, le taux de rechute locale à dix ans était de 45 % et une chirurgie de rattrapage a pu être effectuée pour 26 de ces 36 patients.

Mac Lean *et al.* ont rapporté les résultats de 37 patients traités à Toronto par irradiation externe, parmi lesquels 11 avaient un carcinome *in situ* [25]. Les patients traités pour un carcinome *in situ* ont tous été contrôlés alors que le contrôle local des 26 patients avec un carcinome invasif était de 62 %.

### Résultats de la curiethérapie

Rozan *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude multicentrique française ayant inclus 259 patients traités par curiethérapie [11]. Le taux de contrôle local était de 86 % à 5 ans. Les facteurs pronostiques de récurrence étaient la taille de la tumeur (T1 : 15 %, T2 : 16 %, T3 : 23 %, ou inférieure à 3 cm : 14 %, supérieure à 3 cm : 20 %) et le degré d'infiltration (superficiel : 12 %, infiltrant : 23 %). Le taux de survie à 5 ans était de 66 %.

Mazeron *et al.* ont rapporté un taux de rechute locale de 20 % pour 50 patients traités par irradiation interstitielle [31]. Deux tiers de ces échecs ont pu être rat-trapés par chirurgie.

Delannes *et al.* ont traité 51 patients par implantation d'iridium 192 [49]. Le taux de rechute locale était de 14 %. Le taux de contrôle local des tumeurs T1 et T2 était de 91 %, avec un taux de conservation de 75 %.

Gerbaulet *et al.* ont rapporté un taux de contrôle local de 85 % pour 109 patients traités par iridium 192, la verge ayant été conservée dans 80 % des cas, sans symptomatologie fonctionnelle importante [13].

La plésiocuriethérapie semble donner de moins bons résultats, comme l'ont rapporté Clifford et Perez, avec un taux de contrôle local de 42 % pour 226 patients [3].

En fait, il n'existe aucun essai randomisé publié comparant ces diverses techniques (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie interstitielle et plésiocuriethérapie), ce qui rend toute comparaison extrêmement difficile.

## Chimiothérapie

Il y a peu de données sur la place de la chimiothérapie dans la prise en charge thérapeutique du carcinome de la verge. Les études publiées sont rétrospectives, rassemblant peu de patients, traités soit pour une tumeur localisée soit pour une maladie avancée avec métastases.

Différentes combinaisons de chimiothérapie ont été utilisées, comprenant le plus souvent du cisplatine [50]. Le cisplatine a été utilisé en association avec la bléomycine, le 5-fluorouracile, la vinblastine, l'épirubicine, l'étoposide et le méthotrexate. Les taux de réponse étaient généralement compris entre 10 et 30 %.

D'autres auteurs ont étudié des associations de chimio-radiothérapie avec la THP-adriamycine [51], la bléomycine [52], ou une polychimiothérapie à base de cisplatine [53].

Étant donné le pronostic défavorable des formes avec adénopathie métastatique, une voie de recherche serait d'associer une radiothérapie et une chimiothérapie à base de cisplatine pour traiter les cancers évolués de la verge.

## Complications

La première complication est bien entendu l'amputation de la verge avec son impact psychologique important. Il semble que les conséquences psychologiques soient moindres lorsque le geste chirurgical est une amputation partielle, mais le patient et sa partenaire doivent être informés des conséquences du traitement sur les fonctions sexuelles [54, 55].

La radiothérapie permet une conservation de la verge dans environ 80 % des cas, mais le taux de complications est proportionnel à la dose délivrée et surtout au volume irradié : les télangiectasies et la sclérose sont les séquelles les moins sévères ; la sténose de l'urètre ou la nécrose du gland sont des complications graves [3, 4].

La sténose de l'urètre concerne 10 à 20 % des patients. Elle nécessite des dilations, initialement effectuées par l'urologue, puis par le patient lui-même. Ces dilations permettent une amélioration de la symptomatologie dans plus de 90 % des cas [11, 13].

La nécrose du gland survient chez 10 à 20 % des patients et est à l'origine d'un risque infectieux important et de douleurs majeures. La difficulté du diagnostic est d'établir s'il s'agit d'une nécrose pure, conséquence de la curiethérapie, ou s'il s'agit d'une récurrence locale. Une antibiothérapie systémique associée à des soins locaux devra être effectuée avant de réaliser une biopsie qui confirmera le diagnostic [4, 11]. Le risque de nécrose est plus important lorsque la dose délivrée était supérieure à 60 Gy [20]. Mazon *et al.* ont rapporté un risque accru de nécrose pour les tumeurs T3 [31], et Rozan *et al.* ont observé que le volume de l'implant (> 30 cc), et le nombre de plans d'aiguilles vectrices (> 2) étaient prédictifs de l'apparition d'une nécrose [11]. Sur le même sujet, Crook *et al.* ont rapporté que le risque de nécrose augmentait avec le nombre d'aiguilles vectrices [56].

D'autres complications tardives peuvent apparaître, parfois plus de deux ans après le traitement. Il peut s'agir de l'apparition d'un néo-prépuce autour du gland ou d'une réduction de la taille du gland ou de la verge. Ces complications peuvent être douloureuses et constituent un handicap supplémentaire pour la vie sexuelle [55].

Le curage ganglionnaire inguinal peut être à l'origine d'une fibrose secondaire, qui se manifeste par un lymphoedème, des douleurs et des difficultés à la marche. Cette fibrose peut être considérablement aggravée par la radiothérapie postopératoire. Ces effets tardifs ont été rapportés par plus de 30 % des patients ayant été traités par l'association chirurgie irradiation, ce qui doit inciter à la prudence pour réaliser ces traitements combinés [4, 13].

## Indications thérapeutiques

L'European Association of Urology a mis à jour en 2009 ses recommandations pour le traitement des cancers du pénis [24].

La tumeur primitive et les ganglions régionaux sont habituellement traités séparément. Il est important d'éviter à la fois de sur-traiter le patient, en raison des effets secondaires, et de sous-traiter la maladie qui peut mettre en péril la survie.

### Tumeur primitive

#### *Tis et Ta*

Il s'agit de lésions superficielles qui peuvent être traitées par différentes techniques conservatrices :

- 5-FU local ;
- imiquimod 5 % crème, un modificateur de la réponse immunitaire ;
- traitement par application de laser CO<sub>2</sub> ou Nd:YAG ;
- traitement photodynamique.

Néanmoins, un traitement conservateur n'est pas adapté aux lésions multifocales, qui sont responsables de 15 % des récives. Il est recommandé de traiter l'ensemble du gland et d'associer une circoncision.

### **T1**

- Chirurgie locale avec circoncision.
- Curiethérapie avec circoncision pour les tumeurs < 4 cm.

### **T2 du gland**

- Ablation complète du gland.
- Curiethérapie avec circoncision pour les tumeurs < 4 cm.

### **T2 du corps caverneux et T3**

L'amputation distale est le standard.

Une reconstruction peut être proposée.

Une marge saine de 2 cm est recommandée, bien qu'une marge comprise entre 5 et 10 mm semble être suffisante.

La radiothérapie externe peut être une option.

### **T4**

Les tumeurs infiltrant les structures avoisinantes sont de très mauvais pronostic, associées à une extension métastatique. Les traitements palliatifs sont les plus appropriés. Parfois, une chimiothérapie peut être discutée avant l'ablation totale du pénis.

Une alternative peut être une chirurgie suivie d'une radiothérapie externe adjuvante.

### **Traitement des aires ganglionnaires**

La lymphadénectomie est nécessaire pour les patients présentant des adénopathies inguinales métastatiques. Le curage inguinal bilatéral est souvent suivi de lymphœdème du membre inférieur ou du scrotum. Les autres complications de cette chirurgie incluent nécrose du lambeau cutané, infection postopératoire, et hémorragie des vaisseaux fémoraux. Ces complications se produisant dans 30 à 70 % des cas, le curage ganglionnaire n'est recommandé qu'à visée curative, pour retirer des ganglions métastatiques (tableau III).

**Tableau III** – Stratégie thérapeutique pour les aires ganglionnaires.

| Stratégie thérapeutique pour les aires ganglionnaires |                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Absence d'adénopathie inguinale                       | Tis, Ta G1 : surveillance<br>> T1 G2 : biopsie du ganglion sentinelle (BGS), lymphadénectomie si +)<br>Si BGS impossible : selon facteurs de risque                                                              |
| Adénopathies inguinales                               | Biopsie-aspiration à l'aiguille fine échoguidée<br>Négatif : surveillance (refaire la biopsie)<br>Positif : curage ganglionnaire inguinale du côté atteint                                                       |
| Adénopathies pelviennes                               | Curage pelvien si métastase extraganglionnaire, si ganglion de Choquet +, si > 2 ganglions inguinaux +<br>Unilatérale si adénopathie inguinale unilatérale<br>Bilatérales si adénopathies inguinales bilatérales |
| Chimiothérapie adjuvante                              | Si pN2 pN3 après curage : survie améliorée par une chimiothérapie cisplatine 5-FU, 2 à 3 cures                                                                                                                   |
| Adénopathies fixées ou en rechute                     | Chimiothérapie néoadjuvante avec taxane cisplatine 5-FU                                                                                                                                                          |
| Radiothérapie                                         | Pour la tumeur primitive < 4 cm<br>Pas d'indication à la radiothérapie prophylactique chez les patients N0                                                                                                       |

### ***Prise en charge des patients sans adénopathie inguinale palpable***

#### **Surveillance**

La surveillance ne peut être proposée que chez les patients atteints d'une tumeur superficielle et bien différenciée : Tis, TaG1-2, T1G1 et T1G2 superficielle sans invasion vasculaire.

#### **Ganglion sentinelle**

L'identification des ganglions sentinelles inguinaux se fait après injection de nanocolloïdes marqués au  $^{99m}\text{Tc}$  autour de la tumeur du pénis la veille de la chirurgie. Cette technique n'est valable que réalisée par des chirurgiens expérimentés, après une nécessaire courbe d'apprentissage.

### ***Prise en charge des patients avec adénopathies inguinales palpables***

#### **Curage ganglionnaire inguinal**

Tout ganglion inguinal palpable n'est pas nécessairement métastatique. Une biopsie-aspiration à l'aiguille fine peut être très utile, mais n'a de valeur que positive. La recherche du ganglion sentinelle ne doit pas être effectuée chez ces patients.

Un curage ganglionnaire doit être effectué chez tout patient avec une atteinte ganglionnaire métastatique. Le curage ganglionnaire inguinal bilatéral est la procédure standard. En l'absence d'adénopathie inguinale palpable controlatérale, une recherche du ganglion sentinelle ou un curage peuvent être réalisés.

### **Curage ganglionnaire pelvien**

Il n'y a pas de drainage direct entre la tumeur pénienne et les ganglions pelviens. Donc, lorsqu'il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire inguinal, il n'y a pas lieu de faire un curage ganglionnaire pelvien. En revanche, en cas d'envahissement du ganglion de Cloquet, ou s'il y a plus de deux ganglions inguinaux envahis, un curage pelvien est nécessaire. Le curage pelvien peut être fait dans un second temps. En cas de type histologique agressif (carcinome basaloïde), ou en cas de forte expression de p53, un curage ganglionnaire pelvien doit être envisagé si un seul ganglion inguinal est atteint.

### **Chimiothérapie adjuvante**

Il n'y a que très peu de séries, anciennes, ayant testé une chimiothérapie adjuvante chez des patients avec envahissement ganglionnaire : vincristine, bléomycine, méthotrexate ; et cisplatine et 5-FU pour la plus récente. Néanmoins, une chimiothérapie est fortement recommandée pour les patients pN2-3, et une chimiothérapie néoadjuvante à base de taxanes semble être active en cas d'adénopathies fixées ou en cas de récurrence.

### **Radiothérapie**

La radiothérapie prophylactique des aires ganglionnaires chez les patients cliniquement N0 n'est pas recommandée, car :

- la radiothérapie n'empêche pas les rechutes ganglionnaires ;
- elle est à l'origine de complications ;
- le suivi est plus difficile en raison de la fibrose post-radique.

La radiothérapie adjuvante peut améliorer le contrôle loco-régional chez les patients avec une atteinte ganglionnaire importante, au prix d'effets secondaires.

### **Surveillance**

La surveillance des patients est primordiale, car nombre de rechutes locale ou régionale sont curables. Elle repose sur l'examen clinique, associé à l'échographie inguinale +/- biopsie-aspiration à l'aiguille fine, éventuellement associé à la tomodensitométrie par émission de positons (TEP Scan). La surveillance clinique est effectuée tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans.

---

### **Conclusion**

Le cancer de la verge est rare, mais il est plus commun chez les hommes présentant un phimosis. La présence d'un phimosis doit être une indication de circoncision.

La chirurgie et la radiothérapie ont des rôles clés dans la prise en charge thérapeutique des carcinomes de la verge. Une attitude conservatrice doit être privilégiée dans la mesure où elle ne grève pas le pronostic local. L'impact d'une amputation totale et ses conséquences sur la fonction sexuelle doivent peser dans la décision thérapeutique, notamment pour les patients les plus jeunes. Néanmoins, les nouvelles techniques chirurgicales de reconstruction permettent d'obtenir des résultats carcinologiques et fonctionnels satisfaisants.

Il n'y a pas d'essais randomisés permettant de prendre des décisions thérapeutiques basées sur des preuves. L'European Association of Urology a édité un guide qui permet d'aider à la prise de décisions thérapeutiques.

## Références

1. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR (2007) Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol* 25: 361-7
2. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR (1992) Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 19: 247-56
3. Clifford Chao KD, Perez CA (1997) Penis and male urethra. In: Perez CA, Brady LW, eds, *Principle and practice of radiation oncology*. Third edition. Philadelphia: WB Saunders Lippincott-Raven. p. 1717-31
4. Gerbault A (1991) Cancers de la verge In : Steg A, Eschwege F. eds : *Cancers uro-génitaux*. Paris : Flammarion Medecine Sciences, p. 406-24
5. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG *et al.* (2005) Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in *in situ* and invasive disease. *Int J Cancer* 116: 606-16
6. Gross G, Pfister H (2004) Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 193: 35-44
7. Barton Crossman H (1992) Premalignant and early carcinomas of the penis and scrotum. In: Crawford ED, Das S. eds: *The Urologic Clinics of North America*. Philadelphia WB. Saunders, p. 221-6
8. Gerber GS (1994) Carcinoma *in situ* of the penis. *J Urol* 151: 829-33
9. Windahl T, Hellsten S (1995) Laser treatment of localized squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 154: 1020-3
10. Pizzocaro G, Piva T, Tana S (1995) Tumours of the penis. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi O. *Oxford Textbook of Oncology* (vol. 2) Oxford New York Tokyo. Oxford University Press. p. 1450-8
11. Rozan R, Albuisson E, Giraud B *et al.* (1995) Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol* 36: 83-93
12. Blandy JP (ed.) (1989) *Tumours of the penis*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New-York
13. Gerbault A, Lambin P (1992) Radiation therapy of cancer of the penis : Indications, advantages, and pitfalls. In: Crawford ED DS, editor. *The Urologic Clinics of North America*, WB Saunders Philadelphia, p. 325-32

14. Horenblas S, Kroger R, Gallee MP *et al.* (1994) Ultrasound in squamous cell carcinoma of the penis; a useful addition to clinical staging? A comparison of ultrasound with histopathology. *Urology* 43: 702-7
15. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR (1992) Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. In: Crawford ED DS, editor. *The Urologic Clinics of North America*, WB Saunders, Philadelphia, p. 257-66
16. Hegarty PK, Rees RW, Borley NC *et al.* (2008) Contemporary management of penile cancer. *BJU Int* 102: 928-32
17. Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ (1997) Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. *Br J Urol* 79: 54-7
18. Edge SB, Byrd DR, Compton CC *et al.* (2010) *AJCC Cancer Staging Manual* (Eds) 7<sup>th</sup> ed, Springer, New York
19. Sobin LH, Wittekind C (2002) *TNM Classification of Malignant Tumours*. Philadelphia, PA: Wiley-Liss
20. Jackson SM (1966) The treatment of carcinoma of the penis. *Br J Surg* 53: 33-5
21. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G (1987) High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 317: 916-23
22. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A *et al.* (1994) Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 151: 1244-9
23. Sakti D (1992) Penis amputations for the management of primary carcinoma of the penis. In: Crawford ED DS, editor. *The Urologic Clinics of North America*. WB Saunders, Philadelphia 283-90
24. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S *et al.* (2009) Guidelines on penile cancer. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Penile\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Penile_Cancer.pdf) 2009.
25. McLean M, Akl AM, Warde P *et al.* (1993) The results of primary radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 623-8
26. Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A (1997) Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 713-22
27. Neave F, Neal AJ, Hoskin PJ, Hope-Stone HF (1993) Carcinoma of the penis: a retrospective review of treatment with iridium mould and external beam irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 5: 207-10
28. Sagerman RH, Yu WS, Chung CT, Puranik A (1984) External-beam irradiation of carcinoma of the penis. *Radiology* 152: 183-5
29. Akimoto T, Mitsuhashi N, Takahashi I *et al.* (1997) Brachytherapy for penile cancer using silicon mould. *Oncology* 54: 23-7
30. Inoue T, Yoshioka Y, Yoshida K (2000) High-dose rate interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer: Part 3. Comparative study of early mucosal reaction and late tongue atrophy between LDR and HDR Ir-192 interstitial brachytherapy for patients with carcinoma of the mobile tongue. *Gan To Kagaku Ryoho* 27 Suppl 2: 296-300

31. Mazon JJ, Langlois D, Lobo PA *et al.* (1984) Interstitial radiation therapy for carcinoma of the penis using iridium 192 wires: the Henri Mondor experience (1970-1979). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1891-5
32. Gerbault A, Delapierre M, Haie-Meder C *et al.* (1992) La curi thérapie du cancer de la verge. A propos d'un nouveau... GAG! (gland applicateur de Gerbault). *Bulletin/Cancer Radiothérapie* 79: 95-100
33. de Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N *et al.* (2009) Long-Term Results of Brachytherapy for Carcinoma of the Penis Confined to the Glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
34. Ayyappan K, Ananthkrishnan N, Sankaran V (1994) Can regional lymph node involvement be predicted in patients with carcinoma of the penis? *Br J Urol* 73: 549-53
35. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF *et al.* (1993) Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 149: 492-7
36. Bouchot O, Bouvier S, Bochereau G, Jeddi M (1993) [Cancer of the penis: the value of systematic biopsy of the superficial inguinal lymph nodes in clinical N0 stage patients]. *Prog Urol* 3: 228-33
37. McDougal WS (1995) Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol* 154: 1364-6
38. Ravi R (1993) Prophylactic lymphadenectomy *vs* observation *vs* inguinal biopsy in node-negative patients with invasive carcinoma of the penis. *Jpn J Clin Oncol* 23: 53-8
39. Koops HS, Doting MH, de Vries J *et al.* (1999) Sentinel node biopsy as a surgical staging method for solid cancers. *Radiother Oncol* 51: 1-7
40. Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP, Morini S (1996) Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. *Cancer* 77: 2099-102
41. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP *et al.* (1995) Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 154: 1999-2003
42. Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W *et al.* (2000) Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 163: 100-4
43. Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA *et al.* (2007) Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 52: 170-7
44. Ficarra V, Galfano A (2007) Should the dynamic sentinel node biopsy (DSNB) be considered the gold standard in the evaluation of lymph node status in patients with penile carcinoma? *Eur Urol* 52: 17-9; discussion 20-11
45. Soria JC, Fizazi K, Piron D *et al.* (1997) Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 8: 1089-8
46. Sufrin G, Huben R (1991) Benign and malignant lesions of the penis. In: JY G, editor. *Adult and Pediatric Urology*, Chicago: Medical Publisher 1643-62

47. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP *et al.* (1996) Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 156: 1637-42
48. Paymaster JC, Gangadharan P (1967) Cancer of the penis in India. *J Urol* 97: 110-3
49. Delannes M, Malavaud B, Douchez J *et al.* (1992) Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 479-83
50. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A *et al.* (1991) Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 146: 1284-7
51. Tanaka H, Tanaka K, Inoue T *et al.* (1994) [Combined THP-ADM and radiation therapy in penile cancer]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 85: 297-301
52. Modig H, Duchek M, Sjodin JG (1993) Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy. *Acta Oncol* 32: 653-5
53. Kattan J, Culine S, Droz JP *et al.* (1993) Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology* 42: 559-62
54. D'Ancona CA, Botega NJ, De Moraes C *et al.* (1997) Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urology* 50: 593-6
55. Opjordsmoen S, Fossa SD (1994) Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study. *Br J Urol* 74: 652-7
56. Crook JM, Jezioranski J, Grimard L *et al.* (2005) Penile brachytherapy: results for 49 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 460-7



**Partie VIII**  
-  
**Tumeurs gynécologiques**



---

## Épidémiologie et facteurs de risque

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent et représente le troisième cancer féminin après le cancer du sein et le cancer colorectal [1]. Le nombre de nouveaux cas a été estimé en France en l'année 2010 à 6 563 cas soit 4,3 % de l'ensemble des cancers féminins et le nombre de décès à 1 900 [2].

Le cancer de l'endomètre est avant tout un cancer de la femme ménopausée pour plus de 75 % des cas alors qu'il est beaucoup plus rare avant 40 ans avec 3 % des cas environ.

Il est diagnostiqué dans 75 % des cas au stade I selon la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) expliquant son pronostic globalement favorable.

Un certain nombre de facteurs ont été identifiés comme facteurs de risque ou protecteurs. Parmi les facteurs de risque, on retrouve : l'exposition œstrogénique substitutive non ou mal compensée ou consécutive à des tumeurs ovariennes sécrétantes, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, la nulliparité, la puberté précoce et la ménopause tardive. Le tamoxifène utilisé dans le traitement du cancer du sein augmente le risque relatif de cancer de l'endomètre d'un facteur 2,5 après 5 ans d'exposition [3]. La contraception orale bien compensée réduirait quant à elle le risque de survenue du cancer de l'endomètre.

Le cancer de l'endomètre est le cancer extracolique le plus fréquemment associé au syndrome familial des cancers colorectaux non polyposiques ou syndrome de Lynch, il survient alors à un âge plus jeune que le cancer sporadique avec un âge médian de 46 ans. Les patientes présentant ce syndrome ont un risque de développer un cancer de l'endomètre 50 fois supérieur à celui de la population générale.

---

## Histologie et facteurs pronostiques

Plusieurs types de carcinomes endométriaux sont reconnus d'après la classification de l'OMS modifiée, en fonction de leurs caractéristiques cytologiques et/ou architecturales. Les adénocarcinomes endométrioïdes sont les plus fréquents, représentant environ 80 % des cas. On distingue également les adénocarcinomes mucineux, séreux, à cellules claires, mixtes, carcinomes malpighiens et à cellules transitionnelles, carcinomes à petites cellules et les carcinomes indifférenciés. Une

autre classification dite histogénétique est maintenant proposée, permettant d'individualiser deux types principaux à partir de critères anatomocliniques, immunohistochimiques et moléculaires ou génétiques (tableau I).

Le pronostic des cancers de l'endomètre est lié au stade de la maladie selon la classification de la FIGO mais également à certains facteurs histologiques. En l'absence d'extension métastatique, le facteur pronostique le plus important est la présence de métastases ganglionnaires pelviennes ou lombo-aortiques [4]. Parmi les facteurs pronostiques anatomopathologiques, certains figurent dans la classification de la FIGO comme l'invasion myométriale, d'autres ne le sont pas et revêtent un caractère important dans la décision thérapeutique : le grade (1 à 3), la présence ou l'absence d'embolies lymphovasculaires et les sous-types histologiques (endométriode *versus* à cellules claires ou papillaires séreux) [5]. La signification pronostique de la cytologie positive au lavage péritonéal est discutée et, en l'absence de preuve formelle de son caractère péjoratif, elle ne modifie pas l'attitude thérapeutique à elle seule [6].

L'individualisation de ces facteurs pronostiques permet de subdiviser le cancer de l'endomètre en trois groupes [7] :

- bas risque : adénocarcinomes endométriodes stade IA grade 1 ou 2 ;
- risque intermédiaire : adénocarcinomes endométriodes stades IA grade 3 et IB grade 1 ou 2 ;
- haut risque : adénocarcinomes endométriodes stade IB grade 3 et  $\geq$  au stade II et les adénocarcinomes séreux, à cellules claires, à petites cellules ou indifférencié tous stades.

D'autres facteurs de mauvais pronostic ont été rapportés comme l'amplification de l'oncogène c-erbB 2 dans l'adénocarcinome papillaire séreux [8].

**Tableau I** – Classification histogénétique des adénocarcinomes endométriaux.

|                          | Type I                        | Type II                    |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Hyperœstrogénie          | Présente                      | Absente                    |
| Ménopause                | Pré- et péri-ménopause        | Post-ménopause             |
| Précurseur               | Hyperplasie atypique          | Carcinome intraépithélial  |
| Grade histologique       | Bas                           | Élevé                      |
| Infiltration myométriale | Souvent superficielle         | Souvent profonde           |
| Type histologique        | Endométriode                  | Séreux ou cellules claires |
| Evolution                | Indolente                     | Agressive                  |
| Génétique                | Mutation de PTEN              | Mutation de P53            |
|                          | Instabilité microsatellitaire | Inactivation P16           |
|                          | Mutation K-ras, B-catenin     | Surexpression HER-2        |

### Classification de la FIGO 2009

Il s'agit d'une classification chirurgicale qui a été remise à jour récemment [9].

I : tumeur confinée au corps utérin avec ou sans atteinte du revêtement glandulaire cervical

IA : invasion < à la moitié de l'épaisseur du myomètre

IB : invasion  $\geq$  à la moitié de l'épaisseur du myomètre

II : atteinte du stroma cervical sans extension extra-utérine

III : extension locale ou régionale de la tumeur

IIIA : invasion de la séreuse utérine et/ou des annexes

IIIB : atteinte vaginale et/ou des paramètres

IIIC : atteinte des ganglions pelviens et/ou para-aortiques

IIIC1 : ganglions pelviens

IIIC2 : ganglions para-aortiques

IV : invasion de la muqueuse vésicale et/ou rectale avec ou sans métastases à distance

IV1 : invasion de la muqueuse vésicale et/ou rectale

IV2 : métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et les ganglions inguinaux

Une cytologie positive doit être reportée séparément sans modification du stade.

## Le traitement chirurgical

La chirurgie de référence consiste en une cytologie péritonéale, une exploration abdominale complète, palpation et biopsie de tout ganglion ou lésion suspects puis en une hystérectomie extrafasciale avec annexectomie bilatérale. La voie d'abord classique est la voie abdominale, les voies vaginales ou coelioscopiques peuvent être proposées en fonction du bilan d'extension préthérapeutique, du terrain et de l'expérience des équipes chirurgicales. L'hystérectomie élargie peut être proposée à partir du stade II de la FIGO en raison du pronostic péjoratif de l'atteinte cervicale et paramétriale [10] sans qu'un bénéfice en survie ne soit clairement établi. Cette chirurgie dont la morbidité est non négligeable ne doit cependant être proposée que chez des patientes dont l'état général le permet.

Le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne systématique dans les stades précoces est controversé. Deux études suggéraient un bénéfice, en survie pour l'une [11] et en taux de rechute pelvienne pour l'autre [12], mais le caractère rétrospectif et l'hétérogénéité des traitements adjuvants limitent les conclusions que l'on peut tirer de ces études. Les résultats du premier essai prospectif multicentrique [13] qui a randomisé plus de 1 400 patientes, présentant un adénocarcinome de l'endomètre de stades I et II sur le bilan préopératoire, entre chirurgie avec ou sans lymphadénectomie, ont été publiés récemment et ne retrouvent pas de différence de taux de survie entre les deux bras. Ces résultats suggèrent que la lymphadénectomie pelvienne ne devra être réalisée que dans un objectif de staging et n'être proposée que chez les patientes en bon état général. Le rôle de la lymphadénectomie lombo-aortique est encore moins évident et elle ne doit donc pas être réalisée à titre systématique ; une adénectomie sélective portant sur toute adénomégalie est en revanche recommandée.

Pour les stades avancés, l'exérèse chirurgicale, aussi complète que possible, est un facteur de meilleur pronostic, aussi bien pour les stades III cliniques [14] que les stades IV [15] et doit être proposée chaque fois que l'état général de la patiente le permet.

À noter que, pour les adénocarcinomes non endométrioïdes (papillaires séreux et à cellules claires), une chirurgie extensive comprenant en plus de l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et lombéo-aortique et une omentectomie, est préconisée compte tenu du risque métastatique important qui accompagne ces sous-types.

## La radiothérapie postopératoire

L'indication d'une radiothérapie postopératoire (radiothérapie externe et/ou curiethérapie) est discutée en fonction du risque de récurrence. Les facteurs de risque clairement reconnus sont : le stade FIGO, le grade histologique, le degré d'infiltration du myomètre, le type histologique, l'âge, l'infiltration endocervicale, et la présence d'embolies lymphatiques. Les recommandations reposent sur l'ancienne classification de la FIGO qui différenciait, notamment au sein du stade I, trois catégories en fonction de l'absence d'infiltration du myomètre (IA), infiltration de moins de la moitié du myomètre (IB), ou au-delà (IC).

### Groupe à faible risque (IA/B, grade 1 ou 2)

Pour les lésions de stade IA grade 1 et 2, aucun traitement complémentaire n'est recommandé. Dans le cas de lésions de stade IB grade 1 et 2, le risque de récurrence vaginale après chirurgie est faible, de l'ordre de 3 %, et les rares récurrences peuvent généralement être rattrapées. La curiethérapie postopératoire du fond vaginal est une option compte tenu de son excellente tolérance, permettant de ramener ce risque à 0-2 % [16].

### Groupe à risque intermédiaire (IA/B grade 3, IC grade 1 et 2)

Ce groupe a fait l'objet de plusieurs essais randomisés récents ayant inclus au total plus de 2 000 patientes afin d'étudier l'intérêt d'une irradiation pelvienne adjuvante comparée à une simple surveillance : PORTEC 1, GOG 99, et MRC ASTEC/NIC CTG EN.5. Tous ont montré une réduction du risque de récurrence locale avec radiothérapie, ramenant le risque de récurrence de 7-13,2 à 4 % (tableau II) [17-19]. Ce bénéfice ne s'est cependant pas traduit par un gain de survie globale, et est obtenu au prix de complications tardives. Une étude de la morbidité des patientes traitées dans l'étude PORTEC 1 a montré que le taux de complications tardives évalué à 60 mois était de 4 % en cas de chirurgie seule contre 26 % en cas de radiothérapie associée, et toutes les complications de grade 3-4 concernaient le groupe radiothérapie (3 %) [20]. En se basant sur des études de sous-groupes, et afin de tenter de sélectionner au mieux les patientes susceptibles de bénéficier de la radiothérapie, les investigateurs du PORTEC I ont dégagé un groupe de patientes ayant un risque élevé de récurrence loco-régionale,  $\geq 15$  % : âge  $> 60$  ans et stade 1C grade 1-2 ou stade IB grade 3 [18]. Dans l'étude du GOG, trois facteurs de risque ont été retenus : une infiltration tumorale dépassant le tiers

**Tableau II** – Résultats des études de radiothérapie postopératoire.

|                               | PORTEC I [18]      |              | GOG 99 [19] |              | ASTECC [17]            |              | Creutzberg<br><i>et al.</i> [24] | PORTEC II<br>[21]                                                                                                      |                 |
|-------------------------------|--------------------|--------------|-------------|--------------|------------------------|--------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| N                             | 715                |              | 392         |              | 905                    |              | 99                               | 427                                                                                                                    |                 |
| Stade                         | 1B G2-3<br>1C G1-2 |              | 1B/C        |              | 1A/B G3<br>1C/IIA G1-3 |              | 1C G3                            | Âge > 60 ans<br>et IC grade 1-2<br>ou 1B grade 3<br>2A grade 1-2<br>ou 3 avec<br>infiltration du<br>myomètre<br>< 50 % |                 |
| Suivi médian (mois)           | 52                 |              | 69          |              | 58                     |              | 73                               | 34                                                                                                                     |                 |
| Prise en charge               | Chir               | Chir<br>+ RT | Chir        | Chir<br>+ RT | Chir                   | Chir<br>+ RT | Chir<br>+ RT                     | Chir                                                                                                                   | Chir<br>+ curie |
| Récidive locale (%)           | 13,2               | 4,2          | 8,9         | 1,6          | 7                      | 4            | 14                               |                                                                                                                        |                 |
| vaginale                      | 10,2               | 2,3          | 6,9         | 1,6          | 4,4                    | 1,9          | 5                                | 0,9 *                                                                                                                  | 2 *             |
| pelvienne                     | 3,4                | 2            | 2,5         | 0,5          | 3,3                    | 2,7          | 8                                | 3,6 *                                                                                                                  | 0,7 *           |
| Récidive à distance           | 7                  | 7,9          | 6,4         | 5,3          | 6,8                    | 7,5          | 31                               |                                                                                                                        |                 |
| Survie globale<br>(% à 5 ans) | 85                 | 81           | 86          | 92           | 84                     | 84           | 58                               | 90,4 *                                                                                                                 | 90,8 *          |

\* résultats à 3 ans.

externe du myomètre, le grade 3, et la présence d'embolies vasculaires. Les auteurs ont recommandé de maintenir l'indication de radiothérapie en fonction de l'âge et de la présence de ces facteurs : > 70 ans et 1 facteur présent, > 50 ans et 2 facteurs, ou quel que soit l'âge en présence des 3 facteurs [19].

En se basant sur ces conclusions, le groupe PORTEC a mené une seconde étude randomisée, PORTEC 2, comparant l'intérêt d'une radiothérapie pelvienne adjuvante à la curiethérapie vaginale, site principal des récurrences rapportées dans le PORTEC 1. Au total, 427 patientes opérées de lésions 1B grade 3, 1C grade 1 et 2 ou IIA grade 1 à 3, mais dont l'infiltration myométriale était limitée à 50 %, ont été randomisées. Les résultats ont été présentés lors de la réunion de l'ASCO en 2008, après un suivi de 34 mois [21]. Le risque de récurrence vaginale à 3 ans était de 0,9 % dans le bras curiethérapie exclusive contre 2 % dans le bras radiothérapie ( $p = 0,97$ ). En revanche, le risque de récurrence pelvienne était significativement plus important dans le bras curiethérapie : 3,6 % contre 0,7 % ( $p = 0,03$ ), mais sans retentissement sur les survies sans récurrence (89,5 contre 89,1) et globale (90,4 % contre 90,8 %). Les données de morbidité des patientes traitées dans l'essai ont été publiées, montrant un avantage significatif de la curiethérapie exclusive sur l'irradiation pelvienne, notamment pour la qualité de vie digestive [22]. L'ESMO recommande donc pour ce groupe de patientes une curiethérapie vaginale exclusive [16].

Il faut cependant garder en mémoire que la très grande majorité des patientes incluses dans ces essais ont reçu une irradiation non conformationnelle. Un tiers des patientes du bras radiothérapie de l'étude PORTEC 1 ont été traitées avec des

champs antéro-postérieurs, et il est probable que le risque de toxicité aurait été moindre avec l'utilisation de techniques d'irradiation plus modernes comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, qui permet de mieux épargner les organes à risque, en particulier l'intestin grêle. Plusieurs publications font état de résultats encourageants [23]. Une étude de phase II est actuellement en cours en France.

Les lésions de stade IIA doivent être traitées comme des lésions de stade I, en fonction du grade et de l'importance de l'infiltration myométriale. En ce qui concerne les lésions de stade IB et de grade 3, compte tenu des faibles effectifs représentés dans les études randomisées (10 % de l'effectif du PORTEC 1), l'ESMO maintient sa recommandation d'une radiothérapie pelvienne [16].

### **Groupe à haut risque (IC grade III, carcinomes papillaires séreux, à cellules claires, à petites cellules ou indifférenciés de stade IA-B-C)**

Les patientes atteintes de lésions IC grade 3 n'étaient pas incluses dans l'essai PORTEC I, mais ont fait l'objet d'un enregistrement prospectif. Les résultats de 99 patientes ont ainsi été rapportés. Toutes avaient eu une irradiation pelvienne postopératoire. Le taux de récurrences loco-régionales observées à 5 ans était largement supérieur à celui du bras radiothérapie du PORTEC I : 14 % contre 3 %, et la survie globale n'était que de 58 % à 5 ans, incitant à maintenir l'indication de traitement adjuvant [24].

Pour ce groupe de patientes à haut risque de récurrence, les résultats médiocres observés poussent à intensifier le traitement. Une étude de phase II menée par le RTOG a montré que l'association d'une radio-chimiothérapie concomitante à une chimiothérapie adjuvante était faisable et prometteuse [25]. Une vaste étude randomisée internationale, PORTEC III, incluant les stades IB grade 3 avec emboles, IC et II grade 3, IIIA/IIIC et les adénocarcinomes à cellules claires ou papillaires séreux de stade 1B à III, est actuellement en cours. Le bras expérimental comporte une irradiation pelvienne (48,6 Gy en fractions de 1,8 Gy) potentialisée par deux injections de cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> (J1-J22) suivie de quatre cycles de carboplatine AUC 5 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> et est comparé à la même radiothérapie, exclusive.

Enfin, deux facteurs de risque ne figurant pas dans la classification de la FIGO doivent être pris en compte dans la discussion de la pertinence d'un traitement adjuvant : la cytologie péritonéale positive et la présence d'emboles lympho-vasculaires. L'importance de la positivité de la cytologie péritonéale, est débattue si bien que l'ESMO recommande de ne pas la prendre en compte lorsqu'elle est l'unique facteur de risque identifié pour la décision d'un traitement adjuvant de lésion de risque de récurrence faible [16]. Plusieurs études ont montré que la présence d'emboles était un facteur de risque de récurrence indépendant, même dans le cas de lésion de stade I et de faible risque. L'étude randomisée du GOG ne l'a identifiée que lorsqu'il était associé à un ou plusieurs autres facteurs de risque [19]. Briët *et al.* ont mené une étude rétrospective portant sur 239 patientes ayant une lésion de stade I, dont un peu plus de la moitié ont reçu une radiothérapie pelvienne adjuvante. 25,6 % de ces patientes présentaient des emboles, ce qui se tra-

duit par un risque de récurrence 2,6 fois plus élevé, et ce, qu'elles appartiennent au groupe à bas risque de récurrence (14,4 à 27,8 %) ou au groupe à haut risque (de 22,1 à 43,3 %) [26].

### La radiothérapie des patientes non opérables

La radiothérapie peut aussi être une alternative à la chirurgie lorsque les comorbidités contre-indiquent une intervention chirurgicale. La technique d'irradiation pelvienne est alors similaire à celle utilisée en adjuvant. En revanche, la curiethérapie nécessite la mise en place de sources radioactives intra-utérines afin de traiter l'ensemble de l'utérus. Ce geste nécessite une dilation du col et donc une anesthésie au minimum locorégionale. Les résultats obtenus sur une série de 54 patientes non opérables étaient de 80 et 85 % de survie spécifique à 5 ans pour les stades I et II respectivement, contre 98 et 100 % pour une cohorte contrôle de 108 patientes opérables [27]. Les taux de survie globale à 5 ans n'étaient en revanche que de 30 et 24 % contre 88 et 85 %.

### L'hormonothérapie

Cette thérapeutique, qui présente l'avantage de sa facilité d'administration et de sa faible toxicité, est surtout efficace chez des patientes présentant des adénocarcinomes de bas grade avec une expression des récepteurs hormonaux (œstrogène et/ou progestérone) [28].

L'hormonothérapie a été surtout étudiée dans le cancer de l'endomètre en situation avancée ou métastatique. Les taux de réponses obtenus sont aux alentours de 20 % pour les progestatifs [29] et plus modestes pour les antiœstrogènes [30]. Ces résultats auraient été probablement supérieurs en cas d'administration uniquement chez des patientes susceptibles d'en bénéficier. L'association médroxyprogéstérone acétate et tamoxifène a été étudiée avec des taux de réponses d'environ 30 % [31, 32]. Les antiaromatases et les analogues de la LHRH ont induit des taux de réponses inférieurs à 10 % dans des études de phases II chez des patientes pouvant avoir eu une première ligne de traitement [33, 34].

Les résultats obtenus en situation métastatique ont conduit à évaluer l'efficacité de l'hormonothérapie en situation adjuvante. Plusieurs essais randomisés ont posé la question, la plupart utilisant des progestatifs. Une méta-analyse incluant six essais randomisés prenant en compte les données publiées de 2 960 patientes ne démontre pas de bénéfice ni en survie globale ni en survie sans récurrence [35]. Un seul essai inclus dans la méta-analyse montrait une supériorité significative en survie globale en faveur de l'hormonothérapie adjuvante mais cet essai présente un déséquilibre des facteurs pronostiques en faveur du bras hormonothérapie [36]. Un autre essai, non inclus dans la méta-analyse, trouvait un bénéfice en survie, cet essai est cependant critiquable sur le plan méthodologique [37]. L'ensemble de ces essais en situation adjuvante sont des essais anciens et ne posait pas la question spécifiquement dans la population des adénocarcinomes bien différenciés hormonodépendants qui serait la population pouvant bénéficier le plus

d'une hormonothérapie adjuvante. Ce type d'essai serait cependant difficile à mettre en place en raison du bon pronostic spontané de cette population après chirurgie et radiothérapie et donc la nécessité d'inclure un très grand nombre de patientes pour espérer atteindre la significativité en survie.

## La chimiothérapie

De nombreuses molécules ont été testées en phase métastatique ou avancée, il n'existe cependant pas d'étude randomisée comparant une chimiothérapie aux soins palliatifs. En monothérapie, les taxanes, les anthracyclines et les sels de platine sont les molécules les plus actives avec des taux de réponses supérieurs à 20 % [38], d'autres molécules induisent des taux de réponses intéressants en première et deuxième ligne (tableau III).

Comme dans la plupart des autres localisations tumorales, la polychimiothérapie améliore le taux de réponse par rapport à la monochimiothérapie avec, cependant, une toxicité augmentée et un bénéfice incertain en survie globale. Plusieurs essais randomisés de combinaison de chimiothérapie ont été conduits (tableau IV) [39-43]. La seule association ayant démontré une amélioration significative de la survie est l'association doxorubicine 45 mg/m<sup>2</sup>, cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> et paclitaxel 160 mg/m<sup>2</sup> qui a été comparée au standard doxorubicine cisplatine avec une amélioration du taux de réponse (57 vs 34 %), de la médiane de survie sans progression (8,3 vs 5,3 mois) et de la survie globale (15,3 vs 12,3 mois) [43]. L'interprétation de ces résultats reste cependant délicate, d'une part le bras standard ne bénéficiait pas des facteurs de croissance systématiquement et les doses ont été donc plus souvent diminuées et d'autre part seulement 26 % des patientes dans le bras doxorubicine cisplatine ont reçu du paclitaxel lors de la progression. Il faut enfin noter une toxicité nettement supérieure avec le triplet rendant cette association difficilement applicable chez une population souvent âgée avec une comorbidité non négligeable. D'autres associations ont été rapportées dans des études de phase II non randomisées avec des taux de réponse intéressants comme

**Tableau III** – Taux de réponse en monothérapie en situation avancée ou métastatique.

| Drogue                   | Ligne de traitement               | Taux de réponse (%) |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Paclitaxel               | 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> | 27 à 37             |
| Docétaxel                | 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> | 21 à 30             |
| Doxorubicine Epirubicine | 1 <sup>re</sup>                   | 20 à 37             |
| 5-Fu                     | 1 <sup>re</sup>                   | 20                  |
| Cisplatine Carboplatine  | 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> | 4 à 42              |
| Topotécan                | 1 <sup>re</sup>                   | 20                  |
| Oxaliplatine             | 2 <sup>e</sup>                    | 13,5                |
| Ifosfamide               | 2 <sup>e</sup>                    | 15                  |
| Doxorubicine liposomale  | 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> | 9,5 à 11,5          |
| Ixabepilone              | 2 <sup>e</sup>                    | 12                  |

**Tableau IV** – Essais d'association de chimiothérapies en phase métastatique ou avancée.

| Étude            | Modalités de traitement                                                                                              | Nombre de patientes | Taux de réponse (%)    | Survie globale médiane (mois) |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------|
| GOG 48 [37]      | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> /3 sem vs                                                                          | 132                 | 22                     | 6,7                           |
|                  | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> + cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> /3 sem                                    | 144                 | 30                     | 7,3                           |
| EORTC-55872 [38] | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> /4 sem vs                                                                          | 87                  | 17                     | 7                             |
|                  | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> + cyspatine 50 mg/m <sup>2</sup> /4 sem                                            | 90                  | 43 ( <i>p</i> < 0,001) | 9                             |
| GOG 107 [39]     | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> /3 sem vs                                                                          | 131                 | 42                     | 9,2                           |
|                  | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> /3 sem                                           | 132                 | 22                     | 9                             |
| GOG 163 [40]     | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> /3 sem vs                                        | 157                 | 40                     | 12,6                          |
|                  | Doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> /3 sem                                          | 160                 | 43                     | 13,6                          |
| GOG 177 [41]     | Doxorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> /3 sem vs                                        | 129                 | 34                     | 12,3                          |
|                  | Doxorubicine 45 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> + paclitaxel 160 mg/m <sup>2</sup> + G-CSF/3 sem | 134                 | 57 ( <i>p</i> < 0,01)  | 15,3 ( <i>p</i> = 0,037)      |

doxorubicine liposomale carboplatine, vinorelbine cisplatine et paclitaxel carboplatine [44]. Cette dernière association est actuellement testée en comparaison avec le triplet TAP dans le GOG 209.

La place de la chimiothérapie en situation adjuvante n'est pas encore clairement établie. La plupart des essais randomisés se sont intéressés à une population à haut risque de récurrence ou en situation avancée mais souvent hétérogène. Le seul essai randomisé de phase III publié ayant montré un bénéfice significatif en faveur de la chimiothérapie adjuvante est le GOG 122 qui a comparé l'association cisplatine doxorubicine à une radiothérapie de l'abdomen in toto en adjuvant avec un hazard ratio de progression de 0,71. On ne peut cependant pas tirer des conclusions définitives de cet essai qui a inclus des patientes de stades III et IV pouvant avoir un résidu tumoral (< 2 cm) après la chirurgie et dont plus de 20 % présentaient un carcinome de type séreux [45]. Deux autres essais randomisés, italien [46] et japonais [47], ont posé la question de la chimiothérapie comparée à la radiothérapie en situation adjuvante après une chirurgie complète et n'ont pas trouvé de différence significative en termes de survie même si une analyse de sous-groupe non programmée a trouvé un bénéfice en faveur de la chimiothérapie pour la population de risque « intermédiaire-haut » dans l'essai japonais. Ces trois essais ont posé la question de la radiothérapie *versus* la chimiothérapie en situation adjuvante mais pas de leur combinaison qui serait peut-être plus intéressante pour la réduction du risque de récurrence aussi bien locale qu'à distance. Le groupe néerlandais s'intéresse actuellement à cette association dans l'essai PORTEC III en comparant dans une population à haut risque la radiothérapie pelvienne seule à la radiothérapie avec cisplatine en concomitant, suivi de paclitaxel carboplatine en adjuvant.

## Les thérapeutiques ciblées

Les mécanismes du processus oncogénique commencent à être mieux individualisés dans le cancer de l'endomètre permettant d'identifier des altérations génétiques pouvant être des cibles thérapeutiques intéressantes. Plusieurs molécules sont en cours de développement préclinique et clinique dont certaines dans des études de phase II avec des résultats parfois intéressants.

Les inhibiteurs de m-TOR sont parmi les plus prometteurs. Le temsirolimus qui est un inhibiteur par voie intraveineuse a induit 26 % de réponses partielles en première ligne [48]. D'autres inhibiteurs par voie orale sont en cours d'essai comme l'évérolimus ou le déférolimus. Les anti-angiogéniques présentent également un rationnel biologique important dans le cancer de l'endomètre, le bevacizumab a été utilisé en monothérapie dans une étude de phase II non encore publiée avec une activité intéressante [49]. Les inhibiteurs de la famille des récepteurs des facteurs de croissance épidermiques représentent une cible privilégiée. Le trastuzumab, anticorps monoclonal qui inhibe HER 2, souvent surexprimé dans les tumeurs de type II, n'a pas démontré d'activité significative dans une étude de phase II du groupe d'oncologie gynécologique américain (GOG) [50]. D'autres inhibiteurs de cette famille et notamment de l'EGFR sont en cours d'évaluation aussi bien les anticorps monoclonaux par voie intraveineuse que les petites molécules inhibitrices de tyrosines kinases par voie orale.

D'autres cibles thérapeutiques ciblées sont en cours d'évaluation aussi bien en monothérapie qu'en association avec des résultats encore préliminaires à différents stades de la maladie et méritent d'être suivies avec attention.

## Références

1. Pisani P, Bray F, Parkin DM (2002) Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 97: 72-81
2. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/default.htm>
3. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L *et al.* (2000) Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 18: 3459-63
4. Greene JL, Page DL, Fleming ID *et al.* (2002) *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. Berlin: Springer
5. Trope C, Kristensen GB, Abeler VM (2001) Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 15: 433-46
6. Wethington SL, Barrera Medel NI, Wright JD, Herzog TJ (2009) Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 115: 18-25. Epub 2009 Jul 26
7. Baekelandt MM, Castiglione M (2009) ESMO Guidelines Working Group. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20 Suppl 4: 29-31

8. Santin AD, Bellone S, Van Stedum S *et al.* (2005) Amplification of c-erbB2 oncogene: a major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. *Cancer* 104: 1391-7
9. Pecorelli S (2009) Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 105: 103-4
10. Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M *et al.* (1996) Parametrial involvement in endometrial carcinomas: its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 63: 114-9
11. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD *et al.* (1995) Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 56: 29-33
12. Chuang L, Burke TW, Tornos C *et al.* (1995) Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 58: 189-93
13. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q *et al.* (2009) Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373: 125-36
14. Ahmad K, Kim YH, Deppe G *et al.* (1989) Stage III carcinoma of the endometrium. Results of treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 10: 383-9
15. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR (1997) The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 67: 56-60
16. Baekelandt MM, Castiglione M (2008) Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19 Suppl 2: 19-20
17. Blake P, Swart AM, Orton J *et al.* (2009) Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 373: 137-46
18. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC *et al.* (2000) Surgery and postoperative radiotherapy *versus* surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 355: 1404-11
19. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, *et al.* (2004) A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 744-51
20. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC *et al.* (2001) The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 1246-55
21. Nout RA, Smit VT, Putter *et al.* (2010) Vaginal brachytherapy *versus* pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 375: 816-23
22. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM *et al.* (2009) Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 27: 3547-56

23. Lian J, Mackenzie M, Joseph K *et al.* (2008) Assessment of extended-field radiotherapy for stage IIIC endometrial cancer using three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70: 935-43
24. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC *et al.* (2004) Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 22: 1234-41
25. Greven K, Winter K, Underhill K *et al.* (2006) Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 103: 155-9
26. Briet JM, Hollema H, Reesink N *et al.* (2005) Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 96: 799-804
27. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT *et al.* (1996) Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 61: 189-96
28. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK (2007) Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 106: 325-33
29. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD *et al.* (1999) Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 17: 1736-44
30. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD (2001) Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 19, pp. 364-7
31. Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ *et al.* (2004) Gynecologic Oncology Group study. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 4-9
32. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P *et al.* (2004) Gynecologic Oncology Group study. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 10-4
33. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E *et al.* (2004) The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers--a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Int J Gynecol Cancer* 14: 650-8
34. Lhommé C, Vennin P, Callet N *et al.* (1999) *Gynecol Oncol*. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a French anticancer federation study. *Gynecol Oncol* 75: 187-93
35. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ (1996) Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 65: 201-7

36. Urba\_ski K, Karolewski K, Kojis Z *et al.* (1993) Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 14 Suppl: 98-104
37. Vishnevsky AS, Bokhman YaV, Loutfi G (1993) Favourable influence of adjuvant hormone therapy by oxyprogesterone caproate (OPC) and by its combination with tamoxifen on 5-year survival rate of surgical and combined treatment of primary endometrial carcinoma patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 14: 150-3
38. Fleming GF (2007) Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol* 25: 2983-90
39. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ *et al.* (1994) A randomized comparison of doxorubicin alone *versus* doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12: 1408-14
40. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G *et al.* (2003) European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Doxorubicin *versus* doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 14: 441-8
41. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD *et al.* (2004) Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 22: 3902-8
42. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC *et al.* (2004) Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin *versus* doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 15: 1173-8
43. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D *et al.* (2004) Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 22: 2159-66
44. Sorbe B, Andersson H, Boman K *et al.* (2008) Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 18: 803-8
45. Randall ME, Filiaci VL, Muss H *et al.* (2006) Randomized phase III trial of wholeabdominal irradiation *versus* doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 24: 36-44
46. Maggi R, Lissoni A, Spina F *et al.* (2006) Adjuvant chemotherapy *vs* radiotherapy in highrisk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer* 95: 266-71
47. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y *et al.* (2008) Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy *versus* cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 108: 226-33

48. Oza AM, Elit L, Biagni J, Chapman *et al.* (2006) Molecular correlates associated with a phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic or recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 24: 3003
49. Aghajanian C, Sill MW, Darcy K, Greer B *et al.* (2009) A phase II evaluation of bevacizumab in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 27: 5531
50. Fleming GF, Still MW, Darcy KM *et al.* (2010) Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2- positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 116: 15-20

## Traitement chirurgical

Le but du traitement chirurgical du cancer épithélial de l'ovaire est de réaliser une stadification anatomique précise et une réduction tumorale optimale.

Le compte rendu opératoire doit décrire toutes les lésions constatées, les gestes réalisés et la présence d'un résidu macroscopique. Il doit concorder avec le compte rendu anatomopathologique qui doit lui-même préciser la classification FIGO.

### Stades précoces (stade I) [1, 2]

#### Stadification

Lorsque la tumeur paraît limitée à un ou aux deux ovaires (stade IA et IB), l'intervention doit comporter l'exérèse tumorale et une stadification comportant des prélèvements dans tous les sites de dissémination abdominale de la maladie. La voie d'abord est une médiane sous-ombilicale. La présence de végétations néoplasiques sur la tumeur ovarienne est notée ainsi que la présence d'adhérences aux organes de voisinage. Un examen complet de la cavité abdominale est réalisé : utérus, pelvis, recto-sigmoïde, grêle et mésentère, appendice, cadre colique, grand épiploon, foie et ligament rond (en distinguant les granulations de la capsule des métastases intraparenchymateuses), pédicule hépatique, estomac, pancréas, rate, petit épiploon, coupes diaphragmatiques, paroi abdominale. Le liquide d'ascite s'il y en a, est prélevé pour analyse cytologique, sinon on réalise un lavage du cul-de-sac de Douglas et des gouttières pariéto-coliques, et un frottis des coupes diaphragmatiques. Les granulations péritonéales suspectes sont prélevées pour étude histologique, sinon des biopsies péritonéales à l'aveugle sont réalisées dans le pelvis, les gouttières et sur les coupes diaphragmatiques (une quinzaine de biopsies environ). L'épiploon doit faire l'objet d'une exérèse jusqu'au côlon transverse (omentectomie infracolique). Une appendicectomie, où peuvent se localiser des métastases, est recommandée en particulier dans les formes mucineuses.

Les aires ganglionnaires rétropéritonéales sont inspectées et palpées, les adénopathies suspectes prélevées. Il n'existe pas de consensus sur les modalités de l'exploration ganglionnaire qui va du simple prélèvement (*random sampling*) à une large lymphadénectomie. Des métastases ganglionnaires existent dans environ 15 % des tumeurs apparemment limitées à l'ovaire et font passer la maladie au stade IIIC. Elles sont localisées dans 25 % des cas au niveau pelvien, dans 25 % des

cas au niveau lombo-aortique et dans 50 % des cas à la fois au niveau pelvien et lombo-aortique. La valeur thérapeutique de la lymphadénectomie n'est pas démontrée et ses modalités ne sont pas établies : extensive bilatérale pelvienne et paraaortique, ou plus limitée [3]. Pour notre part, le curage ganglionnaire est systématique dès lors que la chirurgie abdominale est complète, l'inspection, la taille et l'aspect des gg ne prédisant pas la possibilité d'un envahissement [4].

### ***Exérèse : chirurgie standard***

L'annexectomie doit être bilatérale, l'exérèse complète du pédicule lombo-ovarien jusqu'à la veine cave à droite et jusqu'à la veine rénale à gauche (voies de drainage lymphatique) est recommandée par certains. Une hystérectomie totale est systématique [1] du fait de l'extension possible aux cornes utérines ou à l'endomètre (formes endométrioides surtout), ou d'une éventuelle double localisation ovarienne et endométriale. La rupture de la tumeur lors de l'exérèse fait passer au stade IC, qui aggrave le pronostic. Elle comprend aussi une hystérectomie totale non conservatrice, appendicectomie, omentectomie, curages pelviens et lombo-aortiques, biopsies multiples, cytologie péritonéale.

### ***Stadification incomplète et réintervention***

Lorsque l'information manque sur certains de ces paramètres (épiploon, ganglions notamment), la patiente doit être adressée dans un centre de référence pour réintervention. La restadification adéquate montre que le stade est plus évolué dans près d'un tiers des cas ce qui justifie un traitement complémentaire [5].

Pour les patientes opérées par coelioscopie d'une tumeur qui se révèle maligne à l'examen histologique, la réintervention de stadification doit être réalisée sans délai avec résection des trajets de trocars utilisés pour la coelioscopie (plusieurs observations de greffes tumorales pariétales à ce niveau ont été décrites) [6].

La stadification par laparoscopie est réservée à des équipes expérimentées [7].

### ***Chirurgie conservatrice des tumeurs unilatérales***

Une attitude conservatrice est admise pour les tumeurs strictement limitées à l'ovaire et de faible grade de différenciation. Elle est plus hasardeuse pour les tumeurs avec rupture capsulaire ou cytologie péritonéale positive (IC), les tumeurs indifférenciées ou à cellules claires.

Chez la femme avec désir de grossesse, on peut proposer une annexectomie unilatérale en respectant la procédure de stadification décrite précédemment, y compris au niveau ganglionnaire. L'ovaire controlatéral doit être examiné mais sa biopsie systématique qui risque d'être insuffisante et génératrice d'adhérences postopératoires préjudiciables à la fécondité, reste discutée. Le risque de bilatéralité, de l'ordre de 15 %, varie selon le type et le grade histologiques. Une chirurgie radicale après la (ou les) grossesse(s) a un intérêt théorique en raison du risque de récurrence ou de cancer controlatéral mais n'a pas été évaluée.

### Formes avancées (stades IIB, III et IV)

Les formes avancées sont définies par des implants tumoraux microscopiques ou macroscopiques au-delà des ovaires, habituellement sur les organes pelviens ou intra-abdominaux. Dans ces cas, on sait que la réduction tumorale chirurgicale a un rôle thérapeutique capital et que le volume tumoral résiduel a une valeur pronostique [1, 8-11]. Quand le résidu est nul la survie est de 60 % à 4 ans, elle est de 35 % si le résidu est inférieur à 2 cm et de 20 % s'il est supérieur à 2 cm [12].

La survie est inversement corrélée à la taille du résidu jusqu'à 2 cm (tableau I), au-delà de 2 cm le pronostic reste le même.

**Tableau I** – Survie en fonction du résidu tumoral.

| Résidu tumoral | Survie  |
|----------------|---------|
| 0              | 39 mois |
| 0 - 0,5 cm     | 29 mois |
| 0,6 - 1,5 cm   | 18 mois |
| > 1,5 cm       | 11 mois |

La définition du résidu optimal, variable selon les équipes, repose sur la taille du nodule tumoral résiduel le plus volumineux : un seuil supérieur à 2 cm a l'avantage de l'analogie avec celui de la stadification FIGO permettant de distinguer les stades IIIB et IIIC mais un résidu < 1 cm est souvent choisi dans les essais cliniques internationaux (EORTC, European Organisation for Research and treatment of Cancer ; GOG, Gynecologic Oncology Group). Par opposition, on définit un résidu suboptimal.

Il est important de remarquer que le volume résiduel est à la fois le reflet de l'ardeur chirurgicale et de la « facilité » de la résection des masses tumorales, et il est difficile de prouver le bénéfice de la réduction tumorale maximale. Un essai thérapeutique sur cette question s'est révélé irréaliste, mais l'étude de l'EORTC, décrite plus loin, démontre indirectement l'importance de la chirurgie qui après 3 cycles de chimiothérapie améliore la survie chez des malades où le résidu initial était non optimal. Les travaux d'Eisenkop confirment l'intérêt de la chirurgie de debulking initiale, soulignant l'importance d'une chirurgie complète par rapport à une chirurgie optimale ou sub-optimale [4]. Dans cette étude publiée en 1998, les paramètres de 166 patientes atteintes d'une maladie avancée stade III ou IV ont été analysés. Une maladie résiduelle nulle a pu être obtenue dans 85,3 % des cas, ce qui est largement supérieur aux taux habituels rapportés dans la littérature, avec une morbidité et une mortalité opératoire équivalente (mortalité 1,8 %, morbidité globale 41,8 %, durée d'hospitalisation moyenne 12 jours). Cette chirurgie complète permet d'obtenir une médiane de survie globale de 54 mois et un taux de survie à 5 ans de 48 % pour l'ensemble de la cohorte. En analyse multivariée, les facteurs pronostiques significatifs en termes de survie sont le caractère complet ou non de la chirurgie, le stade tumoral (stade III *versus* stade IV), le volume de l'ascite et l'âge. Le tableau II illustre l'importance de la chirurgie complète dans le traitement des cancers ovariens.

### L'acte chirurgical

La voie d'abord est médiane, à cheval sur l'ombilic, pouvant être agrandie aussi bien vers le bas que vers le haut jusqu'en xyphopubien si nécessaire.

Les principes sont les mêmes que ceux décrits ci-dessus pour les stades précoces : l'inspection abdominale avec prélèvement de liquide pour cytologie, la notation de l'aspect, de la situation des masses tumorales et de leur taille permet la stadification anatomoclinique (tableau II).

Les formes avancées impliquent une chirurgie radicale voire supra-radical pour obtenir un résidu tumoral nul. Grande partie du péritoine pelvien : Hudson type I.

**Tableau II** – Chirurgie du cancer de l'ovaire.

| Chirurgie standard   | Chirurgie radicale   | Chirurgie supra-radical   |
|----------------------|----------------------|---------------------------|
| Ht non conservatrice | Ht non conservatrice | Ht non conservatrice      |
| Appendicectomie      | Appendicectomie      | Appendicectomie           |
| Curages ggr          | Curages ggr          | Curages ggr               |
| Omentectomie         | Omentectomie         | Omentectomie              |
| Cyto-péritonéale     | Cyto-péritonéale     | Cyto-péritonéale          |
|                      |                      | Coupoles +/- splénectomie |

**Tableau III** – Classification du cancer de l'ovaire [13].

| Stades FIGO | Classification TNM | Extension                                                                                                                 |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I           | T1                 | Tumeur limitée aux ovaires                                                                                                |
| IA          | T1A                | Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte                                                                      |
| IB          | T1B                | Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes                                                                               |
| IC          | T1C                | Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| II          | T2                 | Tumeur ovarienne étendue au pelvis                                                                                        |
| IIA         | T2A                | Extension à l'utérus et/ou aux trompes                                                                                    |
| IIIB        | T2B                | Extension aux autres organes pelviens                                                                                     |
| IIC         | T2C                | Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou lavage péritonéal                                  |
| III         | T3 et/ou N1        | Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales                                     |
| IIIA        | T3A                | Métastases péritonéales microscopiques                                                                                    |
| IIIB        | T3B                | Métastases macroscopiques ≤ 2 centimètres                                                                                 |
| IIC         | T3C et/ou N1       | Métastases macroscopiques > 2 centimètres et/ou adénopathies métastatiques régionales                                     |
| IV          | M1                 | Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)                                                            |

L'exérèse comporte annexectomie, hystérectomie, omentectomie, appendicectomie et ablation des masses intra-abdominales :

- annexectomie bilatérale avec résection complète du pédicule vasculaire lombo-ovarien à droite jusqu'à la veine cave, à gauche jusqu'à la veine rénale gauche ;
- hystérectomie totale avec suture vaginale pour limiter la fistule d'ascite postopératoire ; pour un chirurgien expérimenté, même devant un pelvis comblé par les éléments tumoraux, en suivant le plan de clivage sous-péritonéal une exérèse est le plus souvent possible, non seulement de l'utérus et des ovaires, mais aussi de la plus grande partie du péritoine pelvien, en particulier des culs-de-sac vésico-utérins et du cul-de-sac de Douglas où se collectent volontiers les nodules métastatiques ;
- omentectomie (infiltration infraclinique dans 10 à 30 % des cas) ;
- appendicectomie systématique (infiltration dans 23 % des cas de grade 2 et 3 ou de tumeurs mucineuses) ;
- l'exérèse des nodules péritonéaux nécessite des résections digestives dans 25 à 40 % des cas le plus souvent au niveau du recto-sigmoïde, de l'iléon terminal et du côlon ascendant ; ces résections ne doivent être entreprises que si elles permettent une réduction tumorale optimale ou complète, ou pour lever préventivement une compression digestive ;
- de façon générale, les résections doivent rester dans les limites du « raisonnable » et l'ultraradicalité chirurgicale doit être considérée avec la plus grande circonspection.

La lymphadénectomie ne sera envisagée que si la réduction tumorale abdominale a été optimale, ou inférieure à 1 cm, et si l'état peropératoire le permet ; des métastases ganglionnaires sont présentes dans environ 30 % des stades II et 55 % des stades III.

### **Résultats**

Une réduction tumorale suboptimale (< 1 cm) est obtenue dans 50 à 75 % des cas. Elle est plus fréquente pour les chirurgiens oncologues (expérience et motivation plus grandes) [9].

### **Chirurgie de l'intervalle**

Une étude de l'EORTC montre d'une part l'efficacité de la réduction tumorale chirurgicale et d'autre part l'intérêt éventuel d'une chimiothérapie première [14]. Dans cette étude, les patientes qui n'avaient pas bénéficié d'une réduction tumorale de bonne qualité lors de l'intervention initiale (résidu > 1 cm) étaient soumises à trois cycles de chimiothérapie et, en cas de réponse, étaient randomisées entre poursuite de la chimiothérapie ou nouvelle tentative de réduction tumorale chirurgicale. Dans le groupe où une chirurgie intermédiaire a été réalisée, un résidu tumoral optimal (< 1 cm) a pu être obtenu par cette deuxième intervention dans 63 % des cas. La survie à deux ans des malades réopérées est de 56 % contre 46 % pour celles chez qui la chimiothérapie a été continuée (réduction de mortalité de 33 %) et le gain de médiane de survie est de 6 mois [14]. Une méta-analyse récente

des premières études, réalisée par la Cochrane, ne retrouve finalement pas d'avantage de la chirurgie intervalaire sur la chirurgie d'emblée sauf chez les patientes dont la chirurgie n'a pas été réalisée par un onco-gynécologue [15].

Pour cette raison, l'EORTC a conduit un essai randomisé de non-infériorité. Il ne montre pas de différence en termes de survie globale ou sans rechute lorsque les patients ont reçu 3 cures de chimiothérapie puis chirurgie intervalaire puis 3 cures de chimiothérapie ou alors chirurgie de debulking d'abord puis 6 cures de chimiothérapie (médiane SSR 12 mois dans les deux groupes, 29 mois de SG *versus* 30 mois pour la survie globale). La taille du résidu est là aussi, le meilleur facteur de survie dans les deux bras. Cette étude ouvre la porte de l'utilisation de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer de l'ovaire, vu que la morbidité périopératoire est inférieure à celle de la chirurgie d'emblée, notamment pour les patientes de stade avancé pour lesquelles la chirurgie R0 n'est pas possible d'emblée. Cependant, il convient de faire valider cette chirurgie non optimale (*a priori*) par une équipe entraînée [16].

Au total, la chirurgie de réduction tumorale est recommandée par tous les auteurs [17]. Elle est réalisée au mieux par une équipe ayant l'expérience de la chirurgie cancérologique, de la chirurgie gynécologique et de la chirurgie viscérale, et qui dispose d'un plateau technique adapté en particulier pour assurer les soins postopératoires. La réduction tumorale doit être maximale avec le souci de laisser en place le moins de tumeur possible. La chirurgie ultraradicale doit cependant être considérée avec prudence car il faut éviter que des suites opératoires trop longues ne retardent la mise en œuvre de la chimiothérapie. Les interventions pour cancer avancé de l'ovaire doivent être entreprises après une préparation intestinale identique à celle préconisée en chirurgie digestive. Si une résection recto-sigmoïdienne est réalisée, une anastomose colorectale basse est toujours possible et une iléostomie définitive est proscrite pour ne pas altérer la qualité de vie des patientes. Une colostomie de décharge est en revanche envisageable [2].

Le compte rendu opératoire doit comporter : une description détaillée des lésions avant exérèse, une description précise des gestes effectués, une description précise de la taille et de la localisation des résidus tumoraux laissés en place.

Si la réduction tumorale initiale n'a pu être complète ou optimale, il est recommandé de faire deux ou trois cycles de chimiothérapie et de tenter une réduction tumorale intermédiaire si la maladie répond à la chimiothérapie [2].

## Chirurgie de réévaluation (Second Look)

### Définition

Il s'agit de l'intervention réalisée après la chimiothérapie de première ligne chez une malade en rémission complète, clinique, radiologique et biologique afin d'évaluer l'état de la cavité abdominale.

Cette exploration est classiquement identique à celle de la stadification chirurgicale initiale :

- cytologie de lavage ;
- biopsie des granulations ou masses péritonéales suspectes ;

- biopsies systématiques au niveau du péritoine pelvien, des gouttières pariétocoliques, des coupes diaphragmatiques et des reliquats épiploïques (dix à quinze prélèvements différents) ;
- lymphadénectomie si elle n'a pas été réalisée initialement.

Une évaluation par laparoscopie permet d'éviter une seconde laparotomie, sans que l'on puisse assurer une qualité d'évaluation aussi parfaite. Elle est par ailleurs relativement risquée chez des patientes ayant déjà subi une chirurgie abdominale majeure (18 % d'incidents). L'intérêt de cette technique est particulièrement évident si une carcinose péritonéale est visualisée d'emblée, évitant d'aller plus loin dans les investigations. Sinon l'exploration doit être aussi complète que par laparotomie avec les mêmes prélèvements. La laparoscopie est également attractive comme examen d'évaluation d'un traitement expérimental.

### **Résultats**

La réponse complète pathologique (RCp) est définie par des prélèvements cyto-histologiques tous négatifs. Dans les stades avancés après chimiothérapie avec platine, une RCp est observée chez 20 à 30 % des malades opérées [18]. Ce taux varie de 7 % quand le résidu initial est suboptimal à 49 % dans les stades III avec résidu optimal. C'est ce groupe restreint de malades qui a le meilleur pronostic avec une survie à 5 ans entre 45 et 90 % selon les séries (certaines comportant des stades précoces). Cinq à 10 % de malades sont indemnes plus de dix ans après le traitement initial et peuvent être considérées comme guéries. Dans les stades précoces, le taux de RCp varie entre 85 et 100 %.

La maladie est dite microscopique quand aucun élément tumoral n'est visible ou palpable mais un ou plusieurs prélèvements cyto-histologiques sont positifs ; dans ces cas, la survie est proche de celle des malades en RCp.

Le pronostic des malades ayant un résidu macroscopique après chimiothérapie est défavorable avec une probabilité de survie entre 0 et 20 % à cinq ans [1, 8].

### **Intérêt de la laparotomie d'évaluation**

La laparotomie d'évaluation est irremplaçable pour évaluer avec certitude l'effet du traitement, notamment dans le cas d'expérimentation thérapeutique où une évaluation fiable est indispensable. Elle est critiquée car il n'est pas démontré qu'elle procure un bénéfice aux patientes même si une nouvelle réduction tumorale a pu être réalisée lors de cette intervention.

Le consensus actuel est de ne pas réaliser systématiquement la laparotomie d'évaluation et de la réserver aux essais cliniques [19]. On peut remarquer cependant que dans l'essai de l'EORTC déjà signalé [14], c'est probablement parce que la chimiothérapie est encore active après les trois premiers cycles que la nouvelle réduction tumorale chirurgicale améliore la survie. La découverte de traitements de rattrapage ou de consolidation efficaces, sans résistance croisée avec la première ligne de chimiothérapie, donnerait certainement un regain d'intérêt pour le Second Look systématique.

La chirurgie de réévaluation ou Second Look n'est pas recommandée systématiquement en pratique courante car il n'est pas prouvé qu'elle apporte un bénéfice aux patientes. Elle peut être proposée si elle a des chances de conduire à une modi-

fication de la thérapeutique ultérieure. Dans ce cas, elle peut être réalisée par laparotomie ou par cœlioscopie à condition que l'opérateur soit entraîné à cette technique. Si la chirurgie initiale ne correspond pas à la chirurgie standard, en particulier si la lymphadénectomie n'a pas été faite, une seconde intervention peut être réalisée pour la faire car des études ont montré la persistance d'adénopathies métastatiques malgré la chimiothérapie [2].

### **Chirurgie en cas de rechute**

Le rôle de la chirurgie chez les malades qui rechutent est mal précisé. Dans des populations sélectionnées, elle permet une réduction tumorale optimale chez la moitié des malades environ avec une morbidité opératoire similaire à celle de la chirurgie initiale [20]. Les facteurs pronostiques favorables qui peuvent inciter à une chirurgie lors de la rechute sont : un intervalle libre supérieur à 12 mois (le plus constamment rapporté), un volume résiduel optimal après la première chirurgie, le type histologique séreux et le grade 1-2 de la tumeur primitive, la présence d'un seul site tumoral au moment de la récurrence, la possibilité d'obtenir un volume résiduel optimal après chirurgie (facteur le plus déterminant pour la survie), l'administration d'une chimiothérapie après l'intervention (avant pour certains) [21-25].

Des protocoles d'études randomisées sont en cours pour valider cette pratique.

### **Chirurgie en cas d'occlusion intestinale en phase avancée**

L'occlusion intestinale est une complication fréquente des cancers ovariens récidivants et représente une indication chirurgicale difficile : dans la moitié des cas, l'exérèse d'une masse tumorale permet de lever l'obstacle pour une durée de 4 à 6 mois, parfois au prix d'une dérivation digestive ou d'une colostomie mais une fois sur deux l'extension tumorale diffuse rend impossible tout geste approprié. Dans ces cas, l'intervention aggrave le pronostic : environ 30 % des malades décèdent durant l'hospitalisation et la qualité de vie peut être détériorée par une fistule postopératoire [26]. L'imagerie, que ce soit une échographie, un scanner ou un transit du grêle à la gastrographine, permet rarement de préciser la nature des lésions. Le dilemme est de décider une laparotomie risquée et au bénéfice aléatoire.

Lorsque la tumeur est potentiellement chimiosensible, une chimiothérapie peut lever l'obstacle transitoirement, mais si la tumeur est chimiorésistante, la chimiothérapie est contre-indiquée.

## Chimiothérapie des formes avancées (stade IIB-IV)

### Les platines et le paclitaxel

#### Association cisplatine-paclitaxel

Deux essais randomisés ont clairement démontré une amélioration de la survie par l'introduction du paclitaxel et il est recommandé actuellement d'utiliser en première ligne l'association platine-paclitaxel [27-28].

La première étude, réalisée aux États-Unis (GOG 111) [29], de 386 patientes avec un résidu postopératoire suboptimal ( $\geq 1$  cm) a comparé l'association cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>)-paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 24 heures) à l'association cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>)-cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>), six cycles à intervalle de trois semaines. La médiane de survie est améliorée de 14 mois ( $p < 0,001$ ) dans le bras paclitaxel (tableau IV).

L'essai euro-canadien (OV-10) [27] a comparé l'association cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>)-paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 3 heures) à l'association cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>)-cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>) chez 680 patientes avec résidu optimal ou suboptimal et montre également une amélioration de la survie de 10 mois dans le bras paclitaxel ( $p < 0,001$ ) (tableau IV).

**Tableau IV** – Études randomisées comparant cisplatine-cyclophosphamide *versus* cisplatine-paclitaxel.

|                       | Cisplatine-cyclophosphamide |         | Cisplatine-paclitaxel |         |
|-----------------------|-----------------------------|---------|-----------------------|---------|
|                       | GOG 111                     | OV-10   | GOG 111               | OV-10   |
| Réponse globale       | 60 %                        | 66 %    | 73 %                  | 77 %    |
| Réponse complète      | 31 %                        | 36 %    | 51 %                  | 50 %    |
| Survie sans récidence | 13 mois                     | 12 mois | 18 mois               | 17 mois |
| Médiane survie        | 24 mois                     | 25 mois | 38 mois               | 35 mois |

Dans les deux études, la tolérance de l'association cisplatine-paclitaxel est acceptable, mais le paclitaxel administré à 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 3 h entraîne plus de neuropathies périphériques. Pour cette raison, il est recommandé, lorsqu'il est associé au cisplatine, de perfuser le paclitaxel en perfusion de 24 h à 135 mg/m<sup>2</sup> [27].

Les résultats de l'essai GOG 132 [30] ne viennent pas démentir ces résultats mais précisent une notion inexplorée jusque-là : le cisplatine utilisé seul à 100 mg/m<sup>2</sup> a une efficacité égale à l'association cisplatine-paclitaxel lorsque le paclitaxel est utilisé de façon croisée. Dans cette étude, 648 malades avec résidu suboptimal ( $> 1$  cm) ont reçu six cycles de cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> ou de paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>/24 h ou de paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> - cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>. Le traitement lors de la progression ou de l'échec de la chimiothérapie initiale a comporté chez 52 % des malades du groupe cisplatine du paclitaxel et chez 69 % du groupe pacli-

taxel du cisplatine ou du carboplatine ; 39 % des malades du groupe cisplatine-paclitaxel ont reçu à nouveau un platine et 40 % n'ont reçu ni platine ni paclitaxel. Les résultats sont rapportés dans le tableau V.

**Tableau V** – Résultats de l'étude GOG 132 comparant cisplatine *versus* paclitaxel *versus* cisplatine-paclitaxel (d'après [30]).

|                                               | Cisplatine (%) | Paclitaxel (%) | Cisplatine-paclitaxel (%) |
|-----------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------------|
| RC clinique                                   | 42             | 21             | 43                        |
| RP clinique                                   | 25             | 21             | 23                        |
| Non réponse                                   | 33             | 57             | 33                        |
| RC pathologique                               | 18             | 6              | 24                        |
| Maladie microscopique                         | 13             | 6              | 23                        |
| Maladie résiduelle (chirurgicale ou médicale) | 69             | 88             | 63                        |
| Survie sans récidence                         | 16,4 mois      | 10,8 mois      | 14,1 mois ( $p = 0,002$ ) |
| Survie globale                                | 30,2 mois      | 25,9 mois      | 26,3 mois ( $p = 0,310$ ) |

Dans le groupe paclitaxel seul, les neutropénies, les épisodes fébriles et l'alopécie sont plus fréquents et plus sévères ( $p < 0,001$ ). La neutropénie et les fièvres en aplasie sont plus fréquentes dans le groupe paclitaxel seul qu'avec l'association cisplatine-paclitaxel ( $p = 0,008$ ). Les toxicités digestive, rénale et neurologique sont plus sévères dans le groupe cisplatine seul. Les toxicités digestives, érythrocytaires et plaquettaires sont plus fréquentes et plus sévères avec le cisplatine en général.

Bien que les résultats de cette étude soient quelque peu troublants en ce qui concerne l'efficacité, la conclusion est univoque : l'association cisplatine-paclitaxel est à préférer du fait de sa meilleure tolérance digestive, rénale et neurologique. Cette étude confirme que le cisplatine reste la molécule de référence pour le traitement des cancers de l'ovaire.

### **Association carboplatine-paclitaxel**

#### **Intérêt du carboplatine**

Du fait de sa meilleure tolérance, le carboplatine est souvent préféré au cisplatine. La toxicité des deux drogues est différente, le cisplatine est responsable de nausées et de vomissements transitoires, mais surtout de fatigue et de toxicité rénale et neurologique durables. Le carboplatine a essentiellement une toxicité hématologique transitoire, notamment sur les plaquettes.

L'efficacité de ces deux analogues est identique :

- avant l'introduction du paclitaxel, 12 études randomisées ont comparé le cisplatine et le carboplatine [31, 32]. Dans la méta-analyse de l'Advanced Ovarian Cancer Trialist Group (AOCTG) portant sur 11 de ces essais (2 061 malades), il n'y a pas de différence de survie entre les deux groupes ( $p = 0,34$ ) [33]. La conférence de consensus du NIH a considéré l'efficacité des deux sels de platine équivalente, avec une moindre toxicité pour le carboplatine [15] ;

– en association au paclitaxel, trois études ont comparé carboplatine et cisplatine. Elles confirment l'équivalence d'efficacité des deux drogues : l'étude de l'AGO (798 malades) qui compare, associés à paclitaxel 185 mg/m<sup>2</sup>/3 h, carboplatine AUC-6 à cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> [34], l'étude hollandaise (190 malades) qui compare, associés à paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/3 h, carboplatine AUC-5 à cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> [35] et l'étude GOG 157 (840 malades) qui compare, associés à paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24 h, carboplatine AUC-7,5 à cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> [27].

Dans ces trois études, la tolérance de l'association carboplatine-paclitaxel est meilleure que celle de cisplatine-paclitaxel, et il est préférable d'utiliser en première ligne l'association carboplatine-paclitaxel [19].

### Posologie du carboplatine

Le rapport de dose respectivement de 1 à 4 entre cisplatine et carboplatine a été défini arbitrairement à la suite des essais de phase I. Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur cette question. L'aire sous la courbe de la concentration sérique du carboplatine (*Area Under the Curve* = AUC) est inversement proportionnelle à la filtration rénale glomérulaire mesurée par EDTA (FRG) [36] (Dose totale de carboplatine (mg) = AUC cible × (FGR + 25)) et la toxicité du carboplatine est étroitement corrélée à la fonction rénale. Ces propriétés sont utilisées pour individualiser la dose de carboplatine selon la fonction rénale des malades. La clairance de la créatinine peut être estimée plus aisément par la formule de Cockcroft et Gault :

$$\text{Filtration glomérulaire rénale} = 1,04 \times \frac{[140 - \text{âge (ans)} \times \text{poids (kg)}]}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

ou celle de Jelliffe :

$$\text{GFR} = \frac{(98 - 0,8 (\text{âge} - 20)) \times S}{\text{Créatininémie} \times 1,73} \times 0,9$$

S = surface corporelle en m<sup>2</sup>.

Certaines formules ont été établies pour calculer la dose de carboplatine directement à partir de la créatininémie : formule de Chatelut :

Clairance du carboplatine (mL/min) =

$$0,134 \times \text{poids} + \frac{218 \times \text{poids} \times (1 - 0,00457 \times \text{âge}) \times (1 - 0,314 \times \text{sexe})}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

poids en kg

âge en années

sexe = 0 chez l'homme

sexe = 1 chez la femme

et formule d'Egorin :

$$\text{Dose carboplatine (mg/m}^2\text{)} = 0,091 \times \frac{\text{clairance créatinine (mL/min)}}{\text{surface corporelle (m}^2\text{)}} \times \left[ \left( \frac{\text{tx plq - nadir plq cible}}{\text{tx plq}} \times 100 \right) - A \right] + 80$$

|                 |   |                                                         |
|-----------------|---|---------------------------------------------------------|
| A               | = | 0 chez les patientes non prétraitées                    |
| A               | = | 17 chez les malades prétraitées                         |
| nadir plq cible | : | taux de plaquettes minimum visé                         |
| tx plq          | : | taux de plaquettes au moment du cycle de chimiothérapie |

### Intérêt de l'association

Plusieurs essais cliniques ont été menés pour répondre à la question de l'association optimale avec le carboplatine. En premier lieu, il convient de souligner que les sels de platine en monothérapie restent dans certaines situations (typiquement, les patientes âgées et fragiles) une option thérapeutique valable. En effet, quelques études dont les essais GOG-132 et ICON 3 ne sont pas en défaveur de l'utilisation d'une monothérapie par platine (en comparaison avec les combinaisons platine/taxane) [30, 37, 38]. Il est possible que la possibilité de traitement séquentiel et la meilleure dose-intensité chez les patientes traitées par « monothérapie » soient des raisons pour expliquer cette absence de bénéfice nette des « bi-chimiothérapies » dans ces essais.

Pourtant l'association carboplatine/paclitaxel reste la chimiothérapie de référence et ce d'autant plus qu'elle est acceptée par la plupart des auteurs comme le bras standard des essais cliniques de chimiothérapie [21]. En effet, plusieurs études ont tenté de démontrer la supériorité d'un triplet de chimiothérapie par rapport à la combinaison carboplatine/paclitaxel. Ainsi, le Gynecologic Cancer InterGroup (GCGI) a montré l'absence de bénéfice des triplets de chimiothérapie comportant soit de l'épirubicine, soit du topotécan soit de la doxorubicine liposomale, en plus de l'association carboplatine/paclitaxel [39]. Il n'y a pas pour l'instant de données susceptibles de faire préférer une autre chimiothérapie que la bithérapie carboplatine/taxane pour la chimiothérapie des formes avancées.

### Dose-intensité de platine

La dose-intensité de platine a été étudiée pour des variations d'un facteur deux au maximum. Levin a montré qu'il existe dans les études anciennes un effet dose-intensité du platine [41] qui s'estompe au-delà d'un seuil de 25 à 30 mg/m<sup>2</sup> par semaine [42]. Dans les études randomisées, les résultats sont discordants : deux montrent un bénéfice pour une dose-intensité plus forte, quatre ne montrent pas d'effet significatif. Lorsque l'on fait varier la dose-intensité tout en conservant la même dose totale de platine, deux études montrent un bénéfice pour une dose-intensité plus forte [43] et trois ne montrent pas d'effet significatif [44].

Les toxicités hématologique et neurologique sont plus importantes pour les doses-intensités fortes [45].

Une méta-analyse (4 118 patientes) sur 61 essais prospectifs, dont certains non randomisés, ne montre pas de corrélation entre la survie et la dose-intensité du cisplatine seul, mais indique que le risque de rechute est significativement plus élevé pour une dose-intensité globale inférieure à six cycles de cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> - cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines [46].

Pour le carboplatine, les études n'ont pas montré de différence de survie en monochimiothérapie entre AUC-6 et AUC-12 et lorsque du cyclophosphamide est associé entre AUC-4 et AUC-8. Associé au paclitaxel, l'AUC cible du carboplatine varie selon les études de 5 à 7,5 mg × mL/min. Il n'est pas certain qu'une AUC supérieure à 5 mg × mL/min soit bénéfique [21].

Une métaanalyse sur des données individuelles serait intéressante pour bien évaluer l'effet dose-intensité des platines.

### **Le docétaxel**

Dans les essais de phase II, le docétaxel montre une efficacité similaire au paclitaxel avec un taux de réponse d'environ 30 % [47]. Une étude randomisée de phase III publiée [48, 49] a comparé le carboplatine (AUC 5 déterminée par la formule de Calvert, la filtration glomérulaire ayant été mesurée par radio-isotope 51CrEDTA) associé soit au paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures) soit au docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup> en 1 heure). Les résultats montrent une efficacité identique en survie sans rechute mais une toxicité différente : hématotoxicité avec le docétaxel et neurotoxicité avec le paclitaxel.

### **Les alkylants**

Les alkylants (melphalan, chlorambucil, thiotépa, ifosfamide et surtout cyclophosphamide) ont longtemps été les molécules de base des chimiothérapies des cancers ovariens, en association aux platines. Ils ont été détrônés, en première ligne, par les taxanes plus efficaces. Il reste à déterminer leur place en deuxième ligne.

On connaît le risque à long terme d'induction de leucémie aiguë par ces médicaments.

### **Les anthracyclines**

#### ***L'adriamycine***

L'adriamycine est l'anthracycline de référence. Elle est utilisée dans les cancers ovariens à des doses variant de 30 à 60 mg/m<sup>2</sup>. Trois méta-analyses d'essais randomisés ont évalué l'addition de l'adriamycine à une chimiothérapie, deux sont sélectives portant sur les essais comparant cisplatine-cyclophosphamide (CP) à cisplatine-cyclophosphamide-adriamycine (CAP) [51, 52] et une plus générale où le protocole de chimiothérapie de référence pouvait comporter ou non du cisplatine [53]. Ces analyses montrent un bénéfice de l'addition d'adriamycine.

La méta-analyse de l'Ovarian Cancer Meta Analysis Project sur données individuelles, montre une survie à six ans de 27 % pour CAP et de 20 % pour CP, le risque relatif de décès étant de 0,85 [51].

La méta-analyse publiée par Fanning sur données publiées (30 études dont 5 randomisées, 2 060 patientes) montre une survie à 3 ans de 43 % pour CAP contre 35 % pour CP,  $p = 0,001$  [51].

La troisième méta-analyse sur données individuelles recoupe les données des patientes des méta-analyses précédentes et de l'Advanced Ovarian Cancer Trialists Group [33]. Elle montre une amélioration de la survie lorsqu'on ajoute l'adriamycine ( $RR = 0,85$ ,  $p = 0,003$ ) ; pour les auteurs, la chimiothérapie standard aurait dû être cisplatine-adriamycine et non pas cisplatine-cyclophosphamide [54].

Il est important de remarquer que la dose de cisplatine (50-60 mg/m<sup>2</sup>) des essais comportant cette drogue en association est non optimale par rapport aux doses recommandées actuellement (75 mg/m<sup>2</sup>) et il reste à démontrer l'intérêt de l'adriamycine avec une dose optimale de platine.

### Épirubicine

Trois essais randomisés ont comparé épirubicine et adriamycine. Le nombre de malades de ces études est insuffisant pour conclure valablement [29] (tableau VI).

Aux doses utilisées, la toxicité cardiaque est plus fréquente avec l'adriamycine.

Deux essais randomisés ont évalué le bénéfice de l'adjonction de l'épirubicine à la chimiothérapie standard (carboplatine plus paclitaxel). Les deux études qui ont comparé carboplatine AUC 5-paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> à carboplatine AUC5-paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> épirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> (AGO-GINECO) ou épirubicine 75 mg/m<sup>2</sup> (EORTC-NOCOVA-NCIC) ont permis de répondre définitivement sur la place de l'adriamycine en première ligne en association avec le doublet carboplatine-paclitaxel.

Ces deux études randomisées de phase III ne montrent pas de bénéfice en faveur du traitement comportant de l'épirubicine *versus* traitement standard [53, 54].

**Tableau VI** – Essais randomisés comparant adriamycine et épirubicine.

| Références     | Traitement                                       | n  | Stades        | Survie Globale | p    |
|----------------|--------------------------------------------------|----|---------------|----------------|------|
| Bezwoda, 1996  | C <sub>600</sub> A <sub>40</sub> P <sub>60</sub> | 27 | NP            | NP             | NP   |
|                | C <sub>600</sub> E <sub>50</sub> P <sub>60</sub> | 24 |               |                |      |
| Hernadi, 1988  | C <sub>1000</sub> P <sub>60</sub>                | 16 | III & IV      | 12 mois        | 0,01 |
|                | C <sub>600</sub> A <sub>60</sub> P <sub>60</sub> | 16 | Résidu < 2 cm | 26 mois        |      |
| Homesley, 1992 | C <sub>600</sub> E <sub>60</sub> P <sub>60</sub> | 16 |               | 14 mois        | NS   |
|                | 8 P <sub>60</sub> A <sub>60</sub>                | 54 | III & IV      | 25 mois        | 0,70 |
|                | 8 P <sub>60</sub> E <sub>75</sub>                | 62 |               | 25 mois        |      |

A<sub>60</sub> : adriamycine 60 mg/m<sup>2</sup> ; C<sub>600</sub> : cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> ; E<sub>75</sub> : épirubicine 75 mg/m<sup>2</sup> ; P<sub>60</sub> : cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup> ; n : nombre de patientes

### Liposomal pegylated doxorubicin

À ce jour, seul les résultats, présentés oralement, de l'essai clinique MITO-2 sont disponibles [55]. Il compare chez 820 malades carboplatine (AUC5)-paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) et carboplatine (AUC5)-doxorubicine liposomale (30 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) et retrouve des taux de réponses et de survie sans progression similaires dans les deux groupes mais avec des profils de toxicités différents.

### Nombre de cycles à administrer en première ligne

Une étude rétrospective suggère un bénéfice sur la survie sans progression avec 12 cycles par rapport à 6 cycles [57-59] (tableau VII). Trois études ne montrent pas de différence de survie lorsqu'on augmente la durée du traitement au-delà de 5 ou 6 cycles. Ces études sont criticables sur le plan méthodologique. De la même façon, Marckman a rapporté en 2003 un essai randomisé évaluant la poursuite du paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines après les 6 cycles de carboplatine-paclitaxel initiaux. Cette étude arrêtée précocement a montré un bénéfice significatif en termes de survie sans rechute (8 mois) en faveur du bras prolongé (9 mois de traitement supplémentaire) *versus* traitement standard sans amélioration de la survie globale, au prix d'une toxicité neurologique importante [60].

**Tableau VII** – Études randomisées évaluant la durée du traitement.

| Références                                                  | Traitement | n   | RCp  | Survie  | p    |
|-------------------------------------------------------------|------------|-----|------|---------|------|
| [52]                                                        | 5 cycles   | 41  | 8 %  | 25 mois | 0,34 |
| (C <sub>600</sub> A <sub>40</sub> P <sub>100</sub> )        | 10 cycles  | 37  | 55 % | 40 mois |      |
| [53]                                                        | 6 cycles   | 136 | 23 % | 23 mois | NS   |
| (C <sub>500</sub> A <sub>40</sub> P <sub>60</sub> )         | 12 cycles  | 66  | 25 % | 27 mois |      |
| [54]                                                        |            |     |      |         | 0,48 |
| carboplatine <sub>400</sub><br>ou cisplatine <sub>100</sub> | 5 cycles   | 118 | NP   | –       |      |
|                                                             | 8 cycles   | 115 |      |         |      |

A : adriamycine ; C : cyclophosphamide ; P : cisplatine ; n : nombre de patientes ; NP : non précisé ; NS : non significatif ; RCp : réponse complète pathologique

La durée considérée comme optimale est de six cycles [21] qui est le nombre minimal de cycles dans les essais randomisés internationaux.

D'autres études sont indispensables pour préciser ce point important.

### Autres chimiothérapies

#### Topotécan

Deux essais randomisés de phase III sont publiés à ce jour évaluant le bénéfice du topotécan soit en maintenance (stabilisation ou réponse après 6 cycles de carboplatine- paclitaxel) [61], soit en consolidation pour tous les patients après 6 cycles

de carboplatine- paclitaxel [62]. Ces deux études sont négatives en termes de survie sans rechute ou de survie globale pour l'adjonction d'une troisième drogue et en défaveur du topotécan en termes de toxicité notamment hématologique.

### **Gemcitabine**

Vasey *et al.* ont évalué le taux de réalisation complète du traitement prévu en cas d'addition de gemcitabine (1 semaine (bras B, N = 44) ou 3 semaines (bras C, N = 44)) à un protocole de chimiothérapie combinant carboplatine et docétaxel (bras A, N = 44) sur 132 patientes [63]. Au cours de cette étude, aucun des protocoles de chimiothérapie évalués n'a permis d'obtenir un taux de réalisation complète du traitement prévu statistiquement supérieur à 60 % ((A),  $p = 0,102$  ; (B),  $p = 0,056$  ; (C),  $p = 0,982$ ). Par ailleurs, les auteurs ont rapporté des durées de survie sans progressions comparables. L'addition de gemcitabine s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de cas d'anémies, de thrombocytopénies et de dyspnées. Néanmoins, il a été observé davantage de cas de neutropénies en cas d'administration du protocole n'incluant pas de gemcitabine ( $p = 0,015$ ).

À ce jour, il existe également les résultats préliminaires d'un essai de phase III comparant chez 449 patients, l'association gemcitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> J1, J8)-carboplatine à l'association carboplatine-paclitaxel [64]. Il retrouve des taux de réponses comparables mais des profils de toxicités différents (plus de toxicité hématologique avec la gemcitabine et plus de neurotoxicité avec le paclitaxel).

---

## **Chimiothérapie des formes précoces**

### **Les résultats antérieurs**

La plupart des essais dans les stades précoces comportent un faible nombre de malades et utilisent une chimiothérapie sous-optimale par rapport aux standards actuels. Aucune modification significative de la survie n'a été observée dans ces études mais la survie sans récurrence paraît meilleure pour les malades ayant reçu du platine (tableau VIII) :

- melphalan *versus* surveillance (stades IA ou IB grade 1) ;
- monochimiothérapie sans platine *versus* radiothérapie abdominale ou P32 ;
- cisplatine *versus* surveillance (stades IA-B, G2-G3) ;
- cisplatine *versus* P<sup>32</sup> ;
- cisplatine *versus* irradiation abdomino-pelvienne.

**Tableau VIII** – Essais évaluant la place de la chimiothérapie dans les formes limitées [45].

| Traitement                 | n   | Caractéristiques des patientes | Survie       | p    |
|----------------------------|-----|--------------------------------|--------------|------|
| RxAP                       | 70  | Stades I - III résidu < 2 cm   | 71 %         |      |
| Melphalan                  | 79  |                                | 72 % (5 ans) | NS   |
| RxP                        | 23  | stade I                        | NP           |      |
| Melphalan                  | 34  |                                |              |      |
| observation                | 29  |                                |              |      |
| RxAP                       | 76  | stades IB, II, III sans résidu | 58 %         |      |
| RxP+ Chlor.                | 71  |                                | 0 % (10 ans) | 0,05 |
| Thiotepa + p <sup>32</sup> | 151 | stades I-II                    | 77 %         | NS   |
| p <sup>32</sup> seul       | 150 |                                | 8 % (2 ans)  |      |
| RxAP                       | 28  | I, II, III sans résidu         | 75 %         | S    |
| chimio.                    | 24  |                                | 2 % (5 ans)  |      |
| RxAP                       | 107 | stades IA-B-C, IIA G3, IIB-C   | 62 %         | NS   |
| RxP + Melphalan            | 106 |                                | 1 %          |      |
| RxP + p <sup>32</sup>      | 44  |                                | 66 % (5 ans) |      |
| RxAP                       | 60  | stades IB, C II                | 63 %         | NS   |
| RxP + cyclophosph.         | 58  |                                | 5 % (4 ans)  |      |
| observation                | 38  | stades IA, B G1                | 94 %         | 0,41 |
| Melphalan                  | 43  |                                | 8 % (5 ans)  |      |
| p <sup>32</sup>            | 73  | stades IA,B G3,C,II            | 78 %         | 0,48 |
| Melphalan                  | 68  |                                | 1 % (5 ans)  |      |
| p <sup>32</sup> ou RxAP    | 169 | stades I, III sans résidu      | 83 %         | 0,5  |
| CDDP                       | 171 |                                | 91 % (5 ans) |      |
| RxAP                       | 25  | stades IA-B G3, IC, II         | 53 %         | 0,16 |
| CP                         | 44  |                                | 91 % (5 ans) |      |
| p <sup>32</sup>            | 75  | stades IA-B G2-3, IC           | 79 %         | 0,35 |
| CDDP                       | 77  |                                | 91 % (5 ans) |      |
| observation                | 42  | stades IA-B G2-3               | 82 %         | 0,77 |
| CDDP                       | 41  |                                | 8 % (5 ans)  |      |

CT : chimiothérapie ; G : grade ; IP : intrapéritonéal ; macro : macroscopique ; n : nombre de patientes ; NS : non significatif ; RxAP : radiothérapie abdomino-pelvienne ; RxP : radiothérapie pelvienne ; Chlor. : chlorambucile ; CP : cisplatine-cyclophosphamide

## Résultats plus récents et attitude pratique

Deux essais randomisés, ICON 1 et ACTION ont évalué la chimiothérapie adjuvante *versus* pas de traitement complémentaire chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire de stade précoce [65, 66]. Les risques relatifs observés sont plutôt en faveur d'un traitement par chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine, sauf pour la survie globale à 5 ans de l'essai ACTION qui n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Dans cet essai, les deux tiers des patients n'ont pas eu une stadification optimale. Chez les patientes ayant une stadification optimale, la chimiothérapie adjuvante paraît avoir un bénéfice limité. Les investisseurs des deux essais ont réalisé une analyse combinée des résultats [67].

Pour les auteurs anglo-saxons, la connaissance des facteurs pronostiques est un élément de la décision. On distingue les faibles et les hauts risques (tableau IX) : dans les formes à faible risque, il n'y a pas d'indication de chimiothérapie adjuvante, alors que dans les formes à haut risque, il est recommandé d'utiliser la même chimiothérapie platine-paclitaxel que dans les formes avancées. Des études sont en cours sur ce sujet :

- EORTC : 4 à 6 cycles de chimiothérapie avec platine *versus* pas de chimiothérapie ;
- GOG 157 : 3 cycles de carboplatine AUC 7,5 – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/3 h *versus* 6 cycles ;
- GOG 175 : 3 cycles de carboplatine AUC 6 – paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>/3 h ± 24 cycles de paclitaxel hebdomadaire 40 mg/m<sup>2</sup>.

La méta-analyse réalisée par Elit *et al.* est critiquable [68]. En effet, les critères de sélection présentés sont pertinents, mais ils ne permettent pas de garantir l'exhaustivité de la sélection bibliographique et d'écarter un possible biais de publication.

Bell *et al.* ont évalué l'impact du nombre de cycles de chimiothérapie sur la survie des 427 patientes atteintes de cancers ovariens de stades 1 et 2 [69] : 3 cycles : carboplatine + paclitaxel (bras A, N = 213) *versus* 6 cycles : carboplatine + paclitaxel (bras B, N = 214). Le nombre de cycles de chimiothérapie administrée n'a pas eu d'impact significatif sur le taux de récurrence et sur le taux de décès lors de cette étude (respectivement  $p = 0,18$  et  $p = 0,94$ ). De plus, l'augmentation du nombre de cycles de chimiothérapie s'est accompagnée d'une augmentation significative de la toxicité.

**Tableau IX** – Définition des groupes à risque dans les formes précoces.

|             |                                                                    | Probabilité de rechute |
|-------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Bas risque  | Stade IA ou IB et grade 1                                          | < 10 %                 |
| Haut risque | Stade IC ou Stade IIA ou grade 2 ou 3 ou tumeur à cellules claires | > 40 %                 |

Pour les stades IA ou IB G1 non à cellules claires, sous réserve d'une stadification complète telle que définie dans les SOR et de la détermination du grade, les patientes ne doivent pas bénéficier d'un traitement complémentaire. En revanche, une recherche de tumeur digestive doit être réalisée en cas de tumeurs mucineuses bilatérales [2].

Pour les stades IA ou IB G2 ou 3 ou à cellules claires, IC, IIA, la place des traitements complémentaires post-chirurgicaux comprend une stadification complète sous réserve des conditions d'opérabilité. En cas de stadification complète pour les stades IA ou IB G3, cellules claires ou stades IC : une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures doit être réalisée. En cas de stadification incomplète, pour les stades IA ou IB G2, une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée.

Pour les stades IA ou IB G3, cellules claires ou stades IC : une restadification chirurgicale doit être systématiquement proposée suivie par une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures s'il n'y a pas

de modification du stade après reprise chirurgicale. En cas de restadification impossible, une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures doit être réalisée. En cas de stadification complète, pour certains stades IA ou IB G2, une surveillance ou une chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine comportant au moins 3 cures peut être proposée. La chimiothérapie peut être complétée par 3 cures supplémentaires pour un total de 6 cures.

## Chimiothérapie intrapéritonéale

### Bases expérimentales

Le cancer de l'ovaire se prête idéalement à un traitement intrapéritonéal car la maladie au cours de son évolution reste habituellement confinée dans la cavité péritonéale.

Les molécules introduites dans la cavité abdominale diffusent vers la circulation systémique. Leur clairance péritonéale dépend de leur capacité de diffusion à travers la membrane péritonéale et de leur clairance systémique. Le gradient de concentration dynamique qui s'établit entre la cavité péritonéale et le système sanguin favorise l'exposition des masses tumorales abdominales à la drogue et sa pénétration depuis la surface. L'avantage pharmacologique est d'autant meilleur que la clairance péritonéale du médicament est plus faible. La clairance péritonéale est inversement corrélée au poids moléculaire et à la solubilité lipidique des molécules, la concentration intra-abdominale étant de 10 à 1 000 fois supérieure à celle de la circulation systémique (tableau X).

**Tableau X** – Pharmacocinétique des médicaments administrés par voie intrapéritonéale [70].

| Médicaments    | Concentrations* | Aire sous la courbe <sup>§</sup> | Dose recommandée              |
|----------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Fluoro-uracile | 298             | 367                              | 1 000 mg                      |
| Méthotrexate   | 20-36           | -                                | 15-45 mg en 48 h/sem          |
| Adriamycine    | 474             | -                                | 30-40 mg en 4 h               |
| Melphalan      | 93              | 65                               | 12-70 mg/m <sup>2</sup>       |
| Cytarabine     | 664             | 474                              | 30 mg/6 h * 5 jours /4 sem    |
| Cisplatine     | 20              | 12                               | 90 mg/m <sup>2</sup> en 4 h   |
| Bléomycine     | 507             | 408                              | 60-150 mg                     |
| Mitoxantrone   | 800             | 1 400                            | 32 mg/m <sup>2</sup>          |
| Mitomycine     | 71              | -                                | 10 mg/m <sup>2</sup> /4 sem   |
| Carboplatine   | 18              | 18                               | 150-400 mg/m <sup>2</sup>     |
| Thiotépa       | 25              | 9,2                              | 60 mg/m <sup>2</sup> /3-4 sem |
| Etoposide      | -               | 2,8                              | 700 mg/m <sup>2</sup>         |
| Paclitaxel     |                 | 1 000                            | non établie                   |

\* : rapport de concentration péritonéale/concentration plasmatique ; § : rapport de l'aire sous la courbe péritonéale/aire sous la courbe plasmatique ; sem : semaine

Notre connaissance de la pénétration des agents anticancéreux dans les tissus cancéreux à partir de leur surface repose sur des études *in vitro*, animales et cliniques (tableaux XI et XII).

Chez le rat, les concentrations de cisplatine en périphérie de la tumeur sont supérieures à celles obtenues par voie systémique, jusqu'à une profondeur de 1,5 mm [71].

**Tableau XI** – Concentration intratissulaire de platine après perfusion intrapéritonéale de cisplatine chez le rat [71].

| Administration                     | Intraveineuse            | Intrapéritonéale |
|------------------------------------|--------------------------|------------------|
| Dose                               | 3 × 4 mg/kg              | 3 × 4 mg/kg      |
| Distance depuis la périphérie (mm) | Concentration de platine |                  |
|                                    | moyenne ppm              | moyenne ppm      |
| 0,1                                | 11 ± 3                   | 36 ± 2           |
| 1,0                                | 19 ± 7                   | 37 ± 3           |
| 1,5                                | 24 ± 6                   | 29 ± 4           |
| 2,2                                | 25 ± 6                   | 25 ± 2           |

En clinique, la concentration de platine à la périphérie des tumeurs est supérieure de 2 à 3 fois celle obtenue par traitement intraveineux, la concentration au centre des tumeurs est la même que le platine soit administré en intrapéritonéal ou en intraveineux.

**Tableau XII** – Pénétration tissulaire expérimentale des drogues à partir de la surface.

| Drogue           | Modèle expérimental | Tumeur          | Pénétration en profondeur | Référence        |
|------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|------------------|
| cisplatine       | rat                 | tissu cérébral  | 0-8 mm                    | (Morrison, 1986) |
|                  | rat                 | T. péritonéale  | 1-2 mm                    | (Los, 1990)      |
|                  | clinique            | T. péritonéale  | 1-3 mm                    | (Los 1989)       |
|                  | clinique            | T. péritonéale  | 2-2,5 mm                  | (Los, 1990)      |
| adriamycine      | tumeurs souris      |                 | 4-6 c*. cellulaires       | (Ozols, 1979)    |
|                  | sphéroïdes          | poumon H        | 3-4 c*. cellulaires       | (Kerr, 1987)     |
| carboplatine     | rat CC531           | T. péritonéale  | 0,2-0,5 mm                | (Los, 1990)      |
| oxaliplatine     | rat CC531           | T. péritonéale  | 1-2 mm                    | (Los, 1990)      |
| déoxyadriamycine | sphéroïdes          | poumon H        | 6-7 c*. cellulaires       | (Kerr, 1987)     |
| méthotrexate     | sphéroïdes          | ostéosarcome H  | 3-7 c*. cellulaires       | (West, 1980)     |
| 5-fluorouracile  | sphéroïdes          | gliome H        | 0-2 mm                    | (Nederman, 1984) |
| vinblastine      | sphéroïdes          | gliome H        | 3-4 c*. cellulaires       | (Nederman, 1984) |
| mitoxantrone     | sphéroïde           | neuroblastome H | 5-6 c*. cellulaires       | (Los, 1990)      |

c\* = couches

Pour être efficaces, les drogues doivent être distribuées dans toutes les régions anatomiques où se situent les nodules tumoraux, et pour cela le produit doit être délivré dans un volume de dilution d'au moins 2 litres. Il est recommandé de s'assurer de la répartition liquidienne par méthode isotopique ou scannographique avec injection de produit de contraste, en sachant qu'il n'existe pas de méthode validée. Chez les malades qui ont subi une ou plusieurs laparotomies, des adhérences sont fréquentes et la répartition liquidienne peut être non satisfaisante. La chimiothérapie intrapéritonéale peut à son tour entraîner des adhérences responsables de répartition liquidienne défectueuse en cours de traitement.

## **Effets secondaires**

La toxicité systémique des produits est peu différente de celle obtenue après leur administration en intraveineux [72].

Certaines drogues comme l'adriamycine [73] entraînent des péritonites chimiques et d'intenses douleurs abdominales qui limitent leur utilisation clinique.

La perfusion de liquide intrapéritonéal peut entraîner des incidents ou accidents sérieux, même pour les équipes entraînées : péritonites infectieuses ou chimiques, obstruction ou déplacement de cathéter, iléus, perforation digestive ou vésicale, hémorragie intrabdominale ou pariétale [74].

L'accès à la cavité abdominale paraît plus sûr avec le système Port-a-Cath® qu'avec le cathéter de Tenckhoff®. La perfusion directe par l'intermédiaire d'une aiguille ou d'un cathéter à usage unique lors de chaque cure de chimiothérapie, semble donner le moins d'événements indésirables, elle a été utilisée par quelques équipes et un apprentissage est nécessaire [22].

## **Résultats**

### ***Études de phase II***

Le tableau XIII rapporte les résultats des principaux médicaments testés par voie péritonéale.

**Tableau XIII** – Activité des principaux médicaments administrés par voie intrapéritonéale en deuxième ligne.

| Drogues       | Dose                           | Taux réponse         | Toxicité                                                                                                 |
|---------------|--------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| fluorouracile | 1 000 mg                       | 10-20 %              | Hématologique, digestive et locale                                                                       |
| méthotrexate  | 15-45 mg/48 h/sem              | 14 %                 | Péritonite chimique<br>(acide folinique IV 3,5 mg/kg/h de la 40 <sup>e</sup> à la 56 <sup>e</sup> heure) |
| adriamycine   | 30-40 mg / 4 h                 | 30%                  | Douleurs abdominales, adhérences                                                                         |
| mélphalan     | 12-70 mg/m <sup>2</sup>        | 18 %                 | Hématologique                                                                                            |
| cytarabine    | 30 mg/6 h * 5 jours /4 sem     | -                    | Hématologique                                                                                            |
| cisplatine    | 90 mg/m <sup>2</sup> / 4h      | 33 %                 | Digestive. La toxicité est améliorée par thiosulfate de sodium intraveineux                              |
|               | 200 mg/m <sup>2</sup>          | 25-55 %              |                                                                                                          |
| bléomycine    | 60-150 mg                      | 5-60 %<br>(6/10 pts) | Douleurs abdominales                                                                                     |
| mitoxantrone  | 32 mg/m <sup>2</sup>           | 40 %                 | Douleurs abdominales,<br>toxicité hématologique                                                          |
| carboplatine  | 150-400 mg/m <sup>2</sup>      | 12-27 %              | Hématologique (thrombopénie)                                                                             |
| thiotépa      | 60 mg/m <sup>2</sup> / 3-4 sem | -                    | Hématologique                                                                                            |
| etoposide     | 100 - 800 mg/m <sup>2</sup>    | -                    | Douleurs abdominales<br>Hématologique                                                                    |
| paclitaxel    | 25-200 mg/m <sup>2</sup>       | -                    | Douleurs abdominales<br>Hématologique                                                                    |
| cisplatine    | 90 mg/m <sup>2</sup> / 4 h     | 16%                  | Rénale et hématologique améliorées par thiosulfate de sodium intraveineux                                |
| carboplatine  | 300 mg/m <sup>2</sup>          | 12 %                 | Hématologique                                                                                            |

Malgré un bénéfice pharmacologique peu avantageux, c'est avec le cisplatine que l'on observe les résultats les plus intéressants. Après échec d'une première ligne à base de platine, 16 à 35 % des patientes sont en rémission complète chirurgicale [72].

### Études randomisées

#### Elles sont peu nombreuses.

Une étude de phase II randomisée a comparé la mitoxantrone au FUDR en consolidation chez des malades ayant un résidu tumoral inférieur à un centimètre lors de la laparotomie d'évaluation après chimiothérapie à base de platine : la survie sans progression à un an est de 69 % avec la mitoxantrone et de 38 % avec le floxuridine [75]. En première ligne chez 62 patientes (46 évaluable pour la réponse), il n'y a pas de différence de taux de réponse, de survie sans récurrence, ou de survie globale (médiane 43 mois dans les deux groupes) entre cisplatine (200 mg/m<sup>2</sup>) - étoposide (350 mg/m<sup>2</sup>) intrapéritonéal et cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup>) - cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) intraveineux [76]. La toxicité systémique est superposable alors que 4 cas de dysfonctionnement de cathéter, 1 cas de péritonite bactérienne et 1 cas de péritonite chimique ont été observés dans le groupe intrapéritonéal.

Aux États-Unis, une étude intergroupe (SWOG, GOG, ECOG) a comparé chez 654 malades de stade III avec résidu inférieur à 2 cm, l'administration de cisplatine en intraveineux ou en intrapéritonéal associé à cyclophosphamide intraveineux 600 mg/m<sup>2</sup> [77]. La survie médiane est respectivement de 41 mois contre 49 mois et le risque relatif de décès de 0,76 ( $p = 0,02$ ). La toxicité du cisplatine intraveineux est plus importante pour la leucopénie, la neutropénie, les acouphènes, l'hypoacousie et le système neuromusculaire, les douleurs abdominales sont plus fréquentes dans le groupe intrapéritonéal, ainsi que la toxicité pulmonaire. Les auteurs ne rapportent pas de complication spécifique du traitement intrapéritonéal.

L'étude GOG 114 a comparé pour les stades III avec résidu optimal 6 cycles standards de cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>-paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>/24 h à 2 cycles de carboplatine AUC 9 intraveineux suivis de 6 cycles de cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> intrapéritonéal - paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> intraveineux. La survie sans récurrence est respectivement de 22 et 28 mois, la survie globale de 48 et 53 mois,  $p = 0,056$  [78].

L'étude du GONO (Gruppo Oncologico Nord-Ovest), interrompue en raison du faible recrutement de malades, compare cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> en intrapéritonéal *versus* intraveineux associé à épirubicine 60 mg/m<sup>2</sup> et cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> en intraveineux, toutes les quatre semaines. Il n'y a pas de différence dans le taux de RCP ni dans la survie (respectivement 67 et 51 mois,  $p = 0,13$ ), la toxicité est acceptable [79].

Enfin, en 2006, Armstrong a rapporté un bénéfice significatif en survie globale pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie intrapéritonéale comportant du cisplatine avec du paclitaxel (i.p. et i.v.) par rapport aux patientes traitées uniquement par voie veineuse.

Dans une méta-analyse incluant 6 essais randomisés publiés entre 1996 et 2006, Hess *et al.* ont également comparé la chimiothérapie intrapéritonéale et la chimiothérapie intraveineuse dans le traitement complémentaire post-chirurgical chez 1 716 patientes atteintes de cancers ovariens de stades avancés [81]. Les résultats de cette méta-analyse sont cohérents avec les résultats de la méta-analyse d'Elit *et al.* en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG). En effet, les auteurs ont rapporté un bénéfice significatif en cas de chimiothérapie intrapéritonéale par rapport à une chimiothérapie intraveineuse (respectivement  $p = 0,001$  et  $p = 0,0007$ ). Concernant la toxicité hématologique induite par les traitements complémentaires, les auteurs n'ont pas rapporté de différence significative entre les deux modalités de traitements concernant la toxicité hématologique de grade 3 (données poolées sur 4 ou 6 études). En revanche, la chimiothérapie intrapéritonéale a induit significativement plus de toxicités non hématologiques (grade  $\geq 3$ ) (toxicité gastro-intestinale, fièvre, ototoxicité).

Piccart *et al.* ont évalué l'impact d'une chimiothérapie intrapéritonéale à base de cisplatine sur la survie globale chez 153 patientes en rémission pathologique complète après un traitement par chimiothérapie intraveineuse à base de sels de platine [82]. Les auteurs ont rapporté une absence d'impact significatif de la chimiothérapie intrapéritonéale sur la survie globale et sur la survie sans progression (critère de jugement secondaire). Néanmoins, cet essai a été prématurément arrêté en raison d'un taux de recrutement de patientes trop faible et d'un changement de

composition du traitement standard de chimiothérapie de première ligne au cours de l'essai. En effet, l'association paclitaxel/cisplatine a progressivement remplacé l'association cyclophosphamide/cisplatine.

En conclusion, il y a un bénéfice significatif en termes de survie en cas de polychimiothérapie intrapéritonéale associant sels de platine et taxanes par rapport à une polychimiothérapie intraveineuse associant également sels de platine et taxanes. La complexité d'analyse du bras expérimental (dose intensité, type de molécules, dose de platine, etc.) rend l'utilisation de ces résultats difficile en pratique quotidienne, d'autant que la toxicité s'avère plus élevée en cas de chimiothérapie intrapéritonéale [22].

---

### Chimiothérapie à haute dose

Les études pilotes montrent que l'on peut multiplier par un facteur 5 à 10 les doses usuelles de chimiothérapie grâce à la greffe de cellules souches.

Dans les cancers de l'ovaire réfractaires, la chimiothérapie intensive donne des taux élevés de réponse objective (50 à 80 %) et de réponse complète clinique (30 % environ) mais avec une forte morbidité (5-20 %) et une durée de réponse courte, de 3 à 8 mois.

En consolidation après première ligne de chimiothérapie, plusieurs essais de phase II ont été réalisés. La survie semble supérieure à celle de malades traitées de façon conventionnelle, mais il s'agit de comparaison indirecte qu'il faut confirmer par des études randomisées. De même, la survie paraît relativement prolongée chez les malades ayant reçu une chimiothérapie intensive en première ligne.

L'étude française intergroupe (GINECO, Groupe des investigateurs nationaux pour l'étude des cancers ovariens ; FNCLCC, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ; SFGM, Société française de greffe de moelle) compare en consolidation trois cycles de carboplatine-endoxan à doses conventionnelles à un cycle de la même combinaison à haute dose avec greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Cette étude rapportée oralement est en défaveur de la chimiothérapie intensive [83].

Dans une étude menée sur 164 patientes, Ray-Coquard *et al.* ont évalué l'impact d'une administration incluant cyclophosphamide à haute dose, épirubicine, cisplatine et filgratrim (bras B : N = 79) sur la survie globale par rapport à l'association cyclophosphamide (dose standard), épirubicine et cisplatine (bras A : N = 85). L'augmentation de la dose de cyclophosphamide administrée n'a pas eu d'impact significatif sur la survie globale à deux ans ( $p = 0,7$ ). Par ailleurs, la durée de survie médiane s'est avérée équivalente entre les deux bras ( $p = 0,6$ ) [84].

Il n'y a actuellement aucune indication de chimiothérapie intensive dans les cancers ovariens, cette technique restant expérimentale.

## Radiothérapie [46]

La radiothérapie à visée curatrice est controversée :

- le phosphore 32 intrapéritonéal pose des problèmes de dosimétrie, les résultats cliniques dans les formes localisées sont négatifs et la toxicité sévère ;
- la radiothérapie externe est un mauvais compromis entre efficacité et toxicité : il faut irradier l'ensemble de la cavité péritonéale à une dose théorique pour une maladie microscopique de 45 Gy alors que la dose tolérable pour l'ensemble du grêle est de 30 Gy.

L'irradiation abdomino-pelvienne améliore la survie à 5 ans par rapport à une irradiation pelvienne associée au chlorambucil : 78 % contre 51 % ( $p = 0,006$ ).

Les études rétrospectives de radiothérapie abdomino-pelvienne (RxAP) montrent des taux de survie satisfaisants (stades I : 85 %, stades II : 84 % et 63 % et stades III : 50 %).

La RxAP n'est pas supérieure à l'irradiation pelvienne + melphalan ou P32 ni à l'irradiation pelvienne + cyclophosphamide [85] mais dans ces deux études la toxicité est plus élevée avec la chimiothérapie associée à la radiothérapie pelvienne (tableau XVI).

De même il n'y a pas de différence de survie entre RxAP et cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> - cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, mais sur un faible nombre de malades.

Il conviendrait de réaliser des essais randomisés comparant, pour des stades I, II et III sans résidu une RxAP avec technique d'irradiation bien définie à une chimiothérapie à base de platine.

Dans les formes plus avancées, en consolidation après chimiothérapie, les essais disponibles ont une puissance statistique faible. Un essai a été arrêté prématurément du fait d'une différence significative en faveur du groupe chimiothérapie (décès : RxAP 9/20, chimiothérapie 3/21,  $p = 0,02$ ).

On ne dispose pas d'étude de radiothérapie dans les rechutes de cancers ovariens.

Dans notre expérience personnelle, ces cancers sont radiosensibles et la radiothérapie palliative est utile en cas de masse tumorale compressive isolée pelvienne ou ganglionnaire non opérable.

## Hormonothérapie

Les études sur le traitement hormonal des cancers ovariens sont anciennes et concernent peu de patientes, le plus souvent multitraitées. des réponses sont observées avec différents traitements et sont rapportées dans le tableau XIV.

**Tableau XIV** – Taux de réponse aux agents hormonaux [86].

| Traitement                                            | Nombre patientes | Taux de réponse |
|-------------------------------------------------------|------------------|-----------------|
| Progestatif 1 <sup>er</sup> ligne (3 études)          | 50               | 46 % (20-75 %)  |
| Œstrogène 1 <sup>er</sup> ligne                       | 14               | 14 %            |
| Progestatif 2 <sup>e</sup> ligne (12 études)          | 272              | 9 % (0-32 %)    |
| Œstrogène-progestérone 2 <sup>e</sup> ligne (1 étude) | 65               | 14 %            |
| Tamoxifène 2 <sup>e</sup> ligne (8 études)            | 300              | 11 % (0-28 %)   |
| Agonistes de la LH-RH 2 <sup>e</sup> ligne (4 études) | 67               | 19 % (15-60 %)  |

Dans une étude qui compare chez 100 patientes stades III et IV, cisplatine<sub>50</sub>-adriamycine<sub>50</sub> ± tamoxifène 20 mg/jour, la survie est similaire dans les deux groupes ( $p = 0,85$ ) indépendamment du taux des récepteurs (tableau XV). Vu le nombre de malades, seule une différence de survie importante aurait pu être décelée. la survie sous tamoxifène étant meilleure, cette étude mériterait d'être reprise à grande échelle.

**Tableau XV** – Étude randomisée de tamoxifène en première ligne (Schawrtz, 1989).

| Traitement | n  | Population | Survie médiane | p   |
|------------|----|------------|----------------|-----|
| AP + Tam   | 49 | III, IV    | 31 mois        | 0,8 |
| AP         | 51 |            | 25 mois        |     |

A : adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup> ; P : cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> ; Tam : tamoxifène 20 mg/m<sup>2</sup>/j.

## Immunothérapie

L'immunothérapie revêt un intérêt particulier en intrapéritonéal où elle a pour objectif de moduler le micro-environnement des cellules malignes : *in vitro*, les cellules immunocompétentes activées par l'IL2 ou l'IFN $\gamma$  sont cytotoxiques sur les cellules tumorales chimiosensibles ou chimiorésistantes. De plus, les cytokines sont directement cytotoxiques, après interaction avec des récepteurs cellulaires.

L'interféron alpha intrapéritonéal est capable d'induire des rémissions complètes pathologiques chez les patientes présentant des résidus tumoraux après chimiothérapie de première ligne [88]. L'interféron gamma, immunomodulateur des macrophages, entraîne 32 % de réponse complète histopathologique chez 108 malades après première ligne de chimiothérapie, ceci indépendamment de la chimiosensibilité (20 % de RCp sur les résidus tumoraux de 5 à 20 mm) [89].

Des RCp et des survies prolongées ont été observées avec des doses modérées d'interleukine 2, n'entraînant pas de fibrose péritonéale. L'utilisation de l'interleukine 2 à forte dose est limitée par l'apparition de fibroses péritonéales.

Alberts *et al.* ont comparé l'impact de l'administration de l'interféron *alpha* (INF- $\gamma$ ) (bras A, N = 35) en intrapéritonéal sur la survie par rapport à une absence de traitement (bras B, N = 35) chez 70 patientes en rémission pathologique complète [90]. Les auteurs ont rapporté une absence d'effet de l'administration de l'INF- $\gamma$  sur la survie sans progression ( $p = 0,56$ ). Néanmoins, il a été rapporté davantage de décès après récurrence en cas d'absence de traitement (43 % (A) vs 100 % (B)).

Hall *et al.* ont également évalué l'impact d'un traitement de consolidation par INF-a (bras A, N = 149) (administration subcutanée) par rapport à une absence de traitement (bras B, N = 149) sur la survie de 298 patientes en rémission clinique complète après cytoréduction et chimiothérapie adjuvante [91]. Lors de cette étude, l'administration de l'INF-a n'a eu aucun impact significatif sur la survie globale ( $p = 0,51$ ).

Dans une étude incluant 145 patientes en rémission clinique complète après cytoréduction et chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine, Berek *et al.* ont évalué l'impact d'un traitement de consolidation par oregovomab (bras A, N = 73) (anticorps monoclonal anti CA 125) par rapport à un placebo (bras B, N = 72) sur le temps jusqu'à rechute [92]. Lors de cette étude, l'administration d'oregovomab n'a eu aucun impact significatif sur le temps jusqu'à rechute par rapport au placebo. L'essai a été arrêté prématurément pour des raisons administratives avant que l'effectif nécessaire n'ait été atteint (N = 192).

## Thérapeutiques ciblées

À ce jour, le bevacizumab est la thérapie ciblée la plus étudiée. En effet, la tolérance et l'efficacité du bevacizumab dans le cancer épithélial de l'ovaire ont été étudiées dans deux études de phase III. Les protocoles GOG 218 (3 bras) et ICON 7 (International Collaborative Ovarian Neoplasm) (à 2 bras) ont évalué l'impact du bevacizumab en intraveineux lors de la chimiothérapie initiale puis en maintenance. L'essai GOG 218 [93] est un essai randomisé comparant paclitaxel-carboplatine (CT) + placebo pendant 6 cycles puis placebo en maintenance (bras 1) à CT + bevacizumab 15 mg/kg pendant 6 cycles puis placebo (bras 2) ou bevacizumab pendant 16 cycles en maintenance (bras 3). L'essai ICON 7 (94) est un essai randomisé comparant le standard CT pendant 6 cycles puis bevacizumab 7,5 mg/kg pendant 6 cycles puis bevacizumab en maintenance pendant 12 cycles.

Dans les deux études, l'objectif principal était l'augmentation de la survie sans progression (SSP). Il y a par ailleurs quelques légères différences entre les deux essais, comme l'absence de placebo dans ICON 7, des doses de bevacizumab différentes, des critères de progression différents...

Les premiers résultats de GOG 218 pour un suivi médian court (17,4 mois) ont retrouvé une augmentation significative de la SSP de 3,8 mois entre le bras de référence et le bras avec bevacizumab associé à la chimiothérapie puis en maintenance : 10,3 mois contre 14,1 mois (RR = 0,717 ;  $p \leq 0,001$ ). Notons que la SSP du bras de référence est particulièrement médiocre mais beaucoup de patientes avaient un résidu tumoral à l'inclusion (la population de cet essai était donc particulièrement de mauvais pronostic). L'analyse en sous-groupes tenant compte des facteurs de randomisation (performance status, âge, stade et résidu tumoraux) a retrouvé un bénéfice similaire statistiquement significatif entre les groupes 1 et 3, dans toutes ces sous-populations (RR variant de 0,618 à 0,763). Une analyse de la SSP a été réalisée sans tenir compte du CA125 : la SSP passe de 12 mois dans le bras 1 à 18 mois dans le bras 3 (RR = 0,645 ;  $p \leq 0,0001$ ). Au moment de l'analyse des données, la médiane de survie globale variait de 38,7 à 39,7 mois et la survie à 1 an variait de 90,4 à 91,3 % sans aucune différence de survie entre les 3 bras.

Dans l'étude ICON7, la progression est définie par une progression radiologique, clinique ou symptomatique et non par une augmentation du CA 125. Au total, 1 528 patientes ont été incluses dans 263 sites. Avec un suivi médian de 19,4 mois, il y a une augmentation significative de la SSP dans le bras bevacizumab. Cette augmentation n'est que de 1,7 mois (19 mois avec bevacizumab contre 17,3 mois sans bevacizumab). Le risque de progression est réduit de 19 %. Lorsque

l'on fait une étude en sous-groupe, et que l'on s'intéresse plus particulièrement aux patientes de stade III avec exérèse sub-optimale et de stade IV opérées, correspondant plus à la population américaine, la différence de SSP est de 5,4 mois passant d'une médiane de 10,5 mois à 15,9 mois mais elle reste significative dans le reste de la population bien que moins importante.

En situation de rechute ou après plusieurs lignes de chimiothérapies, l'utilisation du bevacizumab a montré un bénéfice clinique dans plusieurs essais cliniques. Dans l'étude de Cannistra *et al.*, le bevacizumab administré en monothérapie toutes les 3 semaines a montré un taux de réponses partielles de 15,9 % et une durée médiane de survie sans progression de 10,7 mois [95]. Une étude menée par le GOG chez 62 patientes ayant un adénocarcinome ovarien en rechute, a retrouvé une durée moyenne de réponse de 10,3 mois, avec 38,7 % des patientes qui n'avaient pas rechuté à 6 mois [96]. Tous ces essais mélangeaient des patientes sensibles ou réfractaires aux sels de platines.

D'autres molécules sont en cours d'évaluation (anti EGFR, inhibiteur de Src, inhibiteur de Parp, anti VEGF trap, inhibiteurs de mTOR, etc.) Hirte *et al.* ont réalisé une étude sur 243 patientes, ayant eu une cytoréduction suivie d'un traitement par chimiothérapie associant sels de platine et taxane, dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la survie sans progression d'un traitement par tanomastat (N = 122) (inhibiteur de métalloprotéases) par rapport à l'administration d'un placebo (N = 121) [97]. Lors de cet essai, aucune différence significative en termes de survie sans progression n'a été observée entre les deux options thérapeutiques. De même, le traitement par tanomastat s'est avéré comparable au placebo en termes de survie globale (critère de jugement secondaire). Cependant, cet essai a été prématurément arrêté en raison de résultats négatifs d'autres essais évaluant cette molécule dans le traitement de cancers du pancréas et du poumon à petites cellules.

---

## Le suivi des malades

### Place du CA 125 sérique

Le CA 125 a été très étudié dans les cancers ovariens. Sa demi-vie est voisine de cinq jours. Il est élevé dans plus de 80 % des formes avancées mais son élévation n'est pas spécifique et peut se rencontrer dans différentes situations (début de grossesse, endométriose, lésions ovariennes bénignes, inflammations séreuses pleurales, péricardiques et péritonéales, autres cancers gynécologiques ou digestifs). Il a essentiellement un intérêt dans le suivi thérapeutique : une décroissance rapide (demi-vie entre 13 à 20 jours) en cours de chimiothérapie est un facteur pronostique favorable [98]. À l'inverse, une élévation en cours de chimiothérapie signe une progression et une résistance aux drogues.

Dans la surveillance, son élévation annonce la rechute et précède les signes cliniques d'environ 4 mois. Le doublement du taux de base définit la progression du CA 125 [19, 99]. Une valeur normale du CA 125 ne permet pas d'exclure la récurrence.

Il n'y a pas de consensus sur la conduite à tenir en cas d'élévation isolée du CA 125 : répétition de l'imagerie jusqu'à preuve de la récurrence, administration de chimiothérapie, chimiothérapie uniquement lors de signes cliniques [19]. Certains recommandent de ne pas doser le CA 125. Une étude randomisée de l'EORTC qui a comparé une chimiothérapie dès l'élévation du CA 125 à un traitement différé au moment des symptômes a rapporté au congrès de l'ASCO 2009 et publié récemment aucun bénéfice en faveur du bras traité dès l'élévation du Ca 125 *versus* le bras contrôle [100] ; cette étude nous fait reconsidérer le bénéfice de cette surveillance biologique.

Dans les tumeurs mucineuses, ce sont l'ACE et le CA 19.9 qui peuvent être utiles au lieu du CA 125.

### **Place de l'imagerie [2]**

Les méthodes actuelles d'imagerie ont des performances médiocres et ne permettent pas de diagnostic précoce fiable de la rechute en absence de point d'appel clinique :

- scanner abdomino-pelvien : sensibilité de 40 à 80 % et spécificité de 78 à 95 % ;
- IRM : résultats similaires à ceux du scanner ;
- l'échographie est plutôt moins performante ;
- l'immunoscintigraphie, avec des anticorps OC125 marqués, pourrait améliorer la sensibilité de détection des petits implants tumoraux des espaces graisseux mais n'est pas de pratique courante.

En cas de suspicion de rechute, il est d'usage de réaliser un scanner abdomino-pelvien, les autres méthodes d'imagerie abdominale n'étant pas recommandées.

La radiographie (ou un scanner) thoracique décèlera les évolutions pleuropulmonaires.

### **Surveillance après traitement initial**

#### ***Surveillance des formes précoces traitées par chirurgie seule***

La rechute des formes précoces non traitées par chimiothérapie doit être considérée comme potentiellement curable et faire envisager un geste chirurgical avant chimiothérapie. La surveillance prend alors une place capitale pour traiter au plus tôt et donner les meilleures chances de survie aux malades. On dispose de peu de données dans la littérature sur l'intérêt de la chirurgie dans ces cas : Pecorelli rapporte cinq cas de stade I ayant rechuté dans le pelvis après un intervalle de 14 à 21 mois, traités par chirurgie et chimiothérapie : deux malades sont indemnes à 45 et 62 mois.

La chimiothérapie sera identique à celle des formes avancées.

Les modalités de la surveillance que nous utilisons sont données à titre indicatif dans le tableau XVI.

**Tableau XVI** – Modalités de la surveillance des cancers ovariens [2].

| Années                                   | 1 et 2                                         | 3 - 5           | > 5          |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------|
| Examen clinique et pelvien recto-vaginal |                                                |                 |              |
| CA 125                                   | Tous les 4 mois                                | Tous les 6 mois | Tous les ans |
| Scanner abdomino-pelvien                 |                                                |                 |              |
| Radiographie thoracique                  | Suspicion clinique ou biologique de récurrence |                 |              |

### Surveillance des formes traitées initialement par chirurgie et chimiothérapie

Dans la majorité des formes avancées, la rechute est abdominopelvienne, rarement pleuro-pulmonaire, exceptionnellement dans d'autres territoires (adénopathies inguinales, axillaires, cervicales ou sus claviculaires, métastases cutanées ou cérébrales). Une surveillance similaire à celle préconisée dans les formes précoces peut être recommandée au même rythme en rappelant qu'il n'y a pas de preuve d'un bénéfice pour les malades d'une telle surveillance (tableau XVIII).

**Tableau XVII** – Survie au moment de la rechute en fonction de la durée de l'intervalle libre.

| Durée de l'intervalle libre | Survie médiane |
|-----------------------------|----------------|
| < 6 mois                    | 4 mois         |
| 6 - 12 mois                 | 5 mois         |
| 12 -24 mois                 | 8 mois         |
| > 24 mois                   | 17 mois        |

### Chimiothérapie des rechutes

Le traitement des rechutes est palliatif et doit privilégier la qualité de vie. La chimiothérapie, bien qu'il n'ait pas été démontré qu'elle améliore la qualité de vie [101], est largement utilisée.

La chirurgie, rarement proposée, a un intérêt potentiel en cours d'étude (cf. section « Chirurgie »).

### Facteurs pronostiques au moment de la rechute

Au moment de la rechute, la survie des malades ayant reçu une ou deux lignes de chimiothérapie est corrélée négativement à un mauvais état général, au type histologique mucineux, à la présence de lésions volumineuses et à un bref intervalle libre depuis la précédente chimiothérapie [102]. Chez les malades ayant reçu une seule ligne de chimiothérapie, trois facteurs pronostiques indépendants ont été

mis en évidence : la durée de l'intervalle libre, le grade histologique de la tumeur primitive et l'indice de performance au moment du diagnostic initial (tableaux XVII-XVIII) [103].

**Tableau XVIII** – Survie au moment de la rechute en fonction du grade histologique de la tumeur primitive.

| Grade histologique | survie médiane |
|--------------------|----------------|
| 1                  | 8 mois         |
| 2                  | 8 mois         |
| 3                  | 7 mois         |
| Non précisé        | 5 mois         |

**Tableau XIX** – Survie au moment de la rechute en fonction de l'indice de performance au diagnostic initial.

| Indice de performance ECOG | survie médiane |
|----------------------------|----------------|
| 0                          | 8 mois         |
| 1                          | 7 mois         |
| 2                          | 5 mois         |
| 3                          | 2 mois         |

Ces facteurs pronostiques sont à prendre en considération pour définir la thérapeutique.

### **Chimiothérapie de deuxième ligne**

Le dénominateurs « première », « deuxième » ou « n-ième » ligne couramment utilisées pour déceler le niveau de résistance de la tumeur à la chimiothérapie n'ont pas de définition rigoureuse.

Les études de chimiothérapie, très nombreuses chez les malades en rechute, sont le plus souvent des études pilotes ou des études de phase II, très rarement des études randomisées. Un allongement de la survie n'est pas clairement démontré par la chimiothérapie à ce stade.

### **Probabilité de réponse à une chimiothérapie de deuxième ligne**

#### **• La sensibilité aux platines**

Le taux de réponse à une chimiothérapie à base de platine similaire à celle de la première ligne est fonction de l'intervalle libre : respectivement de 27 %, 33 % et 59 % pour un intervalle de 5 à 12 mois, de 13 à 24 mois et supérieur à 24 mois [101]. Cette observation confirmée par plusieurs auteurs [104, 105] permet de définir les tumeurs « sensibles » ou « résistantes » au platine [106] (tableau XX).

**Tableau XX** – Définition de la sensibilité ou de la résistance au platine au moment de la rechute (d'après [106]).

| Tumeur        | Définition                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Sensible      | Réponse objective préalable au platine ou intervalle libre de platine $\geq$ 12 mois |
| Intermédiaire | Réponse objective préalable au platine et intervalle libre entre 6 et 12 mois        |
| Résistante    | Progression ou stabilité sous platine ou intervalle libre de platine $<$ 6 mois      |

Remarques :

- le seuil de 6 mois est arbitraire ;
- seule la sensibilité au platine est prise en considération même quand la malade a reçu une polychimiothérapie ;
- les tumeurs « résistantes » se composent d'un sous-groupe où la résistance est certaine (tumeurs progressant sous platine) et d'un sous-groupe où la résistance n'est que probable (intervalle libre  $<$  6 mois).

Ces imperfections expliquent que d'autres définitions soient utilisées (tableau XXI).

**Tableau XXI** – Définition de la sensibilité ou de la résistance à la chimiothérapie au moment de la rechute.

| Tumeur      | Définition                                                                       |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Réfractaire | Progression sous chimiothérapie ou intervalle libre de chimiothérapie $<$ 4 mois |
| Résistante  | Intervalle libre de chimiothérapie entre 4 et 12 mois                            |
| Sensible    | Intervalle libre de chimiothérapie $>$ 12 mois                                   |

La notion de maladie « sensible » ou « résistante » est à la base de la décision thérapeutique en cas de rechute et de la stratification dans les essais thérapeutiques.

#### • Facteurs prédictifs de la réponse [102]

Une bonne probabilité de réponse est corrélée à un bon indice de performance, à une réponse à la précédente chimiothérapie, à un taux d'hémoglobine normal, au type histologique séreux, un long intervalle libre depuis le diagnostic, des métastases de petite taille, à un faible nombre de sites métastatiques, et à l'absence de métastases hépatiques. Ont une valeur prédictive de réponse indépendante, le type histologique séreux ( $p = 0,009$ ), le nombre de sites métastatiques ( $p = 0,003$ ) et la taille tumorale ( $p = 0,001$ ).

L'intervalle libre sans chimiothérapie qui est fortement corrélé à la taille tumorale reste pour les auteurs le paramètre de référence.

## Résultats

### • Monochimiothérapie

Les taux de réponse dans les études de phase II excèdent rarement 30 % et sont particulièrement décevants pour les tumeurs chimiorésistantes telles que définies ci-dessus. Les résultats des principales drogues sont énumérés dans le tableau XXII.

**Tableau XXII** – Taux de réponse aux drogues récentes administrées en monochimiothérapie.

| Médicament             | Réponse   |                                |
|------------------------|-----------|--------------------------------|
|                        | Globale   | Tumeurs résistantes au platine |
| Oxaliplatine           | 33 %      | 29 %                           |
| Ifosfamide             | 19 %      | 12 %                           |
| Vinorelbine            | 16-20 %   | –                              |
| Gemcitabine            | 19 %      | –                              |
| Hexaméthylmélatamine   | 14-20 %   | 0-4 %                          |
| Topotécan              | 14 - 23 % | 14 %                           |
| Irinotécan             | 29 %      | –                              |
| Épirubicine            | 37 %      | 18 %                           |
| Adriamycine liposomale | 20-26 %   | -                              |
| Étoposide oral         | 34 %      | 27 %                           |
| Docétaxel              | 24-35 %,  | 24 %                           |
| Paclitaxel (24 h)      | 14-35 %   | 24 %-30 %                      |
| Paclitaxel (3 h)       | 16-51 %   | -                              |
| Yondelis               | 37 %      | 7 %                            |
| Bevacizumab            | 18 %      | 4 %                            |

### • Polychimiothérapie

– *Tumeurs « résistantes » à la chimiothérapie.* Le pronostic de ces formes est très péjoratif, la survie médiane étant de 10 mois. La réponse à une chimiothérapie varie de 5 à 25 % [107]. Un traitement symptomatique peut être proposé en privilégiant simplement la qualité de vie. La chimiothérapie doit privilégier des molécules n'ayant pas de résistance croisée avec les traitements antérieurs. Il n'y a pas d'étude comparative pouvant guider un choix particulier [103]. Dans cette situation, les essais thérapeutiques innovants doivent être proposés aux malades qui le souhaitent.

– *Tumeurs « sensibles » à la chimiothérapie.* Lorsque l'intervalle libre est long, il est classique de reprendre une association similaire à la première ligne de chimiothérapie avec une bonne probabilité de réponse. Cependant il n'y a pas de preuve que cette attitude soit supérieure à l'administration de nouvelles drogues à l'étude [109].

Par ailleurs, en raison de l'efficacité démontrée du paclitaxel, ce médicament doit être administré aux malades qui n'en ont pas reçu en première ligne. L'association paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> - carboplatine AUC-5, est alors particulièrement intéressante en raison de son efficacité (réponse 54 % pour un intervalle

libre de 6 à 12 mois et 70 % au-delà, survie globale 18 mois), et de sa bonne tolérance (4 % de neutropénie fébrile et 8 % de thrombopénie ou de toxicité neurologique).

Les patientes ayant déjà reçu une association platine-paclitaxel en première ligne peuvent logiquement recevoir à nouveau cette même association carboplatine-paclitaxel si la rechute survient après un intervalle libre supérieur à 6 mois. Ce schéma thérapeutique correspond à une pratique parmi de nombreuses pratiques possibles. Plusieurs études ont montré le bénéfice de la bithérapie (carboplatine plus paclitaxel ou gemcitabine *versus* carboplatine seul pour ces patientes sensibles (ICON 4) [110].

Plus récemment, la bithérapie carboplatine-doxorubicine liposomale a également montré son intérêt lors d'un essai randomisé comparativement à l'association carboplatine-paclitaxel [111].

Pour les patientes présentant une sensibilité intermédiaire (6-12 mois), un essai multicentrique de phase III a comparé chez des patientes en rechute non réfractaire après une première ligne de chimiothérapie, une monochimiothérapie par doxorubicine liposomale (50 mg/m<sup>2</sup>) à l'association doxorubicine liposomale (30 mg/m<sup>2</sup>)-trabectedine (1,1 mg/m<sup>2</sup> sur 3 heures) [112]. Cette étude montre que l'association caelyx®-trabectedine est supérieure à la monothérapie par doxorubicine liposomale en termes de survie sans progression et également en termes de survie globale. La tolérance hématologique de cette association reste malgré tout médiocre avec 72 % de neutropénie grade 3/4.

Rappelons que dans les rechutes, en dehors d'essais thérapeutiques, il n'y a pas d'indication de chimiothérapie intrapéritonéale ni de chimiothérapie intensive [113].

---

## Formes particulières

« Les tumeurs non épithéliales » malignes de l'ovaire sont des cancers rares dont l'histoire naturelle est mal connue et dont les facteurs pronostiques ne sont pas précisés. Pour ces raisons, tous les malades devraient être adressés à des centres spécialisés ayant un intérêt spécifique pour ce type de tumeur qui dispose d'un département d'anatomopathologie adéquat » [114].

Les tumeurs malignes gynécologiques rares (épithéliales et non épithéliales) représentent moins de 2 % des cancers de la femme. Identifiées par une histologie différente des tumeurs de l'ovaire épithéliales communes (séreuses, endométrioïdes, indifférenciées), ces tumeurs malignes rares posent des problèmes spécifiques que ce soit au niveau diagnostique ou au niveau thérapeutique.

Leur traitement repose actuellement sur la chirurgie dont l'extension dépend du type histologique, de l'âge de la patiente et du stade de la maladie en ayant pour objectif, lorsque cela est envisageable sans risque pour la patiente, d'être conservateur de la fonction génitale chez les femmes en âge de procréer (cas habituel dans ce type de tumeur) [1]. Les indications de la chimiothérapie dépendent également du type histologique, du stade, de l'extension de la chirurgie et de l'âge de la

patiente. Du fait de l'extrême rareté de ces tumeurs, il s'agit avant tout de mettre à disposition de tous des aides à la décision et à l'organisation de la prise en charge chirurgicale et oncologique.

### **Les tumeurs à la limite de la malignité**

Elles sont plus rares que les carcinomes vrais (5 à 10 % des cancers ovariens), surviennent à un âge plus jeune, et à un stade plus précoce. De meilleur pronostic (80 % de survie à 20 ans), elles sont traitées essentiellement par chirurgie. La place de la chimiothérapie adjuvante n'est pas définie [115].

L'évolution lente de ces tumeurs impose une surveillance plus prolongée que pour les carcinomes. En cas de rechute, le traitement doit favoriser la chirurgie. Si l'intervalle libre est long, la chimiothérapie n'est pas indiquée. En revanche, elle doit être proposée si l'évolution est rapide en utilisant les mêmes protocoles que pour les carcinomes vrais.

### **Tumeurs épithéliales rares de l'ovaire**

Les cancers de l'ovaire épithéliaux mucineux et à cellules claires à un stade avancé sont rares. Ces tumeurs représentent respectivement 10 et 5 % des tumeurs épithéliales de l'ovaire. Elles sont le plus souvent diagnostiquées à un stade localisé et leur pronostic spontané semble alors proche de celui des carcinomes séreux. Les stades avancés ont par contre un pronostic nettement plus sombre que les tumeurs séreuses du fait d'une résistance aux chimiothérapies usuelles à base de platine et taxane.

L'intérêt de suivre particulièrement les patientes atteintes de cancer mucineux ou à cellules claires est non seulement de préciser les spécificités de leur histoire naturelle par un recensement et un suivi de ces cas, mais aussi de leur proposer une stratégie thérapeutique différente. En effet les tumeurs malignes mucineuses et à cellules claires présentent un profil génomique distinct des adénocarcinomes séreux ou endométrioïdes de l'ovaire. Ainsi, certaines études ont suggéré que les patientes atteintes d'adénocarcinome à cellules claires de l'ovaire seraient plus sensibles à une combinaison comprenant de l'irinotécan qu'à une chimiothérapie à base de paclitaxel. Dans les tumeurs mucineuses, le traitement standard à base de cisplatine/carboplatine et de paclitaxel est peu efficace. Certains résultats préliminaires suggèrent qu'une chimiothérapie de type tumeur digestive (FOLFOX) serait plus adaptée au traitement des tumeurs malignes mucineuses avancées que le traitement standard des adénocarcinomes séreux de l'ovaire qui sont en majorité des tumeurs séreuses. Cette hypothèse va être prochainement testée au cours d'un essai international en voie de finalisation auquel la France pourrait participer [116, 117].

## Les tumeurs germinales

Les tumeurs germinales ovariennes sont beaucoup plus rares que les tumeurs germinales testiculaires et ne représentent que 0,5 à 5 % des cancers ovariens. Elles s'observent chez la jeune femme et sont curables par chimiothérapie. Les principes du traitement sont basés sur les résultats des études réalisées chez l'homme : chirurgie seule pour les tératomes ou les dysgerminomes au stade I et d'histologie bien différenciée. Dans les autres cas, après réduction tumorale s'efforçant de préserver la fertilité, une chimiothérapie de type BEP est administrée trois ou quatre cycles selon qu'il y ait ou non un résidu tumoral [118].

La surveillance doit être très étroite. Elle a pour but le diagnostic précoce d'une récurrence curable et repose sur la clinique, l'imagerie et le dosage de marqueurs spécifiques (LDH,  $\alpha$ FP, HCG, bHGG).

S'il n'y a pas eu de chimiothérapie initiale, le traitement repose sur la chimiothérapie de type BEP.

La chirurgie est indiquée en cas de tératome mature (*growing teratoma des Anglo-Saxons*). Après échec de la chimiothérapie BEP, on proposera une chimiothérapie de deuxième ligne de type VeIP (VeIP = Velbé 0,11 mg/kg IV J<sub>1,2</sub> Ifosfamide 1 200 mg/m<sup>2</sup> IV J<sub>1,5</sub> cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup> IV J<sub>1,5</sub>) qui entraîne 30 % de survie à long terme en rattrapage dans les tumeurs testiculaires. Contrairement aux tumeurs épithéliales, le cisplatine ne doit pas être remplacé par le carboplatine sauf en cas de toxicité majeure.

## Tumeurs des cordons sexuels

Les tumeurs de la granulosa concernent environ 2 à 3 % des tumeurs de l'ovaire. Ce sont les tumeurs malignes les plus fréquentes dans le groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma. On distingue deux formes histologiques, une forme juvénile et une forme adulte qui est la plus fréquente (95 % des tumeurs de la granulosa). Les autres formes malignes sont les tumeurs de Sertoli Leydig, les gynandroblastomes, les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annelés et les tumeurs stéroïdiennes [119].

L'exérèse des lésions tumorales reste la base du traitement et de la stadification. La chirurgie peut être conservatrice en cas de désir de grossesse. Dans le cas contraire, il est préférable de réaliser une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. L'omentectomie, le curage ganglionnaire et des biopsies péritonéales à l'aveugle ont un intérêt à titre d'étude. Dans la mesure où 70 % des patientes présentent un stade I (survie globale à 5 ans de 85 %), la chirurgie représente l'arme thérapeutique la plus importante [120].

La chimiosensibilité est attestée par les nombreuses réponses observées en situation palliative : réponse de brève durée aux alkylants, réponse fréquente aux associations adriamycine bléomycine, actinomycine-fluorouracile-cyclophosphamide ou à base de cisplatine. Le taux de réponse le plus élevé rapporté est de 80 % avec l'association cisplatine Velbé bléomycine (PVB) [121]. Parallèlement, les résultats de l'association BEP chez 75 patientes de stade II et au-delà, a entraîné une survie globale à 5 ans de 69 %, ce qui justifie le choix de cette chimiothérapie pour le traitement des patientes atteintes de tumeurs de la granulosa de l'adulte,

mais aussi de type juvénile [122]. En 2007, une série rétrospective analysant l'association carboplatine et paclitaxel a montré des taux de réponses et de survie sans rechute en première ligne métastatique ou en rechute, peu différents du protocole BEP, permettant d'envisager cette possibilité thérapeutique pour les patientes qui ne pourraient recevoir l'association par BEP, relativement toxique notamment du point de vue hématologique [123].

## Perspectives

Bien que les tumeurs malignes rares ovariennes soient un groupe de tumeurs hétérogènes, elles partagent en plus de leur rareté plusieurs des caractéristiques suivantes par rapport aux tumeurs communes gynécologiques :

- la survenue à un âge moyen plus précoce ;
- des marqueurs tumoraux propres ;
- une génomique spécifique ;
- une présentation histologique parfois trompeuse et/ou un diagnostic de malignité parfois difficile ;
- un stade plus souvent localisé ;
- une chirurgie dont un objectif majeur est de préserver la fécondité, autant que l'état cancérologique le permet ;
- une chimiothérapie spécifique ;
- un pronostic favorable après une prise en charge adéquate.

La création du site Internet « Observatoire francophone des tumeurs rares de l'ovaire » [www.ovaire-rare.org](http://www.ovaire-rare.org) (coordinateur : Dr Isabelle Ray-Coquard, Centre Léon Bérard) dans un premier temps, puis le financement par l'INCa de trois Centres de référence (Isabelle Ray-Coquard, Centre Léon Bérard ; Eric Pujade Laurraine, Hôpital Hôtel-Dieu ; Patricia Pautier, Institut Gustave-Roussy) puis la création de centres experts régionaux consacrés aux tumeurs gynécologiques rares va permettre d'étendre l'expérience du groupe GINECO sur les tumeurs germinales et des cordons sexuels de l'ovaire à partir du site internet « Observatoire francophone des tumeurs rares de l'ovaire » pour mettre à disposition au niveau national des référentiels, un réseau de prise en charge, un panel de relecture des lames, des RCP spécifiques et des protocoles de recherche clinique et de recherche fondamentale sur les différentes tumeurs rares gynécologiques.

## Conclusion

La prise en charge du cancer de l'ovaire a bénéficié ces dernières années surtout des progrès et des connaissances de la chirurgie. La chimiothérapie reste pour l'instant l'association carboplatine paclitaxel pour les tumeurs épithéliales. Il nous faut continuer à inclure les patientes dans des essais thérapeutiques pour améliorer leur survie et déterminer les traitements optimaux [124]. Les plus grandes avancées vont probablement concerner pour les dix ans qui viennent le diagnostic précoce biologique, la classification moléculaire des sous-types histologiques,

la place des nouvelles procédures chirurgicales comme la chimio-hyperthermie, la place de la chirurgie en rechute, et bien sûr la place des thérapeutiques ciblées, grand gagnant probable des avancées à venir.

## Références

1. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA (1992) The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 47: 159-66
2. Lhomme C, Morice P, Planchamp F *et al.* (2008) [Clinical practice guidelines 2008 for the surgical treatment, medical first-line and consolidation treatments of patients with epithelial ovarian cancer--update. According to the methodology of Standards, Options: Recommendations (SOR)]. *Bull Cancer* 95: 881-6
3. Angioli R, Plotti F, Palaia I *et al.* (2008) Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20: 34-9
4. Eisenkop SM, Spirtos NM, Friedman RL *et al.* (2003) Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 90: 390-6
5. Trimbos JB, Bolis G (1994) Guidelines for surgical staging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv* 49: 814-6
6. Lhomme C, Planchamp F, Joly F *et al.* (2007) [Surveillance Bulletin 2007. Guidelines for clinical practice: management of patients with malignant epithelial tumors of the ovary. First line medical treatment]. *Bull Cancer* 94: 1093-106
7. Morice P, Brehier-Ollive D, Rey A *et al.* (2003) Results of interval debulking surgery in advanced stage ovarian cancer: an exposed-non-exposed study. *Ann Oncol* 14: 74-7
8. Neijt JP, Bokkel Huinink WW, van der Burg ME *et al.* (1991) Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 27: 1367-72
9. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E *et al.* (2009) Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115: 1234-44
10. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK *et al.* (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20: 1248-59
11. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD *et al.* (1983) Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 61: 413-20

12. Eisenkop SM, Spirtos NM (2004) The relative importance of surgical training and laboratory research in a gynecologic oncology fellowship. *Int J Gynecol Cancer* 14: 23-34
13. Hermanek PSLH (1992) UICC TNM Classification of malignant tumours, 4 ed., Springer-Verlag, Berlin
14. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M *et al.* (1995) The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 332: 629-34
15. Tangjitgamol S *et al.* (2009) Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer : a cochrane systematic review. *Gynecol Oncol* 112: 257-64
16. Vergote I, Trope C, Amant F *et al.* (2010) Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 363: 943-53
17. (1995) Evidence-based medicine, in its place [editorial] [see comments]. *Lancet* 346: 785
18. Neijt JB, Aartsen EJ, Bouma J *et al.* (1985) Cytoreductive surgery with or without preceding chemotherapy in ovarian cancer. *Prog Clin Biol Res* 201: 217-23
19. Stuart G, Avall-Lundqvist E, du Bois A *et al.* (2005) 3rd International Ovarian Cancer Consensus Conference: outstanding issues for future consideration. *Ann Oncol* 16 Suppl 8: viii36-viii38
20. Chi DS, Liao JB, Leon LF *et al.* (2001) Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 82: 532-7
21. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ (1998) Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 69: 103-8
22. du Bois A, Harter P (2006) The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 17 (Suppl 10): x235-x240
23. Bristow RE, Puri I, Chi DS (2009) Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta analysis. *Gynecol Oncol* 112: 1
24. du Bois A, Schmalfeldt B, Meier W *et al.* (2006) [Ovarian cancer -- can peritoneal therapy be regarded as new standard?]. *Zentralbl Gynakol* 128: 202-6
25. Harter P, du Bois A (2005) The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Curr Opin Oncol* 17: 505-14
26. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF *et al.* (1994) The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 170: 974-9
27. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE *et al.* (2003) Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21: 3194-200

28. Piccart MJ, Bertelsen K, James K *et al.* (2000) Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel *versus* cisplatin- cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92: 699-708
29. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF *et al.* (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334: 1-6
30. Muggia FM, Braly PS, Brady MF *et al.* (2000) Phase III randomized study of cisplatin *versus* paclitaxel *versus* cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 18: 106-15
31. Lhomme C, Ray-Coquard I, Guastalla JP *et al.* (2004) [Clinical practice guidelines: Standards, Options and Recommendations for first line medical treatment of patients with ovarian neoplasms (summary report)]. *Bull Cancer* 91: 609-20
32. Anderson CM, Chambers S, Clamp M *et al.* (1988) Can audit improve patient care? Effects of studying use of digoxin in general practice. *BMJ* 297: 113-4
33. NIH consensus conference (1991) Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 265: 391-5
34. du Bois A, Luck HJ, Bauknecht T *et al.* (1999) First-line chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and carboplatin for advanced ovarian cancer: a phase I/II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 17: 46-51
35. Neijt JP, du Bois A (1999) Paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 26(1 Suppl 2): 78-83
36. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA *et al.* (1989) Carboplatin dosage : prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7: 1748-56
37. (1998) ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 352: 1571-6
38. Harper P (1997) ICON 2 and ICON 3 data in previously untreated ovarian cancer: results to date. *Semin Oncol* 24(5 Suppl 15): S15
39. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP *et al.* (2009) Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 27: 1419-25
40. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F *et al.* (2009) Japanese Gynecologic Oncologic Oncology Group. Dose dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer : a phase III, open label, randomised controlled trial. *Lancet* 374: 1331-8
41. Levin L, Lund B, Heintz AP (1993) Advanced ovarian cancer. An overview of multi-variate analyses of prognostic variables with special reference to the role of cytoreductive surgery. *Ann Oncol* 4 Suppl 4: 23-9
42. Levin L, Hryniuk WM (1987) Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 5: 756-67

43. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ *et al.* (1993) Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small- cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 384-8
44. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF *et al.* (1995) Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 13: 1589-99
45. Kaye SB, Paul J, Cassidy J *et al.* (1996) Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 14: 2113-9
46. Kerbrat P, Lhomme C, Fervers B *et al.* (2001) [Standards, options and recommendations for the initial management of patients with malignant ovarian epithelial tumors (abridged version)]. *Gynecol Obstet Fertil* 29: 733-42
47. Piccart MJ, Gore M, ten Bokkel HW *et al.* (1995) Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 87: 676-81
48. Vasey PA (2001) Preliminary results of the SCOTROC trial: A phase III comparison of paclitaxel- carboplatin (PC) and docetaxel-carboplatin (DC) as first line chemotherapy for stage IC-IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 20[804], 202a. Ref Type: Abstract
49. Vasey PA (2002) Survival and long term toxicity results of the SCOTROC trial: doceptaxel-carboplatin *vs.* paclitaxel- carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* [804], 202a. Ref Type: Abstract
50. (1991) Cyclophosphamide plus cisplatin *versus* cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. The Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 9: 1668-74
51. Fanning J, Bennett TZ, Hilgers RD (1992) Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide *versus* cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 80: 954-60
52. A'Hern RP, Gore ME (1995) Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 13: 726-32
53. du Bois A, Weber B, Rochon J *et al.* (2006) Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol* 24: 1127-35
54. Kristensen GB, Vergote I, Stuart G *et al.* (2003) First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIB-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin *versus* paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 13 Suppl 2: 172-7
55. Savarese A, Sorio R, Breda E *et al.* Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer: Final analysis of the MITO-2 randomized multicenter trial. *Pro Am Soc Clin Oncol* 28: abstr 5033
56. Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N *et al.* (1992) The effect of prolonged cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in patients with optimal epithelial ovarian cancer: "maintenance" therapy reconsidered. *Gynecol Oncol* 47: 7-13

57. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ *et al.* (1992) Randomized prospective trial of 5 *versus* 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 45: 284-9
58. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J *et al.* (1993) A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 49: 30-6
59. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE (1997) A randomized trial of five *versus* eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 8: 327-33
60. Markman M, Liu PY, Wilczynski S *et al.* (2003) Phase III randomized trial of 12 *versus* 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 21: 2460-5
61. De Placido S, Scambia G, Di Vagno G *et al.* (2004) Topotecan compared with no therapy after response to surgery and carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer: Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer (MITO-1) randomized study. *J Clin Oncol* 22: 2635-42
62. Pfisterer J, Weber B, Reuss A *et al.* (2006) Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 98: 1036-45
63. Vasey PA, Atkinson R, Osborne R *et al.* (2006) SCOTROC 2A: carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer* 94: 62-8
64. Gordon AN, Teneriello MG, Spirtos N *et al.* (2008) Phase III trial of induction gemcitabine (G) or paclitaxel (T) plus carboplatin © followed by elective T consolidation in advanced ovarian cancer: interim analysis of induction chemotherapy. *J Clin Oncol* 26(suppl;abstr 5536)
65. Buyse M, Burzykowski T, Parmar M *et al.* (2003) Using the expected survival to explain differences between the results of randomized trials: a case in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 21: 1682-7
66. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G *et al.* (2003) Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 113-25
67. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I *et al.* (2003) International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95: 105-12
68. Elit L, Chambers A, Fyles A *et al.* (2004) Systematic review of adjuvant care for women with Stage I ovarian carcinoma. *Cancer*. 101: 1926-35

69. Bell J, Brady MF, Young RC *et al.* (2006) Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 102: 432-9
70. Ozols RF (1997) Future directions in the chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 24: S15
71. Los G, Mutsaers PH, van der Vijgh WJ *et al.* (1989) Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res* 49: 3380-4
72. Guastalla JP, Lhomme C, Kerbrat P *et al.* (1994) Phase II trial of intraperitoneal carboplatin in ovarian carcinoma patients with macroscopic residual disease at second-look laparotomy. A multicentre study of the French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Ann Oncol* 5: 127-32
73. Markman M, Reichman B, Hakes T *et al.* (1991) Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 9: 1801-5
74. Goel R, McClay EF, Kirmani S *et al.* (1992) Pharmacokinetic study of intraperitoneal streptozotocin. *Clin Invest Med* 15: 420-6
75. Muggia FM, Liu PY, Alberts DS *et al.* (1996) Intraperitoneal mitoxantrone or floxuridine: effects on time-to-failure and survival in patients with minimal residual ovarian cancer after second-look laparotomy--a randomized phase II study by the Southwest Oncology Group. *Gynecol Oncol* 61: 395-402
76. Kirmani S, Braly PS, McClay EF *et al.* (1994) A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 54: 338-44
77. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R *et al.* (1996) Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335: 1950-5
78. Markman M, Brady MF, Spirtos NM *et al.* (1998) Phase II trial of intraperitoneal paclitaxel in carcinoma of the ovary, tube, and peritoneum: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16: 2620-4
79. Gadducci A, Carnino F, Chiara S *et al.* (2000) Intraperitoneal *versus* intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 76: 157-62
80. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L *et al.* (2006) Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354: 34-43
81. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ *et al.* (2007) A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 17: 561-70

82. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G *et al.* (2003) Intraperitoneal cisplatin *versus* no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 13 (Suppl 2):196-203
83. Cure H, Battista RN, Guastalla J *et al.* (2004) Phase III randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) and peripheral blood stem cell (PBSC) support as consolidation in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC): 5-year follow-up of a GINECO/FNCLCC/SFGM-TC study. *Journal of Clinical Oncology, Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 22 14S [5006]. 2004. Ref Type: Abstract
84. Ray-Coquard I, Paraiso D, Guastalla JP *et al.* (2007) Intensified dose of cyclophosphamide with G-CSF support *versus* standard dose combined with platinum in first-line treatment of advanced ovarian cancer a randomised study from the GINECO group. *Br J Cancer* 97: 1200-5
85. Sell A, Bertelsen K, Andersen JE *et al.* (1990) Randomized study of whole-abdomen irradiation versus pelvic irradiation plus cyclophosphamide in treatment of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 37: 367-73
86. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A *et al.* (2000) [Epithelial ovarian cancer (advanced stage): consensus conference (1998)]. *Gynecol Obstet Fertil* 28: 576-83. Review. French
87. Schwartz PE, Chambers JT, Kohorn EI *et al.* (1989) Tamoxifen in combination with cytotoxic chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. A prospective randomized trial. *Cancer* 63: 1074-8
88. Berek JS, Welander C, Schink JC *et al.* (1991) A phase I-II trial of intraperitoneal cisplatin and alpha-interferon in patients with persistent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 40: 237-43
89. Pujade-Lauraine E, Guastalla JP, Colombo N *et al.* (1996). Intraperitoneal recombinant interferon gamma in ovarian cancer patients with residual disease at second-look laparotomy. *J Clin Oncol* 14: 343-50
90. Alberts DS, Hannigan EV, Liu PY *et al.* (2006) Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study. *Gynecol Oncol* 100: 133-8. Epub 2005 Sep 8
91. Hall GD, Brown JM, Coleman RE *et al.* (2004) Maintenance treatment with interferon for advanced ovarian cancer: results of the Northern and Yorkshire gynaecology group randomised phase III study. *Br J Cancer* 91: 621-6
92. Berek JS, Taylor PT, Gordon A *et al.* (2004) Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004 22: 3507-16
93. Burger RA, Brady MF, Bookman MA *et al.* (2010) Phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 28: part II 946s

94. Perren T, Swart AM, Psisterer J *et al.* (2010) ICON 7: A phase III randomized gynaecologic cancer intergroup followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer. *Ann Oncol* 21: abstract
95. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT *et al.* (2008) Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5180-6. Erratum in: *J Clin Oncol* 26: 1773
96. Burger RA, Sill MW, Monk BJ *et al.* (2007) Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25: 5165-71
97. Hirte H, Vergote IB, Jeffrey JR *et al.* (2006) A phase III randomized trial of BAY 12-9566 (tanomastat) as maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer responsive to primary surgery and paclitaxel/platinum containing chemotherapy: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Gynecol Oncol* 102: 300-8
98. Dark GG, Bower M, Newlands ES *et al.* (1997) Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15: 620-4
99. Wallace LM, Freeman T, Latham L *et al.* (2001) Organisational strategies for changing clinical practice: how trusts are meeting the challenges of clinical governance. *Qual Health Care* 10: 76-82
100. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL *et al.* (2010) MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 376: 1155-63
101. Markman M, Rothman R, Hakes T *et al.* (1991) Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 9: 389-93
102. Eisenhauer EA, Vermorken JB, Van Glabbeke M (1997) Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients [seecomments]. *Ann Oncol* 8: 963-8
103. Markman M, Hoskins W (1992) Responses to salvage chemotherapy in ovarian cancer: a critical need for precise definitions of the treated population. *J Clin Oncol* 10: 513-4
104. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T (1990) Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 36: 207-11
105. Bolis G, Scarfone G, Luchini L *et al.* (1994) Response to second-line weekly cisplatin chemotherapy in ovarian cancer previously treated with a cisplatin- or carboplatin-based regimen. *Eur J Cancer* 30A: 1764-8
106. Markman M, Hakes T, Reichman B *et al.* (1992) Exploring the use of chronic low-dose oral etoposide in ovarian cancer: is there a role for this "new drug" in the management of platinum- refractory disease? *Semin Oncol* 19(6 Suppl 14): 25-7
107. Ray-Coquard I, Weber B, Cretin J *et al.* (2009) Gemcitabine-oxaliplatin combination for ovarian cancer resistant to taxane-platinum treatment: a phase II study from the GINECO group. *Br J Cancer* 100: 601-7

108. Thigpen JT, Vance RB, Khansur T (1993) Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 71(4 Suppl): 1559-64
109. Ozols RF (1999) Chemotherapy for ovarian cancer. *Semin Oncol* 26: 34-40. Review
110. Pfisterer J, Vergote I, du Bois A, Eisenhauer E (2005) Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 15 Suppl 1: 36-41
111. Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J *et al.* (2009) A randomized phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. CALYPSO study of the gynecologic cancer intergroup (GCIG). *J Clin Oncol* 18s(suppl;abstr LBA5509)
112. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S *et al.* (2011) Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 22: 39-48 (Epub 2010 Jul 19)
113. Markman M (1999) Concerns with "maintenance chemotherapy" for patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 73: 469-70
114. Koulouris CR, Penson RT (2009) Ovarian stromal and germ cell tumors. *Semin Oncol* 36: 126-36
115. Morice P (2006) Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer* 42: 149-58
116. Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I *et al.* (2009) Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 19: 88-93
117. Kurman RJ, Shih I (2008) Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 27: 151-60
118. Williams SD (1998) Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol* 25: 407-13
119. Ray-Coquard I, Cassier P, Treilleux I *et al.* (2004) Ovarian Rare tumors. Impact of a French-speaking website on medical practice and inclusions in a clinical trial. Results after 1 year. *Eur J Cancer* . 2004. Ref Type: Abstract
120. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A (2007) Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol* 25: 2944-51
121. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ *et al.* (1987) Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol* 70: 765-9
122. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM (1999) Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Combination Therapy of Ovarian Granulosa Cell Tumors and Other Stromal Malignancies: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 72: 131-7
123. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT *et al.* (2004) The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 22: 3517-23
124. Harter P, du BA, Schade-Brittinger C *et al.* (2005) Non-enrolment of ovarian cancer patients in clinical trials: reasons and background. *Ann Oncol* 16: 1801-5

---

## Épidémiologie

Dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence du cancer invasif du col utérin ne cesse de diminuer depuis trente ans. Cependant il existe des disparités en fonction de l'âge et de la situation géographique, la mortalité par cancer du col représentant encore, en 2004, 7 % des décès par cancer des femmes de moins de 50 ans [1]. Son âge moyen de découverte est de 55 ans ; il est considéré comme une maladie sexuellement transmissible. L'infection de la muqueuse du col utérin par le papillomavirus humain constitue un facteur de risque majeur. L'infection par HPV 16 et 18 est le plus souvent corrélée au cancer du col utérin. Le virus HIV représente également un facteur de risque de carcinome invasif du col utérin. Les patientes HIV positives présentent un cancer plus agressif et de moins bon pronostic avec une présentation clinique plus avancée lors du diagnostic [2]. D'autres facteurs de risque ont été évoqués tels que le tabac avec une relation dose-dépendante [3]. Les cancers du vagin représentent environ 2 % des cancers gynécologiques. Leur incidence est en diminution constante puisque le principal facteur causal était le port du pessaire. Les cancers du vagin de la femme adulte surviennent dans 80 % des cas après 60 ans et sont maintenant également liés à l'infestation par le virus HPV. Cette tumeur a été également classiquement décrite chez les jeunes filles dont la mère avait consommé du diéthylstilboestrol pendant la grossesse. Ces circonstances de découverte et de diagnostic ont aujourd'hui pratiquement disparu.

---

## Histoire naturelle

Les cancers du col utérin naissent de la zone de transition entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium malpighien. Quatre-vingt pour cent sont des carcinomes épidermoïdes. Les autres variétés sont dominées par les adénocarcinomes. L'évolution peut être longtemps locorégionale avec une extension cervicale de proche en proche. Le franchissement de la membrane basale définit le cancer invasif avec un risque non nul d'extension vasculaire sanguine et lymphatique et d'une évolution vers l'espace paracervical et les paramètres. La propagation au corps utérin est beaucoup plus rare. Les extensions lymphatiques sont anatomiquement expliquées par un drainage riche prédominant vers les ganglions iliaques externes sous-veineux. L'atteinte se fait ensuite de proche en proche vers les relais iliaque

externe et iliaque interne puis vers les ganglions iliaques primitifs et lombo-aortiques. Les localisations métastatiques viscérales sont comprises entre 12 et 25 % avec le poumon comme site le plus souvent concerné (20 à 35 % des cas) [4].

Les cancers du vagin de la femme adulte sont des cancers épidermoïdes. S'ils surviennent après une hystérectomie, ils seront considérés comme primitifs seulement si le col était sain, ou si le délai d'apparition du cancer du vagin après hystérectomie pour cancer du col ou dysplasie remonte à plus de cinq ans. Leur histoire naturelle est identique à celle des cancers du col, mais avec une possibilité de drainage lymphatique dans la région inguinale notamment pour les lésions du tiers inférieur.

---

### Bilan et stadification

Le diagnostic est habituellement facilement posé après une biopsie du col pouvant être effectuée sans anesthésie. L'examen clinique initial doit comporter un examen gynécologique sous anesthésie générale en concertation entre un chirurgien connaissant la chirurgie carcinologique gynécologique et un radiothérapeute. L'examen sous anesthésie générale doit être complété par une cystoscopie pour les carcinomes invasifs. La rectoscopie n'est effectuée que devant une symptomatologie évocatrice. Les constatations cliniques d'examen sont consignées sur un schéma daté et signé.

Le bilan biologique doit comporter une numération formule sanguine pour apprécier le retentissement sur la crase sanguine et une évaluation de la fonction rénale. L'anémie a une valeur péjorative établie.

L'imagerie doit comporter une IRM abdomino-pelvienne, ou une IRM pelvienne et un scanner abdominal pour l'exploration des chaînes lombo-aortiques. L'IRM est le seul examen permettant d'apprécier de manière fiable le volume tumoral, l'extension cervicale et utérine ainsi que de la graisse péricervicale. Le bilan comporte également une radiographie pulmonaire. L'utilisation du TEP scanner est en cours d'évaluation. L'ensemble de ces explorations cliniques et paracliniques doit permettre de proposer une classification par stade dont les plus utilisées sont celles de la FIGO en 1991 [5] et de l'UICC. L'UICC propose une classification peu différente [6].

---

### Stratégies thérapeutiques

Les cancers du col utérin peuvent être schématiquement divisés en trois grands groupes : les carcinomes de stade précoce, les carcinomes de stade évolué et les carcinomes avec métastases viscérales d'emblée. Les carcinomes de stade précoce correspondent aux lésions de moins de 4 cm sans envahissement ganglionnaire. Les carcinomes évolués incluent des lésions de moins de 4 cm confinées au col, avec envahissement ganglionnaire, mais également des lésions fixées à la paroi pel-

vienne, avec ou sans envahissement ganglionnaire. Cette subdivision est basée sur la connaissance des facteurs pronostiques : envahissement ganglionnaire, stade et taille tumorale [7].

## **Moyens thérapeutiques**

### ***La chirurgie***

La chirurgie a été la première méthode thérapeutique appliquée aux cancers du col utérin. Cette chirurgie doit être une chirurgie radicale qui traite tout le volume concerné par la maladie et ses prolongements infracliniques éventuels. En fonction du stade, l'exérèse sera donc plus ou moins élargie au tissu péri-utérin. On distingue les hystérectomies de type Piver I à IV des gestes d'exérèse localisés que sont les conisations, les amputations intravaginales du col et les trachélectomies élargies [8-10]. Les exérèses localisées peuvent être réalisées à visée diagnostique ou à visée thérapeutique en fonction du stade de la lésion. Toute hystérectomie devra débiter par un temps d'exploration, l'exérèse utérine par voie abdominale demeure un standard, mais la chirurgie coelioscopique robotisée ou non est en cours d'évaluation [11]. Les techniques d'hystérectomies particulières par voie basse (Shauta-Amreich) ne doivent être réalisées que par des équipes entraînées. Les exentérations pelviennes font également partie de l'arsenal thérapeutique des tumeurs centro-pelviennes atteignant la vessie ou le rectum. Les lymphadénectomies sont généralement associées au geste d'exérèse. Ce sont des lymphadénectomies ilio-pelviennes qui permettent de disposer d'un élément pronostique de première importance, leur valeur thérapeutique étant, en revanche, très controversée. Certaines équipes étendent le curage aux ganglions lombo-aortiques. Le développement des techniques de coelochirurgie a conduit à proposer de plus en plus souvent la lymphadénectomie à visée pronostique dès le bilan préthérapeutique afin d'orienter au mieux la stratégie thérapeutique.

### ***La radiothérapie***

Elle associe en général une irradiation externe première de 45 à 50 Gy traitant de façon homogène la tumeur macroscopique et ses extensions infracliniques, et un ou deux temps de curiethérapie endocavitaire permettant de délivrer ensuite une dose plus élevée à la tumeur centro-pelviennes. Certaines extensions paravaginales ou paramétriales, difficilement incluses dans le volume couvert par la curiethérapie endocavitaire, requièrent parfois une curiethérapie interstitielle. La radiothérapie externe utilise les photons de haute énergie des accélérateurs linéaires de particule. La technique conformationnelle à quatre champs « en boîte » avec protections personnalisées des organes critiques est la technique de référence [12]. La radiothérapie avec modulation d'intensité permet de diminuer de manière significative le volume d'organe à risque irradié à une dose supérieure à 30 Gy [13]. Elle reste, cependant, toujours du domaine de la recherche et de l'innovation en 2011. La curiethérapie joue un rôle important dans le traitement des cancers du col utérin et du vagin. Les techniques de curiethérapie varient en fonction des équipes. Certaines utilisent des systèmes standardisés et d'autres des applicateurs adaptés à

l'anatomie de chaque patiente. Le calcul de la distribution de dose se fait soit à partir de films orthogonaux de l'application, soit à partir d'une imagerie scanner ou IRM, ce qui permet une meilleure épargne de la vessie et du rectum [14, 15]. La curiethérapie est le plus souvent délivrée à l'aide d'une source unique miniaturisée d'iridium 192 permettant de réaliser un traitement en un temps en débit pulsé (équivalent sur le plan biologique au bas débit de dose, si la dose par pulse est égale à 0,5 Gy/heure) ou en plusieurs temps en haut débit de dose. Ces deux modalités de traitement donnent des résultats identiques en termes de contrôle local et de complications [16, 17].

### **La chimiothérapie**

Les stratégies de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante ayant fait la preuve de leur inefficacité et s'étant montrées plus toxiques que la radiothérapie seule pour les stades à pronostic défavorable, les recherches se sont orientées vers les associations concomitantes où la chimiothérapie est surtout administrée à visée radiosensibilisante. De nombreux essais de phase II ont testé la mitomycine C, le 5-FU, l'hydroxyurée. La toxicité inacceptable de la mitomycine C a été très vite démontrée [18]. Début 1999, les résultats de cinq essais thérapeutiques montrant l'efficacité de l'association radiothérapie cisplatine sont venus relancer le débat. Depuis cette époque, plus de 20 essais randomisés ont été réalisés. La première méta-analyse portant sur les 19 premiers essais a rassemblé les données de 4 580 patientes et démontré une augmentation significative de la survie globale de 12 %, grâce à la chimioradiothérapie (risque relatif [RR] = 1,20 ; IC 95 % = [1,14-1,26] ;  $p < 0,001$ ) [19]. La survie sans maladie était également plus élevée de façon statistiquement significative dans le bras chimioradiothérapie (bénéfice : 16 % et RR = 1,26 ; IC 95 % = [1,17-1,35] ;  $p < 0,001$ ). Cette amélioration de la survie est en rapport avec une diminution significative des récurrences locales et métastatiques. Les taux de survie les plus élevés ont été mis en évidence chez les patientes ayant reçu un sel de platine (carboplatine, cisplatine) ( $p < 0,0001$ ), et le bénéfice est également plus marqué dans les essais incluant une proportion élevée de cancers de stades I et II. Aucun bénéfice statistiquement significatif de la chimioradiothérapie n'a été réellement mis en évidence pour les tumeurs localement évoluées (de stades III et IV), peut-être en raison de la faiblesse des effectifs inclus [19]. Cependant, dans la majorité des essais, les résultats en termes de contrôle local sont meilleurs que ceux observés avec la radiothérapie seule. Bien que l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie soit utilisée de manière standard, il n'en demeure pas moins que nous ne savons pas si une polychimiothérapie est supérieure à une monothérapie, et si les schémas actuels (cisplatine seul, ou cisplatine et 5-FU) sont optimaux [20]. L'association de la radiothérapie avec de nouveaux médicaments tels que le paclitaxel, la tirapazamine, le topotécane et la vinorelbine, qui agissent comme radiosensibilisants avec un meilleur effet antitumoral et une toxicité moindre sur les tissus sains [21, 22], n'a fait l'objet que d'essais de phases I, I-II ou II. Ces associations sont faisables mais devront donc être comparées au traitement de référence dans le cadre d'essais de phase III [23, 24]. Toutes les études s'accordent également pour conclure que les résultats de la radiothérapie exclusive des cancers localement avancés du vagin doivent être améliorés. Par analogie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les cancers du

col utérin, certaines équipes ont commencé, en 2000, à proposer des associations de radiothérapie et de platine à ces patientes. Les résultats des premiers essais de phase II démontrent, le plus souvent, un impact modeste du traitement combiné [25, 26].

### **Attitudes thérapeutiques des cancers sur utérus intact**

Les attitudes thérapeutiques présentées ici correspondent à une synthèse des standards, options et recommandations de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [27, 28].

#### **CIS**

La conisation *in sano* constitue le traitement de référence. L'hystérectomie de type PIVER I pourra être discutée au cas par cas en fonction de l'âge de la patiente.

#### **Stade Ia**

La chirurgie est le traitement standard des stades Ia. La conisation est toujours nécessaire pour le diagnostic et l'appréciation des facteurs histopronostiques (profondeur d'invasion et embolies vasculaires). Les stades Ia1 avec invasion inférieure à 1 mm sont traités de la même façon que les carcinomes *in situ*. Les stades Ia1 avec invasion de 1 à 3 mm relèvent d'une conisation *in sano* pour les patientes sans embolies vasculaires et désireuses de grossesses. L'hystérectomie simple est proposée dans les autres cas. La lymphadénectomie est recommandée en cas d'embolies vasculaires. Les stades Ia2 avec invasion de 3 à 5 mm doivent être traités par hystérectomie de type Piver II + lymphadénectomie en cas d'embolies vasculaires.

#### **Stades Ib, IIa et IIb proximaux de bon pronostic**

Ils correspondent aux lésions sans envahissement ganglionnaire dont le volume tumoral est inférieur à 4 cm. La chirurgie seule ou l'association radio-chirurgicale ou la radiothérapie exclusive sont des schémas de traitement équivalents. La chirurgie première à visée exclusive consiste en une hystérectomie de type Piver III ou IV avec lymphadénectomie pelvienne. La lymphadénectomie lombo-aortique est possible. Une irradiation postopératoire est indiquée en cas de métastase ganglionnaire ou d'exérèse incomplète. En cas d'association radio-chirurgicale, il est conseillé de maintenir un délai de 4 à 6 semaines entre la fin de la curiethérapie et la chirurgie de type Piver II ou III.

#### **Stades Ib, IIa, IIb proximaux de pronostic défavorable sans envahissement lombo-aortique**

Ils correspondent aux lésions de plus de 4 cm et/ou N+ pelvien. Le traitement standard doit comporter une association radio-chimiothérapie. La chirurgie ne sera envisagée qu'en cas de mauvaise réponse au traitement. Les patientes ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie seront traitées par radiothérapie exclusive. Il

n'existe pas de schéma ni de mode d'administration standard de la chimiothérapie. On considère que l'association à la radiothérapie externe de cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire ou de cisplatine 50-75 mg/m<sup>2</sup> J1 + 5-FU 1 g/m<sup>2</sup> J1-J4 toutes les 3 à 4 semaines sont possibles car elles ont été retenues dans les essais nord-américains. L'administration de la chimiothérapie pendant la curiethérapie est possible. L'irradiation prophylactique de la barre lombo-aortique en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien donne des résultats discordants en termes de contrôle local et de survie avec un risque de complications majoré.

### **Stades Ib, IIa, IIb proximaux avec envahissement lombo-aortique**

En l'absence de métastases par ailleurs, le traitement doit comporter une irradiation lombo-aortique. L'association de la chimiothérapie à cette irradiation étendue est réalisable au prix de complications digestives importantes.

### **Stades IIb distaux, III et IVa**

Chez les patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique, les données de la littérature montrent que l'association radio-chimiothérapie avec un sel de platine conduit à une amélioration non significative de la survie par rapport à une radiothérapie exclusive seule. Toutefois cette association de radio-chimiothérapie concomitante reste le standard de prise en charge de ces lésions localement évoluées. La réalisation d'une chirurgie pour les stades IIb et III n'apporte aucun bénéfice. Elle ne peut être recommandée en dehors d'un essai thérapeutique prospectif. En revanche, la chirurgie sous forme d'extériorisation peut contribuer à contrôler la maladie locale chez les patientes jeunes en bon état général porteuses de stades IVa sans envahissement paramétrial fixé à la paroi ni envahissement ganglionnaire lombo-aortique. Comme pour les stades précoces, les patientes porteuses de stades IIb, III et IVa avec envahissement lombo-aortique relèvent d'une irradiation étendue à ce territoire.

## **Attitudes thérapeutiques des cas particuliers**

### **Cancers sur col restant**

Les patientes porteuses de carcinomes sur col restant de stade Ia doivent bénéficier d'une ablation du col et du moignon sus-jacent et d'une lymphadénectomie en cas d'embolies vasculaires. Les patientes porteuses de carcinomes sur col restant de stades Ib, IIa, IIb III et IVa seront traitées de la même façon que les patientes porteuses de carcinomes sur utérus intact.

### **Cancers du col et grossesse**

Les carcinomes *in situ* font l'objet d'une surveillance jusqu'à l'accouchement. Pour les carcinomes invasifs, il y a unanimité pour donner la priorité au traitement du cancer du col au cours du premier trimestre. Au deuxième trimestre, la mère doit

participer à la décision thérapeutique et décider si l'on attend la viabilité du fœtus avant de traiter le cancer du col ou bien choisir l'interruption de grossesse. Au troisième trimestre, la décision d'attendre la viabilité du fœtus pour pratiquer une césarienne pour débiter le traitement est fonction du risque évolutif.

### **Attitudes thérapeutiques des cancers du vagin**

Le traitement de référence associe dans la majorité des cas une irradiation externe et une curiethérapie. Seuls les stades I peuvent être traités avec succès par une curiethérapie seule, les lésions plus avancées bénéficient d'une combinaison d'irradiation externe et de curiethérapie [29, 30]. Les résultats en termes de survie spécifique à cinq ans varient dans la littérature de 50 à 100 % pour les stades I, de 50 à 85 % pour les stades II, de 0 à 86 % pour les stades III et de 0 à 67 % pour les stades IV. Le seul facteur pronostique qui a été retrouvé de façon constante dans toutes les séries est le stade FIGO [31, 34]. L'âge, la longueur du vagin atteinte ont été également décrits comme des facteurs pouvant avoir un impact sur le contrôle local ou la survie sans récurrence, alors que l'impact de l'envahissement ganglionnaire reste incertain, probablement en raison de la disparité de l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire, surtout dans les séries les plus anciennes. La curiethérapie joue également un rôle crucial pour l'obtention du contrôle local. La place de la curiethérapie interstitielle reste controversée, bien qu'il semble que le contrôle local puisse être augmenté grâce à l'utilisation de cette technique.

---

### **Les effets secondaires**

L'enregistrement prospectif des effets secondaires induits par les thérapeutiques est un devoir indissociable de la publication des résultats du contrôle local et de la survie. Il doit également permettre d'établir un choix de traitement entre deux options thérapeutiques équivalentes sur le plan carcinologique. La classification CTCAE V3.0 est un dictionnaire de tous les types d'effets secondaires induits par tous les types de traitement. Elle permet donc d'apprécier et de rapporter de manière exhaustive la morbidité induite [35].

### **Description des effets secondaires en fonction des différents traitements**

#### **La chirurgie seule**

Les effets secondaires immédiats ou différés sont essentiellement des complications thrombo-emboliques et vésicales. Les séries rapportent 12 % de complications péri-opératoires : 8,6 % de plaies vasculaires, 2,5 % de plaies vésicales et 0,8 % de plaies digestives. Les complications urinaires sont observées dans environ 2 % des cas lors des hystérectomies de type Piver II, dans 14 % des cas pour les hystérectomies de type Schauta-Amreich, et les troubles de la vidange vésicale peuvent atteindre 40 % pour les hystérectomies de type Piver III [36]. Les compli-

cations digestives à type de syndrome occlusif, ainsi que les troubles thromboemboliques et les lymphocèles sont de l'ordre de 5 %. Les complications de la coeliochirurgie semblent peu fréquentes lorsque cette technique est réalisée par des équipes spécifiquement formées.

### **Les associations radio-chirurgicales**

Les séries de curiethérapie préopératoire rapportent des taux de complications légères de 10 à 44 %, de complications modérées de 9 à 27 %, et de complications sévères ou létales de 3 à 5 % [37]. Les complications sévères sont majoritairement des complications urinaires, les complications vasculaires (lymphocèles et lymphœdèmes) de grades élevés variant de 0,5 à 2 %. Perez [38] qui a comparé l'association radio-chirurgicale (irradiation externe-curiethérapie bas débit de dose-chirurgie) à la radiothérapie exclusive dans le cadre d'un essai randomisé et d'une étude prospective non randomisée, présente des résultats concordants avec ceux des séries précédemment citées pour les complications urinaires sévères (4,1 % et 4,5 %) avec toutefois un taux de complications digestives plus élevé de 7 %. La stratégie chirurgie suivie de radiothérapie est responsable d'une morbidité plus importante que celle décrite après réalisation de stratégies d'irradiation préopératoire. Les séries dénombrent près de 9 % à 12 % de complications urinaires sévères, de 4 % à 15 % de complications digestives sévères et des taux de lymphocèles et de lymphœdèmes post-thérapeutiques supérieurs à 10 %.

### **La radiothérapie exclusive**

Le taux actuariel à cinq ans des complications sévères, tous stades confondus, varie entre 10 % et 15 % pour les stratégies utilisant la curiethérapie à bas débit de dose. En fonction des séries, les complications digestives sévères varient de 2 % à 4 % pour les stades I et II et atteignent jusqu'à 35 % pour les stades localement avancés. Le taux des complications urinaires sévères (4 % en moyenne) est tout à fait comparable à celui observé après chirurgie ou association radio-chirurgicale. En revanche, les complications vaginales sévères sont typiquement liées à la stratégie de radiothérapie exclusive : elles sont de l'ordre de 1 % pour les stades IB et peuvent atteindre plus de 20 % pour les stades localement avancés [39]. Alors que les résultats initiaux de la curiethérapie à haut débit de dose montraient des taux de complications élevés avec des taux de complication rectale de plus de 25 %, la plupart des publications récentes rapportent des taux équivalents voire moindres par rapport à la curiethérapie à bas débit de dose.

### **Complications des associations radio-chimiothérapie**

L'association d'une chimiothérapie au traitement radio-chirurgical des cancers du col peut majorer le risque des complications locorégionales en raison de l'effet délétère potentiel propre à chaque agent cytotoxique utilisé. Cependant nous n'avons pratiquement aucune donnée pour étayer cette hypothèse.

## Références

1. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine. Une mesure des inégalités face au cancer (évolution 1970-2004), publication INCA
2. Maiman M, Fruchter R, Guy L *et al.* (1993) Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 71: 402-6
3. Nordlund LA, Carstensen JM, Pershagen G (1997) Cancer incidence in female smokers: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 73: 625-8
4. Michel G, Morice P, Castaigne D *et al.* (1998) Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implication. *Obstet Gynecol* 91: 360-3
5. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (2009) Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 105: 103-4
6. UICC (Union Internationale Contre le Cancer) Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P *et al.* (1992) TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors. 3rd revised edition, Springer-Verlag, Berlin
7. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J *et al.* (1997) Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a french cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 969-78
8. Piver MS, Rutledge F, Smith JP (1974) Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 44: 265-72
9. Dargent D (1992) Traitement des cancers de l'exocol et du vagin par la chirurgie avec conservation de l'utérus et de ses annexes. *Cah Oncol* 1: 21-5
10. Dauplat J, Depadt G, Abbes M *et al.* (1995) Standards, options et recommandations pour une bonne pratique en chirurgie oncologique. *Bull cancer* 82: 795-810
11. Dargent D (1993) Laparoscopic surgery and gynecologic cancer. *Curr Opinion Obstet Gynecol* 5: 294-300
12. Gerstner N, Wachter S, Knocke TH *et al.* (1999) The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. *Radiother Oncol* 51: 71-8
13. Mundt A, Lujan AE, Rotmensch J *et al.* (2002) Intensity modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynaecologic malignancies. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 52: 1330-37
14. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E *et al.* (2005) Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group\* (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 74: 235-45
15. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E *et al.* (2006) Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78: 67-77

16. Shigematsu Y, Nishiyama K, Masaki N *et al.* (1983) Treatment of carcinoma of the uterine cervix by remotely controlled afterloading intracavitary radiotherapy with high dose rate: a comparative study with a low-dose rate system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9: 351-6
17. Patel FD, Sharma SC, Negi PS *et al.* (1994) Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 335-41
18. Christie DR, Bull CA, Gebiski V, Langlands A (1995) Concurrent 5- fluorouracil mitomycin C and irradiation in locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 37: 181-9
19. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF *et al.* (2001) Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 358: 781-6
20. Eifel PJ (2006) Chemo-radiotherapy in the treatment of cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 16: 177-85
21. Eifel PJ (2005) Chemo-radiotherapy for cervical cancer: what next? *J Clin Oncol* 23: 8277-9
22. Rose PG (2006) Concurrent chemoradiation for locally advanced carcinoma of the cervix: where are we in 2006? *Ann Oncol* 17: 224-9
23. DiSilvestro PA, Walker JL, Morrison A *et al.* (2006) Radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in cervical carcinoma limited to the pelvis: aphase I-II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 103: 1038-42
24. Lee MY, Wu HG, Kim K *et al.* (2007) Concurrent radiotherapy with paclitaxel-carboplatin chemotherapy as a definitive treatment for squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 104: 95-9
25. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley HD *et al.* (1986) Phase II trial of cisplatin in advanced or recurrent cancer of the vagina: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 23: 101-4
26. Dalrymple JL, Russell AH, Lee SW *et al.* (2004) Chemoradiation for primary invasive squamous carcinoma of the vagina. *Int J Gynecol Cancer* 14: 110-7
27. Resbeut M, Fondrinier E, Fevers B *et al.* (1999) Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Société française d'oncologie gynécologique. Standards, options et recommandations. *Cancers invasifs du col utérin (stades non métastatiques)*. John Libbey Eurotext, Paris
28. Haie-Meder C, Fevers B, Chauvergne J *et al.* (1999) Radiochimiothérapie concomitante dans les cancers du col de l'utérus : analyse critique des données et mise à jour des standards, options et recommandations. *Bull Cancer* 86: 829-41
29. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M *et al.* (1999) Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 37-45
30. MacNaught R, Symonds RP, Hole D, Watson ER (1986) Improved control of primary vaginal tumors by combined external beam and interstitial radiotherapy. *Clin Radiol* 37: 29-32

31. De Crevoisier R, Sanfilippo N, Gerbaulet A *et al.* (2007) Exclusive radiotherapy for primary squamous cell carcinoma of the vagina. *Radiother Oncol* 85: 362-70
32. Frank SJ, Jhingran A, Levenback C, Eifel PJ (2005) Definitive radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 138-47
33. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M *et al.* (1999) Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 37-45
34. Kucera H, Vavra N (1991) Radiation management of primary carcinoma of the vagina: clinical and histopathological variables associated with survival. *Gynecol Oncol* 40: 12-6
35. Trotti A, Colevas D, Setser A *et al.* (2003) CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Seminars in Radiation Oncology* 13: 176-81
36. Bosze P, Meszaros I, Palfalvi L, Ungar L (1993) Perioperative complications of 116 radical hysterectomies and pelvic node dissections. *Eur J Surg Oncol* 19: 605-8
37. Gerbaulet A, Kunkler IH, Kerr GR *et al.* (1992) Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix – The Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol* 23: 66-73
38. Perez CA, Camel HM, Kao MS, Askin F (1980) Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: preliminary analysis of failures and complications. *Cancer* 45: 2759-68
39. Barillot I, Horiot JC, Maingon P *et al.* (2000) Impact on treatment outcome and late effects of customised treatment planning in cervix carcinomas: baseline results to compare « new strategies ». *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 189-200



**Partie IX**  
-  
**Tumeurs cérébrales**



---

## Introduction

Les tumeurs primitives du système nerveux central correspondent à un ensemble complexe d'entités anatomopathologiques, radiologiques et cliniques, comprenant à la fois des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes [1-3]. Les tumeurs gliales ou gliomes au sens large sont les plus fréquentes (45 %), suivies des méningiomes (30 %) et des neurinomes (8 %). Les tumeurs malignes du système nerveux central sont responsables d'environ 2 % des décès par cancer.

Les gliomes représentent la majorité des tumeurs cérébrales primitives [3]. L'âge moyen d'apparition d'un gliome chez l'adulte se situe entre 50 et 65 ans. Il semblerait ces dernières années que le nombre des gliomes soit en augmentation, particulièrement chez les sujets de plus de 70 ans dans les pays développés [4]. Cette augmentation peut être due, d'une part, à l'amélioration des techniques d'imagerie (IRM) et, d'autre part, à une attitude plus active de prise en charge des affections neurologiques des sujets âgés. Toutefois, une augmentation des risques spécifiques tels que l'exposition à de nouveaux carcinogènes n'est pas exclue [5, 6].

---

## Classification des gliomes

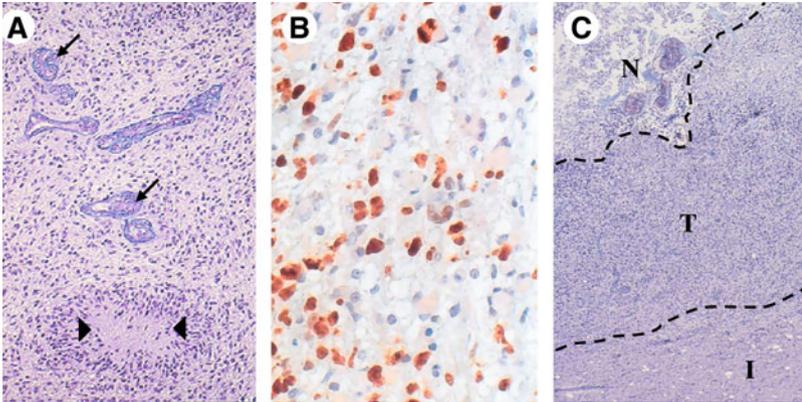
C'est en 1924 que Cushing et Bailey établirent la première grande classification des tumeurs cérébrales. C'est à partir des différentes classifications mises en place par la suite que furent élaborées les classifications unificatrices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [7]. Les éditions récentes de l'OMS sont enrichies des apports de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire qui ont conduit à l'individualisation de nouvelles entités [8]. Les différentes classifications de l'OMS partent du principe que chaque type tumoral résulte de la présence d'un type cellulaire spécifique. Au sein des gliomes, on distingue quatre grands groupes histopathologiques : les tumeurs astrocytaires, oligodendrocytaires, épépendymaires et mixtes (oligo-astrocytaires) [7]. Les critères de l'OMS distinguent également quatre grades histo-pronostiques fondés sur la présence ou non de plusieurs critères morphologiques principaux : densité cellulaire, atypies cellulaires, mitoses, nécrose et néovascularisation [7]. Les grades de l'OMS ont essentiellement une signification pronostique et doivent être considérés comme des degrés de malignité et non nécessairement comme des étapes de la transformation maligne, même si certaines tumeurs de grade III ou IV résultent d'un processus de transformation maligne d'une tumeur préexistante de grade II [8].

Pour les tumeurs astrocytaires, ce système distingue donc quatre grades de malignité croissante :

- les astrocytomes pilocytiques sont des tumeurs bénignes de grade I d'après l'OMS, qui sont généralement circonscrites et à croissance faible. Ils représentent moins de 5 % des tumeurs gliales astrocytaires cérébrales et sont fréquents chez l'enfant ;
- les astrocytomes diffus encore dénommés astrocytomes de bas grade sont des tumeurs à croissance lente, à degré élevé de différenciation cellulaire. Ils infiltrant de manière diffuse les structures nerveuses avoisinantes. Ces tumeurs sont de grade II d'après l'OMS. Elles représentent entre 10 et 15 % des tumeurs gliales astrocytaires cérébrales. Elles se rencontrent majoritairement chez l'adulte jeune ;
- les astrocytomes anaplasiques sont des astrocytomes infiltrants avec un pouvoir de prolifération marqué de grade III. Ils peuvent se développer à partir d'astrocytomes de grade II mais peuvent également être découverts d'emblée. Les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes (astrocytomes de grade IV) sont regroupés sous l'appellation astrocytomes malins ou astrocytomes de haut grade ;
- les glioblastomes ou glioblastomes multiformes sont des tumeurs malignes de grade IV d'après l'OMS, composées de cellules peu différenciées. Ils sont caractérisés par un polymorphisme cellulaire, des atypies nucléaires, une activité mitotique importante, une prolifération vasculaire et de la nécrose (fig. 1). Les glioblastomes sont les tumeurs les plus fréquentes après les méningiomes, représentant entre 12 et 15 % des tumeurs intracrâniennes et 50 à 60 % des tumeurs gliales astrocytaires. Les glioblastomes peuvent se développer à partir d'astrocytomes de plus bas grade. Il s'agit alors de glioblastomes dits secondaires (5 à 10 %). Mais le plus souvent, les glioblastomes sont découverts *de novo*. Les glioblastomes primaires surviennent chez des patients en moyenne plus âgés que les glioblastomes secondaires avec des âges moyens respectifs de 55 ans et 45 ans. L'histoire clinique des glioblastomes primaires est très courte, moins de trois mois avant le diagnostic dans la plupart des cas. Concernant les glioblastomes secondaires, ils se développent en moyenne entre 4 et 5 ans après la découverte d'un astrocytome de grade II ou III, l'intervalle pouvant varier entre 1 et 10 ans.

Pour les tumeurs oligodendrogiales ou mixtes, il n'existe que deux grades : le grade II, dont le comportement se rapproche des tumeurs astrocytaires de grade II et les oligodendrogliomes ou oligoastrocytomes de grade III, qui sont classés dans les gliomes de haut grade.

La classification de l'OMS est critiquée pour les tumeurs gliales sur le fait qu'elle ne soit basée que sur l'histologie, sans tenir compte de la clinique ni de l'imagerie et sur son absence de reproductibilité [9, 10]. Il existe actuellement une autre classification utilisée en France pour les tumeurs gliales qui est celle de l'hôpital Sainte-Anne [9]. La classification de l'hôpital Sainte-Anne est basée à la fois sur les données de l'imagerie et sur les données histologiques. Parmi les formes les plus communes de gliomes de l'adulte, seules trois catégories histologiques sont définies : les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade A, les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade B et les glioblastomes. Dans cette classification, les tumeurs à composante oligodendrocytaire de grade A ne prennent pas le produit de contraste à l'imagerie et ne présentent pas de prolifération endo-



**Fig. 1** – Anatomopathologie d'un glioblastome.

A. Une zone de nécrose microscopique (têtes de flèches) est entourée de cellules pseudo-palisadiques. Des plages de prolifération microvasculaire intense forment des figures pseudo-glomérulaires (flèches).

B. Le marquage MIB-1 (brun) met en évidence de nombreuses cellules tumorales en prolifération.

C. Les trois zones d'un glioblastome : le centre nécrotique de la tumeur (N), un anneau de cellules tumorales très dense (T) et le parenchyme cérébral envahi par des cellules de glioblastome (I) (<http://anocef.unice.fr>).

théliale alors que les tumeurs de grade B présentent une prise de contraste et/ou une hyperplasie endothéliale. Rappelons que la classification de l'OMS différencie les astrocytomes de grade II, III et IV (glioblastomes), des oligodendrogliomes de grade II et III et des oligoastrocytomes de grade II et III [8].

## Anatomopathologie et biologie des gliomes malins

### Description histologique des glioblastomes

Au niveau histologique, les glioblastomes sont composés de cellules peu différenciées, de taille et de forme variables. Ils sont caractérisés par une densité cellulaire importante, la présence de mitoses, une prolifération intense des cellules endothéliales pouvant conduire à la formation de structures capillaires pseudo-glomérulaires, et plus spécifiquement par la présence de nécrose qui prend à certains endroits un aspect pseudo-palisadique (fig. 1).

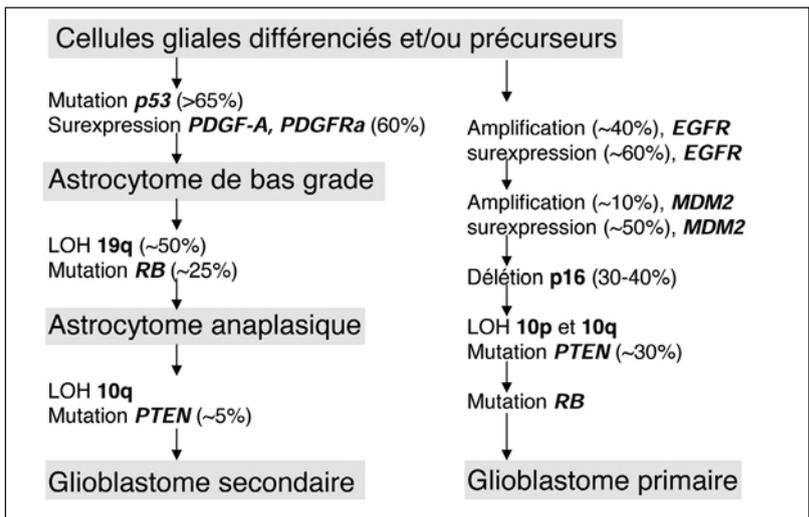
### Anomalies génétiques associées aux gliomes malins

L'apparition d'une tumeur maligne consiste en un processus complexe d'acquisitions séquentielles d'altérations génétiques mettant en jeu l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur et l'activation ou la surexpression d'oncogènes. Les mutations observées dans les gliomes touchent des gènes codant pour des protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose

mais aussi l'invasion et l'angiogenèse. Une prolifération cellulaire accrue en l'absence de réparation des dommages qui surviennent dans l'ADN provoque l'accumulation des altérations génétiques et favorise en conséquence la progression tumorale. La figure 2 résume de manière simplifiée et non exhaustive les principales altérations génétiques associées à la formation des gliomes les plus fréquemment rencontrés [11-13].

Des différences d'anomalies génétiques ont été confirmées entre les glioblastomes primaires et secondaires [12, 14]. Les glioblastomes primaires sont caractérisés par des anomalies cytogénétiques dont la perte de l'hétérozygotie des chromosomes 9p et 10 et le gain du chromosome 7. Par ailleurs, les anomalies du récepteur à l'*epidermal growth factor* (EGFR) (amplification ou la surexpression du gène de l'EGFR ou sa mutation qui conduit à la synthèse d'un récepteur tronqué actif de façon constitutive : EGFRvIII) sont fréquentes dans les glioblastomes primaires (> 60 %). La surexpression de ce récepteur et l'apparition d'une forme tronquée active EGFRvIII, même en l'absence de ses ligands EGF et TGF- $\alpha$ , sont à l'origine d'une prolifération cellulaire incontrôlée. La mutation du gène suppresseur de tumeur p53 est rarement observée dans les glioblastomes primaires, mais la transcription du gène *MDM2* est amplifiée dans environ 50 % des cas. Le gène *MDM2* code pour une protéine qui s'associe à p53, l'empêchant ainsi de jouer son rôle dans le contrôle du cycle cellulaire. D'autres protéines impliquées dans le cycle cellulaire, comme la *cyclin dependent kinase 4* (cdk4), p16 et la protéine du rétinoblastome, pRB, peuvent aussi être altérées [15].

Le profil des altérations génétiques est différent pour les glioblastomes secondaires. La mutation du gène p53 est observée dans plus de 50 % de ces tumeurs [16]. La progression maligne, qui provoque l'évolution d'une lésion de bas grade en glioblastome secondaire, est associée à l'acquisition séquentielle d'altérations génétiques dont la surexpression du *platelet derived growth factor* (PDGF) et de son récepteur PDGFR- $\alpha$ , la perte de l'hétérozygotie des chromosomes 10q 19q et les mutations des gènes suppresseurs de tumeurs RB et PTEN [12].



**Fig. 2** – Anomalies génétiques séquentielles au cours de la progression tumorale des gliomes malins.

Pour les oligodendrogliomes anaplasique (grade III), environ deux tiers de ces tumeurs présentent une codélétion des bras chromosomiques 1p et 19q [17]. Cette codélétion est associée à un meilleur pronostic et une plus grande sensibilité aux traitements, notamment à la chimiothérapie. Plus récemment, des mutations du gène codant pour l'iso-citrate déhydrogénase 1 et 2 (IDH1 et 2) ont été rapportées dans des gliomes de grade II, III et IV [18, 19]. Ces mutations sont fréquemment associées à la codélétion 1p 19q, et sont associées à un meilleur pronostic. Le rôle oncogénique de cette mutation, qui semble spécifique aux gliomes, reste cependant à déterminer.

### **Hypothèses sur l'origine des glioblastomes**

La classification des tumeurs du système nerveux repose sur le lien supposé entre le type de cellule tumorale majoritaire qui compose la tumeur et sa contrepartie non tumorale. En effet, les cellules de gliomes possèdent des caractéristiques cyto-logiques similaires à celles des astrocytes, des oligodendrocytes ou de leurs précur-seurs.

La question de l'origine de ces tumeurs reste entière et des arguments existent tant en faveur de la transformation néoplasique de cellules gliales différenciées, en vertu de leurs ressemblances phénotypiques, que de celle de leurs progéniteurs sur la base de caractéristiques spécifiques communes telles que l'auto-renouvellement, la différenciation et l'expression de marqueurs phénotypiques embryonnaires [20, 21]. Néanmoins, de nombreuses données semblent indiquer que les cellules tumorales reproduisent sur un mode pathologique la biologie des précur-seurs. C'est le cas, par exemple, de la voie de l'EGF qui est essentielle pour le développe-ment des astrocytes et qui se trouve constitutivement amplifiée dans les glioblastomes, ou encore de celle de PTEN qui serait un régulateur négatif de la prolifération et de la survie des cellules souches neurales et dont la perte dans les tumeurs est associée à la progression maligne. La démonstration récente de la présence de « cellules souches cancéreuses » dans les tumeurs [21] vient étayer l'hy-pothèse émergente de l'origine des gliomes à partir de cellules souches nerveuses [22, 23].

---

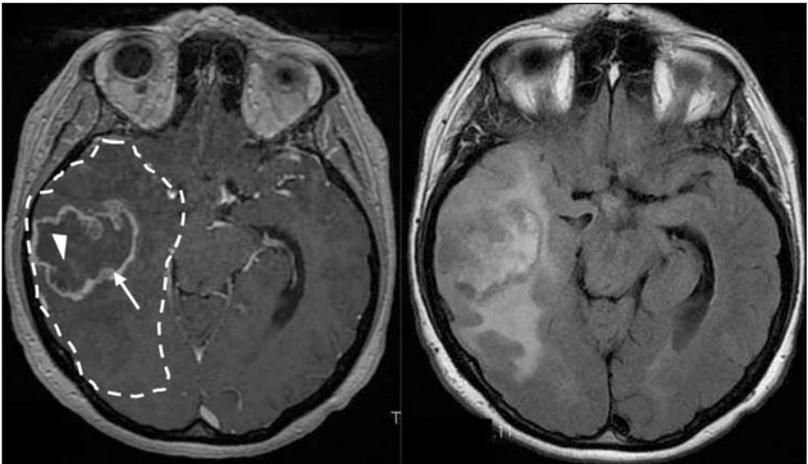
### **Présentation clinique et radiologique des glioblastomes**

Les signes cliniques associés aux glioblastomes sont la conséquence du développe-ment de la tumeur au sein du tissu nerveux fonctionnel dans une boîte crânienne inextensible. Il existe des signes cliniques communs à tous les patients et des mani-festations focales spécifiques de la région cérébrale dans laquelle se développe la tumeur [2]. Les signes cliniques à l'origine du diagnostic d'un glioblastome sont : un déficit moteur (45 %), une aphasie (32 %), une crise d'épilepsie partielle ou généralisée (30 %), un déficit sensitif (28 %), des troubles mnésiques (23 %), des troubles psychiatriques ou un syndrome frontal (21 %), des céphalées (20 %), une

hypertension intracrânienne (13 %) et des troubles visuels (9 %). Les éléments cliniques en faveur d'un glioblastome sont la rapidité d'installation des troubles et l'âge du patient [24].

La première étape, chez les patients présentant des signes cliniques suggérant la présence d'une tumeur, est la réalisation d'une imagerie cérébrale, scanner ou IRM, qui permettra de vérifier la présence ou l'absence de tumeur [25]. Ces examens vont permettre de localiser la tumeur, de préciser ses caractéristiques (prise de contraste, présence d'œdème ou de nécrose...) et de diagnostiquer certaines complications (hémorragie, hydrocéphalie...). En IRM, après injection de gadolinium (produit de contraste), les glioblastomes apparaissent en séquence pondérée en T1 comme une lésion avec une zone centrale en hyposignal caractéristique de la nécrose. Une prise de contraste périphérique dite « en anneau » est secondaire à une angiogenèse massive et associée à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Enfin, un hypersignal en séquence pondérée en T2 ou en FLAIR et un hyposignal en séquence pondérée en T1 autour de la masse tumorale correspondent à un œdème péritumoral et à une infiltration des cellules de gliome dans le parenchyme sain (fig. 3) [25].

Le diagnostic de certitude ne peut être établi qu'en présence d'un examen anatomopathologique après biopsie ou exérèse de la tumeur, qui permettra d'identifier le type histologique. Dans une grande étude réalisée en Suisse dans le canton de Zurich à partir de 987 patients atteints de tumeur gliale de la lignée astrocytaire ou oligodendrogliale, 80 % des patients ont eu une confirmation histologique du diagnostic tumoral, 62 % après intervention chirurgicale et 18 % lors de l'autopsie. Les 20 % restants ont été diagnostiqués par scanner ou IRM, sans confirmation histologique [3].



**Fig. 3** – IRM d'un glioblastome. La séquence T1 après injection d'un produit de contraste (à gauche) permet de visualiser un hypersignal en anneau (flèche), caractéristique de la rupture de la barrière hémato-encéphalique associée à une angiogenèse massive, et une zone centrale hypo-intense nécrotique (tête de flèche). L'œdème péritumoral et l'infiltration du parenchyme cérébral par les cellules néoplasiques sont révélés par un signal hypo-intense périlésionnel (zone en pointillés). La séquence FLAIR (à droite) révèle la zone d'invasion et l'œdème péritumoral en hypersignal.

## Principes généraux des traitements

La prise en charge des gliomes malins repose sur les thérapies antitumorales mais aussi sur des soins de support. Si les traitements améliorent la survie des malades, ils ne permettent pas leur guérison, et ces tumeurs, particulièrement résistantes aux traitements conventionnels, récidivent constamment [26]. Ci-après sont décrites les stratégies thérapeutiques classiques de prise en charge des patients (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie), les traitements symptomatiques (corticoïdes, antiépileptiques...) [27], les soins de support et certaines des nouvelles thérapeutiques comme les traitements anti-angiogéniques.

### La chirurgie

La chirurgie a pour but de réaliser l'exérèse de la plus grande partie, sinon la totalité, de la lésion tumorale visible en imagerie, selon sa localisation dans le tissu nerveux (à proximité ou non de régions hautement fonctionnelles du cerveau) et selon l'état général du patient. Environ 50 % à 60 % des patients sont opérés ou considérés comme opérables ; ils constituent une population sélectionnée de patients jeunes dont l'état général est satisfaisant. La résection tumorale permet d'améliorer l'état neurologique des patients en diminuant les symptômes dus à l'hypertension intracrânienne [28] mais ne prolonge probablement la survie que de quelques mois. Le pronostic est d'autant plus favorable que la résection est large [29, 30]. Cependant le caractère hautement invasif des glioblastomes est à l'origine de nombreuses lésions microscopiques inaccessibles à la chirurgie, rendant l'exérèse totale impossible. La tumeur macroscopiquement visible ne représente que la « partie émergée de l'iceberg » du fait de la migration de nombreuses cellules néoplasiques dans le parenchyme cérébral supposé sain. La récurrence survient dans 100 % des cas, très majoritairement à moins de 4 centimètres de la lésion d'origine. La chirurgie apporte certes un bénéfice mais doit être associée à d'autres traitements. Elle permet un diagnostic anatomopathologique et une étude des anomalies moléculaires de la tumeur.

### La radiothérapie

La radiothérapie postopératoire est un traitement efficace en complément de la chirurgie. Les patients qui en bénéficient survivent plus longtemps que les patients traités par chirurgie seule ou associée à la chimiothérapie [31]. Cependant, les cellules de glioblastomes présentent une résistance intrinsèque élevée à la radiothérapie [32]. De fortes doses de radiations seraient donc nécessaires pour « stériliser » la tumeur. Néanmoins, la toxicité de la radiothérapie pour le tissu cérébral sain ne permet pas d'utiliser des doses optimales. La dose offrant un compromis entre efficacité et tolérance du tissu cérébral est de 60 Gy (30 fractions de 2 Gy réparties sur 6 semaines environ), ciblée sur la tumeur cérébrale et sa périphérie.

Certaines techniques d'irradiation tentent d'améliorer l'efficacité de la radiothérapie ou sa tolérance. Les protocoles d'hyperfractionnement, c'est-à-dire de l'administration de faibles doses répétées dans la journée, permettent d'augmenter la dose totale délivrée, tout en diminuant le risque de radionécrose. Cependant, ce type de radiothérapie est lourd à mettre en œuvre et n'est, en pratique, pas utilisée dans les gliomes malins de l'adulte. La radiochirurgie a fait l'objet d'études dans les gliomes malins. Dans cette procédure, de multiples faisceaux externes de faibles doses de radiations sont dirigés avec précision, grâce aux données stéréotaxiques, vers la masse tumorale, en une seule fraction [33, 34]. L'ensemble des faisceaux converge vers celle-ci, ce qui permet de délivrer localement une forte dose de radiation, tandis que le tissu sain est mieux préservé. Cependant, cette technique n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les gliomes malins [34].

### La chimiothérapie

Les glioblastomes sont considérés comme résistants aux agents chimiothérapeutiques (35). L'existence de la barrière hémato-encéphalique, de systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN (guanine DNA alkyltransférase et O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase) et la synthèse de la P-glycoprotéine (produit du gène multigène résistance-MDR-1 qui expulse les agents chimiothérapeutiques hors des cellules) par les cellules tumorales participent à la chimiorésistance des glioblastomes [35]. Les médicaments utilisés pour le traitement des patients sont les nitroso-urées comme la carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU) et la fotémustine [36], le témozolomide [37] (un alkylant administré par voie orale) mais également d'autres agents anticancéreux comme la procarbazine, la vincristine, le cisplatine et le carboplatine.

Les nombreuses études, associant la chirurgie, la radiothérapie à la chimiothérapie en néoadjuvant ou adjuvant, réalisées chez des patients atteints de glioblastomes, montrent peu voire pas d'effets bénéfiques et les réponses objectives ne concernent qu'une minorité de patients (environ 15 %). Toutefois, deux méta-analyses des essais cliniques montrent un bénéfice pour le BCNU mais de faible amplitude [38, 39].

Des études récentes ont évalué l'efficacité de l'administration *in situ* de la chimiothérapie. La chimiothérapie dite interstitielle permet une délivrance locale progressive et continue des agents chimiothérapeutiques, après une implantation chirurgicale au niveau des berges de l'exérèse. Elle évite, en théorie, une toxicité systémique de la chimiothérapie. La délivrance progressive est possible grâce à des polymères poreux ou par l'intermédiaire de microsphères biodégradables. L'implantation de polymères libérant la carmustine-BCNU dans la cavité de résection augmente, modestement mais de façon significative, la survie des patients [40-42]. La carmustine-BCNU est un traitement disponible en France, et qui peut s'implanter en première intention ou au moment de la récurrence, quand la tumeur est opérable.

La chimiothérapie seule demeure peu efficace pour le traitement des glioblastomes alors qu'elle l'est vis-à-vis d'autres tumeurs cérébrales primitives, comme les oligodendrogliomes anaplasiques [43, 44]. En effet, dans les oligodendroglio-

mes anaplasiques purs, fréquemment 1p/19q codéletés, une chimiothérapie par procarbazine-CCNU-vincristine (PCV) ou par témozolomide donne des taux de réponse de plus de 80 % [44, 45].

Dans les gliomes anaplasiques (grade III), la place de la chimiothérapie a été testée en adjuvant dans deux grands essais randomisés [46, 47]. Les résultats de ces essais ont confirmé le rôle pronostique essentiel du statut 1p/19q codéleté. Ils n'ont cependant pas permis de montrer un bénéfice en termes de survie globale, mais seulement sur la survie sans progression [47]. Une explication pourrait venir du fait que les patients qui n'avaient eu qu'une radiothérapie initiale ont eu une chimiothérapie de rattrapage à la rechute.

### **L'association radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante**

Le progrès le plus important a concerné l'utilisation concomitante de la radiothérapie et de la chimiothérapie. La combinaison de la radiothérapie et de la chimiothérapie augmente significativement la survie de certaines tumeurs solides comme les cancers ORL [48]. En 2005, une étude internationale de phase III a montré que l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie par témozolomide en concomitant puis en adjuvant améliore significativement la survie des patients atteints de glioblastome [49, 50].

Le témozolomide est un agent alkylant qui s'administre par voie orale. En situation de récurrence tumorale d'un glioblastome, le témozolomide a une activité modeste quand il est utilisé seul, en schéma classique de 5 jours par mois, à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup> [37]. Le profil de tolérance du témozolomide est bon et ce médicament est peu myélo-toxique. Cette faible toxicité hématologique permet son utilisation en continue, à doses réduites (75 mg/m<sup>2</sup>), en association à la radiothérapie. C'est ce schéma d'administration associé à la radiothérapie en concomitant puis en cure adjuvante classique qui est devenu le nouveau traitement de référence des glioblastomes. En effet, cette étude internationale pilotée par l'EORTC et le NCIC coordonnée par R. Stupp a montré que l'association radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide augmentait la médiane de survie par rapport à la radiothérapie seule [51, 52]. Le bénéfice de ce traitement était surtout visible pour les patients long-survivants au-delà de deux ans. En effet, l'étude a montré qu'il y avait 10 % de survivants à deux ans pour la radiothérapie seule contre 26 % pour la radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante [49, 50]. La tolérance du traitement était bonne.

Un travail de recherche translationnelle sur le rôle de la MGMT (méthyl-guanine méthyltransférase, enzyme de réparation de l'ADN) a été réalisé sur la cohorte de patients de cette étude [53]. En effet, la cytotoxicité des agents alkylants comme le témozolomide est conférée par l'ajout sur l'ADN de groupement méthyl en position O6 de la guanine. Ces adduits de groupements méthyls sur la guanine sont retirés par une enzyme de réparation de l'ADN, la MGMT. Dans les glioblastomes, environ 40 à 50 % des tumeurs ont une hyperméthylation du promoteur de la MGMT. Cette hyperméthylation du promoteur entraîne une absence d'expression de l'enzyme conférant à la cellule tumorale une plus grande sensibilité aux agents alkylants. C'est ce qui a été retrouvé dans l'étude EORTC/NCIC dans laquelle les patients ayant une tumeur avec méthylation du promoteur de la

MGMT tiraient le bénéfice de l'association radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide. Le rôle important que joue la MGMT dans le mécanisme de sensibilité-résistance aux alkylants en fait une cible thérapeutique de choix pour moduler son activité et optimiser le traitement par chimiothérapie [54-56].

## Les traitements symptomatiques

### *Les corticoïdes*

Les corticoïdes agissent sur l'œdème péritumoral vasogénique associé à la tumeur [57]. Ils améliorent les déficits focaux et l'hypertension intracrânienne en diminuant la compression locale du cerveau. L'effet est en général rapide, en moins de 48 heures. En cas de tumeur menaçante par son volume et par le risque d'engagement cérébral, les corticoïdes ont un effet salvateur, laissant le temps de réaliser la chirurgie décompressive. Si l'effet peut être spectaculaire, davantage sur la clinique que sur l'aspect radiologique, il est malheureusement transitoire et de l'ordre de quelques semaines. Les corticoïdes n'ont pas d'action directe sur la masse tumorale et, en l'absence de traitement spécifique, des doses croissantes sont nécessaires pour maintenir l'effet. Les corticoïdes les plus utilisés sont la prednisonne, la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone, les deux derniers pouvant s'administrer par voie orale ou injectable. Dans la majorité des cas, le traitement sera débuté par voie orale, en une prise matinale. En l'absence d'effet ou en cas de situation menaçante, de fortes doses en bolus intraveineux peuvent être utilisées pendant quelques jours.

Le traitement corticoïde doit être maintenu jusqu'au début de la chirurgie ou de l'irradiation, où il a une action préventive sur la majoration de l'œdème en début de radiothérapie. Une fois le contrôle tumoral obtenu, la diminution progressive des doses est en général possible, jusqu'à l'arrêt. L'utilisation prolongée des corticoïdes expose à de nombreux effets indésirables et il faut toujours envisager de réduire les doses chaque fois que possible.

En pratique, la corticothérapie sera associée à un régime peu salé, une supplémentation en potassium, calcium et vitamine D. En fonction des antécédents, un protecteur gastrique pourra être prescrit. Une surveillance de la glycémie, de la kaliémie, de la tension artérielle, des complications infectieuses (candidoses, pneumocystoses) et, à l'arrêt d'un traitement prolongé, la vérification de l'axe corticotrope sont recommandées.

### *Les antiépileptiques*

Les crises d'épilepsie sont un problème fréquent puisqu'elles concernent 30 à 40 % des patients. Le traitement antiépileptique devrait s'appliquer à tous les malades qui ont fait une crise, et être maintenu pendant une longue période d'au moins un an avant d'envisager l'arrêt. La question de la prescription systématique d'antiépileptiques, dès la découverte de la tumeur cérébrale a longtemps été débattue. Une étude prospective et randomisée n'a pas démontré l'intérêt d'un antiépileptique en prévention primaire, c'est-à-dire en l'absence de crise [58]. En revanche, il est clair que la prescription d'antiépileptiques expose à des effets indésirables, en par-

ticulier des rash cutanés pour la phénytoïne et la carbamazépine en association avec la radiothérapie. La recommandation actuelle est de ne traiter par antiépileptique que les malades ayant fait une crise [59].

En pratique, il faut privilégier une monothérapie. Il n'y a pas de supériorité démontrée d'un anti-épileptique par rapport à un autre. Cependant, le choix du traitement initial tiendra compte de son profil d'efficacité et de tolérance, de ses éventuelles propriétés inductrices enzymatique du système des cytochromes P450. En effet, certains antiépileptiques comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine sont fortement inducteurs enzymatiques et peuvent interagir avec les autres médicaments prescrits, notamment avec la chimiothérapie, qui risque d'être moins efficace. Les médicaments habituellement les plus utilisés en première intention sont le valproate de sodium, l'oxcarbamazépine, la gabapentine. Les autres antiépileptiques plus récents tels que la lamotrigine, le topiramate et le lévétiracétam peuvent se révéler utiles pour contrôler des épilepsies partielles résistantes au traitement de première ligne.

### **Les anticoagulants**

Le risque de thrombose veineuse est augmenté chez les patients cancéreux, et particulièrement chez ceux qui sont atteints de tumeurs cérébrales puisqu'il est estimé à 20 % [60, 61]. À l'inverse, le risque d'hémorragie intracérébrale ne semble pas plus élevé sous anticoagulants, à condition de ne pas exposer le malade à un surdosage [60, 62]. En pratique, la recommandation actuelle est de traiter les thromboses veineuses profondes par des anticoagulants pour les malades ayant un gliome malin n'ayant pas saigné spontanément.

### **Les soins de support**

Le plan cancer a permis de mettre en évidence l'importance de la phase d'annonce du diagnostic. Dans le cas des gliomes malins, il ne s'agit pas de l'annonce d'une maladie grave potentiellement curable mais d'une pathologie qui engage le pronostic vital. L'annonce d'une maladie incurable chez un individu souvent jeune et jusque-là indemne de toute pathologie entraîne des bouleversements psychologiques profonds pour le patient et son entourage. Une prise en charge psychologique doit être proposée à tous les stades de la maladie.

Les gliomes malins entraînent à plus ou moins court terme une perte d'autonomie du patient avec une altération des capacités physiques et psychiques [63]. Ces situations doivent être anticipées au plus tôt dans la prise en charge avec les services sociaux afin d'envisager la mise en place d'aides financières ou matérielles. Un bilan social doit être effectué chez tous les patients porteurs de gliomes malins.

Les déficits cognitifs sont fréquents chez les patients atteints de gliomes malins [64]. Ces troubles restent trop souvent sous-estimés voire méconnus. Ils ont pour tant un retentissement sur la vie des patients et de leur entourage. La répétition des évaluations neuropsychologiques s'intègre dans le suivi des patients et elles

sont de plus en plus prises en considération dans l'évaluation des protocoles thérapeutiques. Enfin ces évaluations permettent d'appréhender des questions telles que la reprise du travail, la capacité à gérer ses traitements...

Les patients atteints de gliomes malins présentent souvent des déficiences des sphères motrices, perceptives et de la parole. Ces aspects sont parfois sous-estimés et peu d'études y sont consacrées. Le but de la rééducation doit être centré sur la vie quotidienne et sur la qualité de vie et non sur l'amélioration des déficiences. L'aménagement du lieu de vie est une priorité et l'ergothérapeute revêt ici un rôle majeur.

La prise en charge d'un patient atteint de gliome malin nécessite donc une prise en charge pluridisciplinaire au centre de laquelle doit être situé le patient. Les moyens à mettre en œuvre sont importants et la prise en charge idéale de ces patients doit se faire dans des unités dédiées de neuro-oncologie. À cet égard, il faut souligner la place de l'infirmière référente. Cette nouvelle fonction inspirée des *nurses practitioners* d'Amérique du Nord, permet une meilleure continuité des soins et une meilleure prise en charge du malade dans son environnement ; l'infirmière référente doit être placée au centre du dispositif d'interdisciplinarité.

## Les thérapies ciblées

### ***Les inhibiteurs des facteurs de croissance et de leurs récepteurs à activité tyrosine kinase***

Une des principales voies ciblée par les agents thérapeutiques développés ces dernières années dans les gliomes malins est représentée par les tyrosines kinases activées par l'EGF ou le PDGF [65]. Le degré de malignité des tumeurs gliales semble en effet bien corrélé à l'amplification de l'EGFR [11]. Cette amplification s'accompagne souvent de réarrangements conduisant à l'expression d'une forme tronquée du récepteur (EGFRvIII), spontanément active. Le rôle du PDGF a été également souligné dans la progression tumorale des tumeurs gliales malignes. Ces deux facteurs de croissance (EGF et PDGF), par le biais de leurs récepteurs, jouent un rôle important dans la transduction du signal mitotique et l'oncogenèse.

L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur au PDGF (PDGFR), de c-kit et de l'abl-receptor. Le succès de l'imatinib dans les leucémies myéloïdes chroniques ou dans certaines tumeurs intestinales a constitué une des révolutions médicales des années 2000, transformant le pronostic de ces patients [66]. Compte tenu de l'importance du PDGF dans la croissance des glioblastomes, cette molécule a donc suscité un intérêt en neuro-oncologie. Malheureusement, les résultats d'une phase II menée sur des glioblastomes en récurrence n'ont pas montré d'efficacité significative ni en termes d'intervalle libre de progression, ni en termes de survie [67], peut-être en raison d'un faible passage au travers de la barrière hémato-méningée de la molécule. Les données disponibles sur la diffusion de l'imatinib dans le parenchyme cérébral et le liquide céphalo-rachidien ne sont pas nombreuses et suggèrent un passage faible, voire nul [68].

Le géfitinib [69] et l'erlotinib [70] sont deux inhibiteurs oraux de l'EGFR. Comme dans le cas de l'imatinib, ces molécules ont suscité un grand intérêt dans les tumeurs gliales en raison du succès de ces molécules dans certains cancers du poumon [71] et de l'importance de la voie de l'EGF dans les gliomes. Le géfitinib

n'a pas donné de résultats convaincants en monothérapie dans les glioblastomes en récidive [69, 72], et l'erlotinib a donné des résultats négatifs dans une phase 2 randomisée conduite sur des glioblastomes en récidive [73]. La découverte dans les cancers du poumon que des mutations spécifiques de l'EGFR au niveau du site ATP étaient un facteur prédictif de la réponse aux inhibiteurs de tyrosines kinases [71] a relancé l'espoir qu'une telle approche pourrait s'appliquer à un sous-groupe de glioblastomes. En fait, aucune mutation du site ATP n'a été retrouvée dans une série de gliomes [74], et la surexpression de l'EGFR ou de son variant EGFRvIII semble n'avoir aucun impact sur le taux de réponse ou la survie sans progression dans un essai randomisé [73]. Il a été suggéré que la surexpression de l'EGFR en association avec la perte du gène *PTEN* (qui est impliqué dans le contrôle de la voie Akt) constituerait un facteur de bonne réponse au traitement [75], mais cette étude n'a pas été confirmée [76, 77].

### **Les anti-angiogéniques**

L'angiogenèse est fortement activée dans les gliomes malins par des cytokines pro-angiogéniques sécrétées par les cellules tumorales en situation d'hypoxie, comme le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), le bFGF, l'angiopoïétine-1 ou le PDGF. L'activation des récepteurs membranaires correspondants (notamment le VEGFR2 pour le VEGF) entraîne une cascade de réactions conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux. Les cellules endothéliales activées vont entrer en division et migrer pour créer les nouveaux vaisseaux, processus favorisé par la dégradation de la matrice extracellulaire par les protéases et la liaison à certaines intégrines, notamment  $\alpha\beta 3$ . Les principaux médicaments actuellement en développement clinique ciblent le VEGF lui-même, son récepteur (principalement le VEGFR2, de façon sélective ou non), ou les intégrines  $\alpha\beta 3$  [78]. Même si aucun n'a encore fait la preuve de son efficacité dans le cadre d'un essai randomisé, le taux de réponses radiologiques très élevé laisse penser que ces traitements sont en train de modifier la prise en charge des gliomes malins.

Ainsi, dans un essai de phase II, l'association du bevacizumab (anticorps anti-VEGF) et de l'irinotécan montre des résultats intéressants avec notamment une survie sans progression à six mois de 30 % et une réponse partielle (diminution de plus de 50 % du produit des plus grands diamètres) pour 57 % des patients [79], alors que l'irinotécan seul est dépourvu d'activité significative. Il faut tout de même noter une proportion non négligeable d'effets secondaires, avec notamment des complications thromboemboliques et de rares cas d'hémorragies intratumorales. D'autres études cliniques testant cette association confirment également un taux de réponse radiologique totale ou partielle aux alentours de 60 %, bien supérieur à celui rapporté avec les chimiothérapies conventionnelles (entre 5 et 10 % de réponses) [80, 81].

Ce fort taux de réponses radiologiques doit cependant être nuancé. La prise de contraste à l'imagerie est en effet un reflet de la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette altération de la BHE est en grande partie due à la sécrétion de VEGF par les cellules tumorales, comme cela a été démontré dans plusieurs modèles animaux [57]. Il est donc possible d'envisager l'hypothèse selon laquelle le bevacizumab modifie les images radiologiques par simple fermeture de la BHE, sans avoir d'effet antitumoral propre par inhibition de la néoangiogenèse.

Cette hypothèse est renforcée par l'intéressante observation rapportée par Batchelor *et al.* [82]. Lors de l'interruption transitoire d'un traitement anti-angiogénique, la réapparition de la prise de contraste initiale a été constatée à l'IRM pour disparaître à nouveau lors de la reprise du traitement. Ceci dit, un tel taux de réponses radiologiques, ciblant un mécanisme bien établi de la progression tumorale, aura probablement une traduction au niveau de la survie, mais cela n'a toujours pas été formellement démontré. Un essai clinique randomisé comparant à la récurrence le BCNU à l'association bevacizumab-irinotécan serait nécessaire, mais n'est toujours pas réalisé.

D'autres agents anti-angiogéniques ciblant le VEGFR comme le catalanib (PTK/ZK), le cediranib, le sorafénib et le sunitinib sont particulièrement intéressants car ils inhibent également d'autres voies d'activation intracellulaire, notamment celle du PDGFR. Dans un essai de phase II par exemple, sur des glioblastomes en récurrence, l'administration orale de cediranib a induit un taux de réponses de 56 %. Ces réponses radiologiques sont très rapides, dès les 24 premières heures [82]. Enfin, la cilengitide (EMD 121974), un inhibiteur sélectif du récepteur aux intégrines  $\alpha v \beta 3$ , a été étudiée. L'existence de réponses radiologiques (10 %) dans une étude de phase I [83] a motivé la mise en place d'un essai randomisé associant cilengitide, radiothérapie et témozolomide.

La plupart de ces essais ont souligné l'effet transitoire de ces thérapies anti-angiogéniques. La formation d'une gliomatose, c'est-à-dire d'une forme infiltrante diffuse sans prise de contraste a été récemment décrite avec les traitements anti-angiogéniques [84].

De multiples combinaisons devront être testées dans des essais cliniques randomisés avant de trouver l'association optimale avec un traitement anti-angiogénique qui est par nature cytostatique plus que cytotoxique. L'intérêt se porte naturellement sur le témozolomide et le BCNU, dont l'activité sur les gliomes est reconnue. L'association avec la radiothérapie est une voie intéressante qui est testée actuellement. La tolérance semble correcte et les premiers résultats sont encourageants [85].

---

## Conduite pratique de la prise en charge thérapeutique

### Prise en charge initiale

La première étape est chirurgicale à chaque fois que possible. Le but de l'exérèse est d'améliorer les symptômes et de faciliter les traitements ultérieurs. Quand la tumeur n'est pas jugée opérable, une biopsie est nécessaire pour la confirmation histologique. La chirurgie a pour objectif de préserver l'état fonctionnel du patient. Dans l'idéal, une évaluation en imagerie (IRM ou à défaut TDM) précoce, avant la 72<sup>e</sup> heure, est utile pour juger de l'étendue de l'exérèse, parfois difficile à évaluer en per-opératoire.

Pour la deuxième étape, le traitement est maintenant bien codifié pour les glioblastomes. Le traitement comporte une radio-chimiothérapie concomitante avec du témozolomide (75 mg/m<sup>2</sup> tous les jours pendant la radiothérapie) puis une chimiothérapie adjuvante (150 à 200 mg/m<sup>2</sup> 5 jours consécutifs tous les 28 jours) pendant six mois [49, 50].

Pour les gliomes anaplasiques (grades III), l'attitude est moins codifiée. Si le traitement de référence reste la radiothérapie postopératoire, l'attitude récente tend à tenir compte du statut 1p/19q de la tumeur pour le choix du traitement. Dans tous les cas, ces décisions seront prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Si l'on tient compte du pronostic réservé des gliomes de grade III sans codélétion 1p/19q (médiane de survie de 3 à 4 ans qui la rapproche de celle des glioblastomes), de nombreuses équipes proposent la radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante, comme pour les glioblastomes. Des essais cliniques sont en cours pour valider cette approche, et l'inclusion dans ces protocoles doit être encouragée. Pour les tumeurs ayant une codélétion 1p/19q, il est proposé le traitement standard, c'est-à-dire la radiothérapie seule, avec possibilité de faire une chimiothérapie par PCV ou témozolomide à la récurrence.

Enfin, pour les patients les plus âgés, au-delà de 75 ans, et dont l'état fonctionnel est préservé, une radiothérapie postopératoire exclusive, en hypofractionnement, est une attitude raisonnable (86-88). Un avis gériatrique sera, chaque fois que cela est possible, demandé pour la prise en charge de ces patients âgés ayant un mauvais pronostic.

### Prise en charge à la récurrence

En récurrence, il n'y a pratiquement pas de traitements ayant été validés par des études contrôlées. C'est pourquoi il faut favoriser au maximum l'inclusion de ces patients dans des essais thérapeutiques.

Pour les patients ne pouvant être inclus dans un essai thérapeutique, la discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-oncologie prend toute sa valeur. Il faut tenir compte de nombreux paramètres dont l'état fonctionnel du patient. Chaque fois que possible, une réintervention chirurgicale d'exérèse sera discutée. Dans ce cas, la mise en place de la carmustine-BCNU dans la cavité opératoire peut être proposée [41].

Pour les glioblastomes et les gliomes anaplasiques sans co-délétion 1p/19q, l'utilisation d'un traitement anti-angiogénique par bevacizumab, associé ou non à l'irinotécan, est une attitude acceptable. En effet, bien qu'il n'y ait pas encore d'AMM en Europe, les résultats des études de phases II et des suivis de cohortes plaident pour ce traitement en récurrence, avec une tolérance correcte et une efficacité symptomatique chez plus de la moitié des malades. Cependant, tous les patients ne sont pas répondeurs et l'échappement thérapeutique est la règle, tôt ou tard. Après échappement, les autres chimiothérapies sont peu voire pas efficaces.

Pour les oligodendrogliomes anaplasiques avec codélétion 1p-19q, leur grande chimiosensibilité fait proposer une chimiothérapie à la récurrence de type PCV ou par témozolomide [44, 45, 89], en sachant que la tolérance hématologique est meilleure pour ce dernier et qu'il n'y a pas d'étude comparative des deux protocoles.

## Conclusion

La radiochimiothérapie concomitante et adjuvante avec le témozolomide est le traitement standard des glioblastomes en première ligne, après exérèse chirurgicale chaque fois que possible.

La codéletion 1p/19q des gliomes de grade III (anaplasiques) est un facteur pronostique majeur et un marqueur de réponse aux traitements.

Les traitements anti-angiogéniques ciblant le VEGF sont prometteurs dans le traitement des gliomes malins, mais leur place dans le traitement de ces tumeurs doit encore être validée.

En situation de récurrence, il y a peu de traitements validés et l'inclusion de ces patients dans des essais thérapeutiques devrait être favorisée.

La mise en place de soins de support est un élément important de la prise en charge des gliomes malins qui restent encore à l'heure actuelle responsables d'une importante morbidité et mortalité.

## Cinq références essentielles

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ *et al.* (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 352: 987-96  
Étude internationale de phase 3 établissant le standard de traitement des glioblastomes en première ligne.

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T *et al.* (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003  
Étude ancillaire de l'étude de R. Stupp *et al.* montrant l'importance du statut MGMT de la tumeur dans la réponse au traitement.

Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA *et al.* (2006) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24: 2715-22  
Étude de phase 3 sur les tumeurs oligodendrogliales anaplasiques (grade III de l'OMS) montrant l'importance pronostique du statut 1p/19q mais ne montrant pas de supériorité de la chimiothérapie adjuvante par rapport à la chimiothérapie à la récurrence sur la survie globale.

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd *et al.* (2007) Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 13: 1253-9  
Étude rapportant l'effet de l'association bevacizumab (anti-VEGF)-irinotécan sur les gliomes malins en récurrence.

Westphal M, Hilt DC, Bortey E *et al.* (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 5: 79-88

Étude de phase 3 randomisée montrant l'intérêt des polymères de BCNU dans le traitement local, après exérèse tumorale, des gliomes malins.

## Références

1. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daude H *et al.* (2007) French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol* 84: 189-99
2. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY (2003) Primary brain tumours in adults. *Lancet* 361: 323-31
3. Ohgaki H, Kleihues P (2005) Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 479-89
4. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rapoport SI (1990) Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 82: 1621-4
5. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P *et al.* (1997) Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 79: 1195-202
6. Wrensch M, Minn Y, Chew T *et al.* (2002) Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 4: 278-99
7. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW *et al.* (2002) The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 215-25; discussion 26-9
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD *et al.* (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97-109
9. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C (2000) [Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications]. *Ann Pathol* 20: 413-28
10. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG (1996) Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg* 85: 1091-4
11. Holland EC (2001) Gliomagenesis: genetic alterations and mouse models. *Nat Rev Genet* 2: 120-9
12. Ichimura K, Ohgaki H, Kleihues P, Collins VP (2004) Molecular pathogenesis of astrocytic tumours. *J Neurooncol* 70: 137-60
13. Maher EA, Brennan C, Wen PY *et al.* (2006) Marked genomic differences characterize primary and secondary glioblastoma subtypes and identify two distinct molecular and clinical secondary glioblastoma entities. *Cancer Res* 66: 11502-13
14. Ohgaki H, Kleihues P (2007) Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 170: 1445-53
15. Sanson M, Thillet J, Hoang-Xuan K (2004) Molecular changes in gliomas. *Curr Opin Oncol* 16: 607-13
16. Watanabe K, Tachibana O, Sata K *et al.* (1996) Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 6: 217-23; discussion 23-4

17. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L *et al.* (1994) Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 145: 1175-90
18. Sanson M, Marie Y, Paris S *et al.* (2009) Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 27: 4150-4
19. Yan H, Parsons DW, Jin G *et al.* (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360: 765-73
20. Beier D, Hau P, Proescholdt M *et al.* (2007) CD133(+) and CD133(-) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res* 67: 4010-5
21. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS (2005) Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med* 353: 811-22
22. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB (2004) Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 23: 7267-73
23. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID *et al.* (2004) Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 432: 396-401
24. DeAngelis LM (2001) Brain tumors. *N Engl J Med* 344: 114-23
25. Martin-Duverneuil N, Guillemin R, Chiras J (2008) [Imaging of gliomas]. *Cancer Radiother* 12: 669-75
26. Wen PY, Kesari S (2008) Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 359: 492-507
27. Wen PY, Schiff D, Kesari S *et al.* (2006) Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 80:3 13-32
28. Ammirati M, Vick N, Liao YL *et al.* (1987) Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 21: 201-6
29. Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ (1993) Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 78: 767-75
30. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR *et al.* (2001) A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-8
31. Walker MD, Green SB, Byar DP *et al.* (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-9
32. Shu HK, Kim MM, Chen P *et al.* (1998) The intrinsic radioresistance of glioblastoma-derived cell lines is associated with a failure of p53 to induce p21(BAX) expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14453-8
33. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D *et al.* (2004) Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 853-60
34. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ *et al.* (2005) The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: 47-55

35. Kornblith PL, Walker M (1988) Chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurosurg* 68: 1-17
36. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E *et al.* (2009) Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol* 64: 769-75
37. Yung WK, Albright RE, Olson J *et al.* (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588-93
38. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS *et al.* (1993) Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-97
39. Stewart LA (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359: 1011-8
40. Brem H, Lawson HC (1999) The development of new brain tumor therapy utilizing the local and sustained delivery of chemotherapeutic agents from biodegradable polymers. *Cancer* 86: 197-9
41. Brem H, Piantadosi S, Burger PC *et al.* (1995) Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 345: 1008-12
42. Westphal M, Hilt DC, Bortey E *et al.* (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 5: 79-88
43. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S *et al.* (1994) Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 12: 2013-21
44. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ *et al.* (1998) Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* 51: 1140-5
45. Chinot OL, Honore S, Dufour H *et al.* (2001) Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 19: 2449-55
46. Cairncross G, Berkey B, Shaw E *et al.* (2006) Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707-14
47. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA *et al.* (2006) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24: 2715-22
48. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE (2007) The concurrent chemoradiation paradigm--general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 86-100

49. Stupp R, Hegi ME, Mason WP *et al.* (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide *versus* radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10: 459-66
50. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ *et al.* (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-96
51. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME *et al.* (2008) Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 9: 29-38
52. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W *et al.* (2006) Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24: 2563-9
53. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T *et al.* (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003
54. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A *et al.* (2008) MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 26: 2192-7
55. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E *et al.* (2009) Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol* 27: 1275-9
56. Hegi ME, Liu L, Herman JG *et al.* (2008) Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 26: 4189-99
57. Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ *et al.* (1996) Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. Involvement of the glucocorticoid receptor and vascular permeability factor. *J Clin Invest* 98: 1400-8
58. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH *et al.* (1996) A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46: 985-91
59. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA *et al.* (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54: 1886-93
60. Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB (2006) Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumors. *J Clin Oncol* 24: 1310-8
61. Ruff RL, Posner JB (1983) Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 13: 334-6
62. Levin JM, Schiff D, Loeffler JS *et al.* (1993) Complications of therapy for venous thromboembolic disease in patients with brain tumors. *Neurology* 43: 1111-4

63. Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG *et al.* (2001) Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. *Am J Phys Med Rehabil* 80: 346-50
64. Taphoorn MJ, Klein M (2004) Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 3: 159-68
65. Idbaih A, Ducray F, Sierra Del Rio M *et al.* (2008) Therapeutic application of noncytotoxic molecular targeted therapy in gliomas: growth factor receptors and angiogenesis inhibitors. *Oncologist* 13: 978-92
66. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ *et al.* (2001) Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344: 1031-7
67. Raymond E, Brandes AA, Ditttrich C *et al.* (2008) Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J Clin Oncol* 26: 4659-65
68. Kil KE, Ding YS, Lin KS *et al.* (2007) Synthesis and positron emission tomography studies of carbon-11-labeled imatinib (Gleevec). *Nucl Med Biol* 34: 153-63
69. Rich JN, Reardon DA, Peery T *et al.* (2004) Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22: 133-42
70. Prados MD, Chang SM, Butowski N *et al.* (2009) Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. *J Clin Oncol* 27: 579-84
71. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R *et al.* (2004) Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350: 2129-39
72. Franceschi E, Cavallo G, Lonardi S *et al.* (2007) Gefitinib in patients with progressive high-grade gliomas: a multicentre phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 96: 1047-51
73. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R *et al.* (2009) Randomized phase II trial of erlotinib *versus* temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol* 27: 1268-74
74. Marie Y, Carpentier AF, Omuro AM *et al.* (2005) EGFR tyrosine kinase domain mutations in human gliomas. *Neurology* 64: 1444-5
75. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I *et al.* (2005) Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 353: 2012-24
76. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A *et al.* (2008) Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro-oncology: hopes and disappointments. *Clin Cancer Res* 14: 957-60
77. Omuro AM, Faivre S, Raymond E (2007) Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas. *Mol Cancer Ther* 6: 1909-19
78. Norden AD, Drappatz J, Wen PY (2008) Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol* 7: 1152-60

79. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE *et al.* (2007) Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 13: 1253-9
80. Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE *et al.* (2008) Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 14: 7068-73
81. Friedman HS, Prados MD, Wen PY *et al.* (2009) Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733-40
82. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E *et al.* (2007) AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 11: 83-95
83. Nabors LB, Mikkelsen T, Rosenfeld SS *et al.* (2007) Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 25: 1651-7
84. Norden AD, Young GS, Setayesh K *et al.* (2008) Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 70: 779-87
85. Lai A, Filka E, McGibbon B *et al.* (2008) Phase II pilot study of bevacizumab in combination with temozolomide and regional radiation therapy for up-front treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: interim analysis of safety and tolerability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 1372-80
86. Idbaih A, Taillibert S, Simon JM *et al.* (2008) Short course of radiation therapy in elderly patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Radiother* 12: 788-92
87. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L *et al.* (2007) Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356: 1527-35
88. Roa W, Brasher PM, Bauman G *et al.* (2004) Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22: 1583-8
89. Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA *et al.* (2004) Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 63: 904-6

**Partie X**  
-  
**Sarcomes**



---

## Introduction

Sous le vocable de sarcome des parties molles, on regroupe une grande variété de tumeurs malignes dont la différenciation exprime le plus souvent des analogies avec les tissus d'origine mésodermique ou plus rarement ectodermique (sarcome des gaines nerveuses périphériques ou sarcome d'Ewing extrasquelettique). On soupçonne que les sarcomes proviennent soit de cellules souches, qui correspondraient alors aux sarcomes indifférenciés, ou de cellules de lignées plus différenciées donnant alors des caractères reconnaissables de tissus adipeux, musculaire lisse, nerveux, etc. [1].

---

## Épidémiologie et facteurs de risque

Les sarcomes des parties molles ne représentent que 2 % de tous les cancers. Ils sont néanmoins deux fois plus fréquents que les sarcomes osseux. L'incidence est légèrement supérieure chez l'homme que chez la femme. Ils peuvent survenir à tout âge mais sont plus fréquents chez l'adulte de plus de 40 ans. Par ordre décroissant d'incidence, on note le sarcome indifférencié pléomorphe (autrefois appelé histiocytome fibreux malin), le liposarcome, le léiomyosarcome et le synoviosarcome. Le rhabdomyosarcome est le type le plus fréquent de l'enfant comptant pour environ 5 % des cancers pédiatriques. Les autres sarcomes rencontrés chez l'enfant incluent le synoviosarcome, le neurofibrosarcome et le fibrosarcome [2]. Quelques rares formes peuvent même être notées à la naissance (fibrosarcome congénital). Un sarcome des parties molles peut se localiser à peu près partout dans le corps. Le membre inférieur est le plus souvent touché avec 45 % des cas. Suit le membre supérieur avec 15 %, le tronc 15 %, le rétropéritoine 13 % et la tête et le cou 10 % [3].

Bien que le facteur causal d'un sarcome des parties molles demeure obscur, on reconnaît cependant certains facteurs prédisposants [4]. Des carcinogènes environnementaux comme herbicides et pesticides, le chlorure de vinyle, les dioxines et certains dérivés de l'arsenic ont été mentionnés. On connaît aussi des agents infectieux comme le VIH (sarcome de Kaposi) ou d'autres virus oncogènes ainsi que l'existence d'une tumeur bénigne préexistante comme le neurofibrome. Le lymphœdème chronique peut conduire au lymphangiosarcome ou à l'angiosarcome (syndrome de Stewart-Treves) [5]. Bien que les sarcomes ne soient généralement pas héréditaires, des prédispositions génétiques sont connues : la

neurofibromatose (NF-1) est associée avec le neurofibrosarcome. Les mutations du gène P-53 (syndrome de Li-Fraumeni) peuvent associer, chez des gens relativement jeunes, cancer du sein et sarcomes osseux ou des parties molles. L'exposition à la radiation ionisante, surtout à dose élevée, est un facteur connu ayant une latence de plusieurs années [5].

## Classification

Les sarcomes sont actuellement classifiés selon leur différenciation histologique. Différentes classifications existent mais celle décrite par Weiss et Goldblum nous apparaît la plus utile [6] (tableau I). On reconnaît un grand nombre de sarcomes dont plusieurs démontrent des degrés variables de différenciation ou expriment des variantes (par exemple, liposarcome myxoïde avec une composante plus ou moins importante de cellules rondes). Cette hétérogénéité complique le diagnostic et le traitement de ces tumeurs. De récentes découvertes nous apprennent que plusieurs sarcomes présentent des altérations génétiques caractéristiques sous forme de translocations chromosomiques balancées ou de mutations somatiques [1, 7]. Une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans l'oncogenèse laisse entrevoir le développement prochain d'une classification basée sur ces anomalies. Ces anomalies peuvent être pronostiques et présenter des cibles pour de futurs traitements ciblés (tableau II).

**Tableau I** – Listes de tumeurs malignes des parties molles (adapté de Enzinger et Weiss [6]).

### Tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques

Sarcome pléomorphe indifférencié/  
histiocytome fibreux malin :

- Storiforme-pléomorphe
- Myxoïde
- Cellules géantes
- Inflammatoire

### Tumeurs adipeuses

Tumeur lipomateuse atypique/  
liposarcome bien différencié : Lipoma-like

- Sclérosant
- À cellules fusiformes
- Inflammatoire

Liposarcome myxoïde/à cellules rondes

Liposarcome dédifférencié

Liposarcome pléomorphe

### Tumeurs musculaires lisses

Léiomyosarcome

Tumeur stromale maligne extragastrointestinale

### Tumeurs musculaires striées

Rhabdomyosarcome embryonnaire :

- Classique
- Botryoïde
- Cellules fusiformes

Rhabdomyosarcome alvéolaire

Rhabdomyosarcome pléomorphe  
 Rhabdomyosarcome sclérosant  
 Rhabdomyosarcome avec cellules ganglionnaires (ectomésenchymome)  
 Autres (rhabdoïde, anaplasique)

#### **Tumeurs vasculaires et lymphatiques**

Hémangioendothéliome rétifforme  
 Hémangioendothéliome épithélioïde  
 Hémangioendothéliome mimiquant le sarcome épithélioïde  
 Hémangioendothéliome kaposiforme  
 Hémangioendothéliome polymorphe malin  
 Angiosarcome  
 Sarcome de Kaposi

#### **Tumeurs périvasculaires**

Tumeur glomique maligne

#### **Tumeurs synoviales**

Tumeur ténosynoviale maligne à cellules géantes

#### **Tumeurs des gaines nerveuses périphériques**

Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (neurofibrosarcome) :  
     Classique  
     Avec composante rhabdoïde (Triton)  
     Glandulaire  
     Épithélioïde

Tumeur maligne à cellules granuleuses  
 Sarcome à cellules claires des tendons et aponévroses  
 Schwannome mélanocytaire malin  
 Épendymome extraspinal

#### **Tumeurs neuro-ectodermiques**

Sarcome d'Ewing/PNET extrasquelettique  
 Tumeur neuroectodermique maligne pigmentée de l'enfant  
 Parangliome malin

#### **Tumeurs malignes osseuses et cartilagineuses extrasquelettiques**

Chondrosarcome extrasquelettique :  
     Bien différencié  
     Myxoïde  
     Mésenchymateux  
 Ostéosarcome extrasquelettique

#### **Autres tumeurs**

Tumeur fibromyxoïde ossifiante  
 Tumeur myxohyaline inflammatoire  
 Tumeur mixte/myoépithéliome/parachordome  
 Tumeur hyalinisant angiectatique pléomorphe  
 Hémangiopéricytome/tumeur fibreuse solitaire/angiofibrome à cellules géantes  
 Tumeurs périvasculaires épithélioïdes (PEComes)  
 Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes  
*Malignant extrarenal rhabdoid tumor*  
 Sarcome synovial  
 Sarcome épithélioïde  
 Sarcome alvéolaire des parties molles

**Tableau II – Anomalies génétiques répertoriées pour les sarcomes des parties molles.**

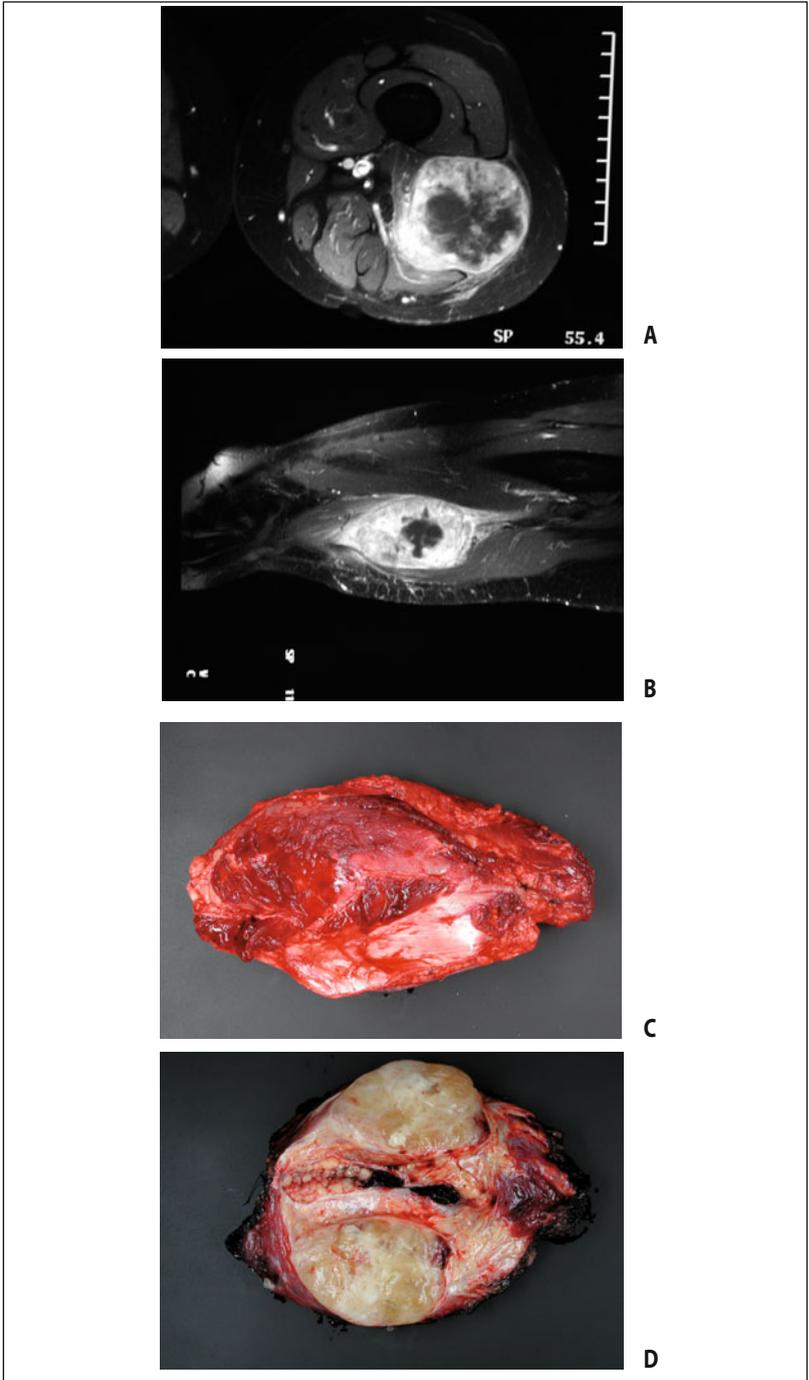
| Sarcomes présentant une translocation chromosomique balancée |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | <i>Chromosomes</i>                                                                                                       |
| Sarcome d'Ewing /Tumeur neuro-ectodermique primitive (PNET)  | t(11;22)(q24;q12)<br>t(21;22)(q22;q12)<br>t(7;22)(p22;q12)<br>t(2;22)(q33;q12)<br>t(17;22)(q12;q12)<br>t(16;21)(p11;q22) |
| Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes              | t(11;22)(p13;q12)<br>t(21;22)(q22;q12)                                                                                   |
| Liposarcome myxoïde                                          | t(12;16)(q13;q11)<br>t(12;22)(q13;q12)                                                                                   |
| Sarcome à cellules claires                                   | t(12;22)(q13;q12)                                                                                                        |
| Histiocytome fibreux angiomatoidé                            | t(12;16)(q13;p11)<br>t(12;22)(q13;p12)                                                                                   |
| Chondrosarcome myxoïde extrasquelettique                     | t(9;22)(q22;q12)<br>t(9;17)(q22;q11)<br>t(9;15)(q22;q21)<br>t(9;22)(q22;q15)                                             |
| Sarcome fibromyxoïde de bas grade                            | t(7;16)(q32;p11)<br>t(11;16)(p11;p11)                                                                                    |
| Fibrosarcome congénital                                      | t(12;15)(p13;q25)                                                                                                        |
| Tumeur myofibroblastique inflammatoire                       | t(1;2)(q25;p23)<br>t(2;19)(p23;p13)<br>t(2;17)(p23;q23)                                                                  |
| Sarcome synovial                                             | t(X;18)(p11;q11)<br>t(X;18)(p11;q11)<br>t(X;18)(p11;q11)<br>t(X;20)(p11;q13)                                             |
| Sarcome endométrial                                          | t(7;17)(p15;q21)<br>t(6;7)(p21;p15)<br>t(6;10)(p21;p11)                                                                  |
| Dermatofibrosarcome et fibroblastome à cellules géantes      | t(17;22)(q22;q13)                                                                                                        |
| Fibroblastome à cellules géantes                             | t(17;22)(q22;q13)                                                                                                        |
| Rhabdomyosarcome alvéolaire                                  | t(2;13)(q35;q14)<br>t(1;13)(p36;q14)<br>t(2;X)(p35;q13)<br>t(2;2)(q35;p23)                                               |
| Sarcome alvéolaire des parties molles                        | t(X;17)(p11;q25)                                                                                                         |
| <b>Sarcomes présentant une mutation somatique</b>            |                                                                                                                          |
|                                                              | <i>Gènes impliqués</i>                                                                                                   |
| Sarcome gastrointestinal (GIST)                              | <i>KIT / PDGFRA</i>                                                                                                      |
| Tumeur rhabdoïde                                             | <i>INI 1</i>                                                                                                             |

## Évaluation

Tout débute par l'anamnèse et l'examen physique. Les symptômes sont généralement peu spécifiques. Une masse ou une douleur sont habituellement les signes cardinaux. Dans certains cas, le patient présentera un inconfort abdominal ou un déficit neurologique. Quelques fois la présence de la masse est connue depuis plusieurs mois, voire des années, mais une évolution clinique lente n'est pas toujours synonyme de bon pronostic. L'examen s'attardera sur la taille de la masse, sa sensibilité, sa localisation (sous-cutanée ou profonde), sa consistance et sa mobilité. Une masse fixée suggère une atteinte osseuse ou capsulaire. On vérifiera l'intégrité neurovasculaire du membre, les mobilités des articulations adjacentes et on recherchera la présence d'adénopathies régionales. Les ganglions sont le site de métastases pour moins de 5 % des sarcomes des parties molles [8]. Certains types, comme le synoviosarcome, l'angiosarcome et le rhabdomyosarcome et surtout les sarcomes épithélioïdes et à cellules claires (aussi appelés mélanomes achromiques profonds) ont une tendance accrue d'atteinte ganglionnaire.

La résonance magnétique est l'examen de choix pour l'évaluation d'une masse des parties molles et de ses relations avec les structures anatomiques adjacentes (fig. 1a et b). L'échographie et la tomодensitométrie ont peu d'utilité. Bien qu'idéalement toute masse doive être soupçonnée de sarcome, les tumeurs bénignes sont nettement plus fréquentes particulièrement dans les localisations sous-cutanées. Pour des raisons pratiques et économiques, il apparaît acceptable qu'une masse sous-cutanée de moins de 5 cm soit excisée sans imagerie ni biopsie aux conditions expresses que l'incision soit longitudinale et que le fascia profond (frontière entre la graisse sous-cutanée et les muscles) ne soit pas ouvert. Dans les rares cas où une telle excision révélerait un sarcome, on peut facilement reprendre par une chirurgie carcinologique correcte. Cependant toute masse profonde (50 % de chance de malignité) ou toute masse superficielle de plus de 5 cm devrait être investiguée préalablement à tout geste chirurgical. La situation qui prévaut encore trop souvent est celle où un clinicien pratique l'ablation d'une masse sans imagerie ni biopsie et souvent par une incision transversale. C'est ce qu'on appelle une résection non planifiée (la *whoops procedure* des Anglo-Saxons). Ce scénario mène soit à l'impossibilité de pratiquer une résection définitive correcte, ce qui peut influencer le pronostic, soit à l'obligation d'appliquer des traitements plus extensifs qui impacteront la fonction et la qualité de vie.

Si les examens radiologiques ne peuvent exclure un sarcome, alors une biopsie est de mise. À ce moment, le clinicien doit décider s'il prend en charge le patient et le traitement définitif d'une éventuelle tumeur sarcomateuse. Sinon il vaut mieux s'abstenir de tout geste supplémentaire et de référer à une équipe multidisciplinaire spécialisée. Il est primordial de ne pas nuire au traitement définitif par un trajet biopsique mal planifié ou une histologie mal interprétée [9]. La biopsie est effectuée dans une zone où la tumeur apparaît viable et son trajet planifié de façon à pouvoir le réséquer en bloc lors de la chirurgie définitive. Le plus souvent, elle sera effectuée sous anesthésie locale avec un mini-trocart (Tru-Cut) avec, si nécessaire, guidage radiologique par échographie ou tomодensitométrie. Il est primordial d'instruire le radiologiste de l'abord souhaité en fonction de la chirurgie anticipée et non pas de faire au plus facile. La biopsie ainsi pratiquée permet

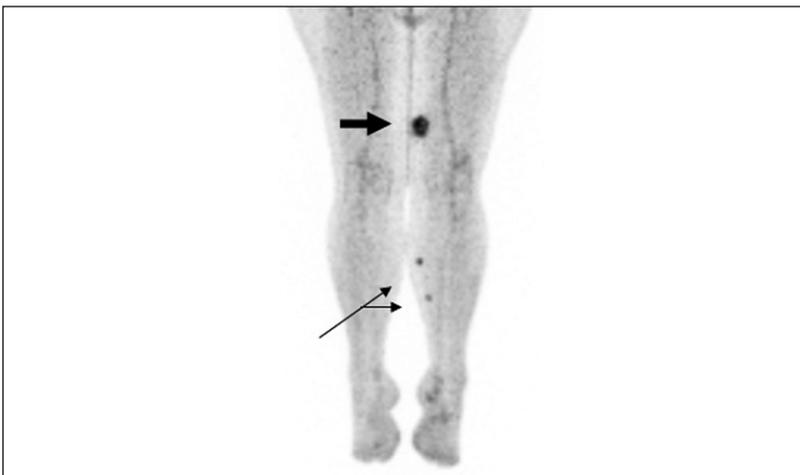


**Fig. 1** – Volumineux sarcome de la cuisse postérieure. A. Vue axiale et B. sagittale démontrant l’extension de la tumeur et ses relations avec les structures anatomiques avoisinantes. C. Aspect du spécimen réséqué suggérant une marge large en tissu sain (R0). D. Aspect à la coupe extemporané qui démontre un nodule satellite insoupçonné à la marge (R1).

généralement d'obtenir suffisamment de matériel, contrairement à l'aspiration par aiguille fine, pour faire l'étude de l'architecture tissulaire, les différentes colorations immuno-histochimiques et la génétique moléculaire. Une biopsie incisionnelle demeure parfois nécessaire. L'atteinte d'un diagnostic histologique précis est d'autant plus importante que certains sarcomes nécessitent des traitements très spécifiques. Suivant la confirmation histologique d'un sarcome, il est nécessaire de stadifier la tumeur par la poursuite d'un bilan d'extension. Pour un sarcome des extrémités ou du tronc, celui-ci inclura au minimum une tomодensitométrie pulmonaire car 80 % des métastases se logent initialement aux poumons. Les métastases des sarcomes digestifs se retrouvent très souvent au foie (85 %) et plus rarement au poumon (15 %). Celles des sarcomes rétropéritonéaux se divisent également entre le foie et le poumon. Dans ces cas, une tomодensitométrie abdominale est aussi de mise. La tomographie pan-corporelle par émission de positrons (FDG-TEP) peut s'avérer utile dans certains cas pour démontrer des métastases occultes autres que pulmonaires mais son rôle n'est pas encore clairement établi [10] (fig. 2). La RMN pan-corporelle peut aussi être utilisée pour rechercher des métastases occultes particulièrement pour les liposarcomes myxoïdes/cellules rondes. Pour l'évaluation ganglionnaire, la technique du ganglion sentinelle est valable.

## Stades tumoraux

La stadification permet de comparer des tumeurs ayant des présentations, des facteurs pronostiques et évolutions attendues similaires. La plus utilisée est celle de l'Union internationale contre le cancer (UICC) qui se base sur la taille de la tumeur, sa localisation superficielle ou profonde, son grade histologique et la présence de métastases ganglionnaires ou autres (tableau III) [11]. Pour les présenta-



**Fig. 2** – FDG-PET des membres inférieurs démontrant un sarcome sous-cutané à la cuisse (grosse flèche). L'examen met en évidence deux petites métastases occultes à la jambe (petites flèches).

**Tableau III** - Stadification des sarcomes des parties molles (UICC, 7<sup>e</sup> édition 2009).

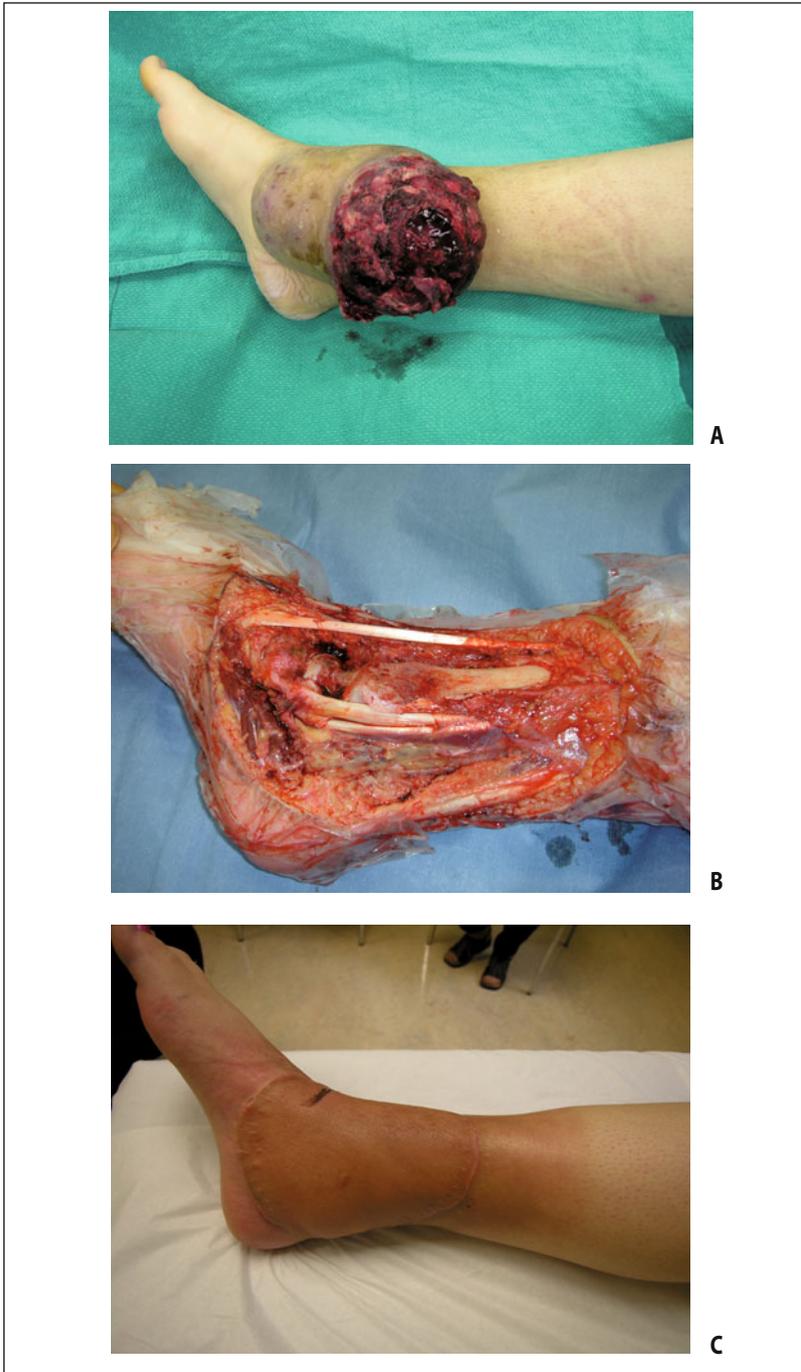
| Stade       | Tumeur      | Grade histologique | Ganglions   | Métastases à distance |
|-------------|-------------|--------------------|-------------|-----------------------|
| IA          | T1a         | G1                 | N0          | M0                    |
|             | T1b         | G1                 | N0          | M0                    |
| IB          | T2a         | G1                 | N0          | M0                    |
|             | T2b         | G1                 | N0          | M0                    |
| IIA         | T1a         | G2 ou 3            | N0          | M0                    |
|             | T1b         | G2 ou 3            | N0          | M0                    |
| IIB         | T2a         | G2 ou 3            | N0          | M0                    |
| III         | T2b         | G2 ou 3            | N0          | M0                    |
| peu importe | peu importe | N1                 |             | M0                    |
| IV          | peu importe | peu importe        | peu importe | M1                    |

*T1 = tumeur ≤ 5 cm, T2 = tumeur > 5 cm. a = superficielle, b = profonde. G1 = tumeur bien différenciée (bas grade), G2 = tumeur modérément différenciée (haut grade), G3 = tumeur mal différenciée (haut grade). N0 = pas de métastase aux ganglions régionaux, N1 = présence de métastases aux ganglions régionaux. M0 = pas de métastases à distance, M1 = présence de métastases à distance.*

tions localisées, un nomogramme validé permet d'établir un pronostic de survie à long terme en ajoutant à la taille et au grade, l'âge, le sous-type histologique et le site anatomique [12-14].

### Principes thérapeutiques

La chirurgie est de mise pour la guérison d'un sarcome des parties molles. La radiothérapie exclusive, appliquée à doses élevées, a le potentiel de contrôler des tumeurs localisées. Comme les résultats sont inférieurs à ceux de la chirurgie, cette approche est limitée aux rares patients ayant une tumeur non réséquable, à ceux qui refusent la chirurgie et à ceux qui sont inopérables en raison de conditions médicales associées. Chez ces patients, le contrôle local sera plus élevé pour les petites lésions traitées à hautes doses [15]. La chirurgie conservatrice est praticable dans plus de 90 % des cas. On vise une marge chirurgicale qui ne viole pas la tumeur (R0). Idéalement, une couche de tissus sains sous forme d'un fascia épais ou deux centimètres de tissus musculaires ou adipeux devraient non seulement recouvrir la tumeur mais aussi inclure toute la zone réactive et œdémateuse péri-tumorale [16] (fig. 1). Une marge totalement large est fréquemment inapplicable si l'on veut préserver les structures osseuses ou neurovasculaires avoisinant la tumeur. Dans un contexte de radiothérapie adjuvante, la dissection du périoste ou de l'épinèvre résultant en une marge très fine ou microscopiquement positive (R1) donne néanmoins d'excellentes chances de contrôle local [17]. Il s'avère souvent nécessaire de pratiquer un lambeau ou une greffe cutanée afin de recouvrir le déficit tissulaire causé par l'ablation de la tumeur (fig. 3). La résection de vaisseaux majeurs, de nerfs ou d'un segment osseux est associée à un taux de complications supérieur et à des résultats fonctionnels moindres [18-21]. L'amputation est par-

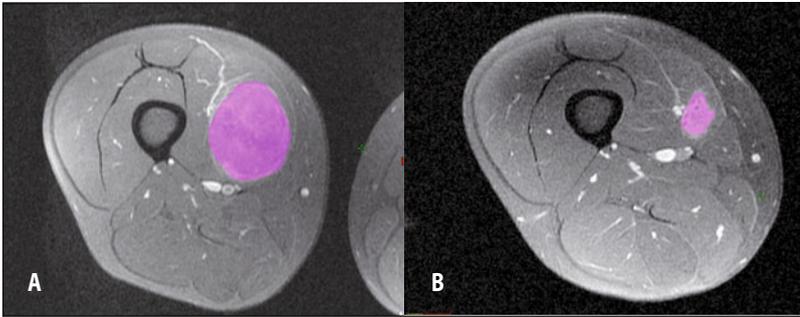


**Fig. 3** – A. Sarcome synovial négligé et ulcéré de la face interne de la cheville chez une adolescente de 17 ans. B. Déficit tissulaire résultant de l'ablation de la tumeur (R1). C. Aspect présenté une année suivant la résection, le recouvrement par lambeau libre du grand dorsal et radiothérapie postopératoire. La patiente est décédée 2 ans plus tard de sa maladie, sans récurrence locale et elle a conservé un très bon résultat fonctionnel.

fois nécessaire pour des tumeurs grossièrement non réséquables ou lorsque le résultat fonctionnel est estimé supérieur à celui d'une chirurgie conservatrice. En toute logique, les tumeurs nécessitant une amputation sont généralement celles avec le pronostic le plus pauvre et le risque de récurrence métastatique le plus élevé. Pour cette raison, certains ont élargi, avec des résultats intéressants, les indications de chirurgie conservatrice en utilisant la technique d'isolation/perfusion hyperthermique combinée avec le TNF-alpha et le melphalan [22, 23]. Des études suggèrent un net bénéfice au contrôle local par l'ajout de la radiothérapie adjuvante chez cette population [24] avec une toxicité tardive significative [25].

Une marge chirurgicale large, obtenue pour des tumeurs profondes de haut grade, entraîne néanmoins un risque de récurrence locale d'environ 20-25 % [26]. Afin d'obtenir un meilleur contrôle local, la radiothérapie est utilisée. Il existe une seule étude randomisée de 43 patients en soutien de l'équivalence en termes de survie globale de la résection non radicale associée à la radiothérapie et l'amputation [27]. La majorité des études rétrospectives supportent le fait que le traitement conservateur permet la préservation d'une bonne fonction du membre dans 85 % des cas avec un contrôle local typiquement au-delà de 90 %. Le bénéfice de la radiothérapie adjuvante est démontré dans deux études randomisées [28, 29]. Bien que tous sarcomes excisés par une chirurgie conservatrice verraient probablement une amélioration du contrôle local, pour certaines lésions à faible risque de rechute, le bénéfice absolu ne justifie pas l'ajout de radiothérapie. La décision d'omettre la radiothérapie se base sur la taille de la tumeur, le grade, les marges chirurgicales, les conséquences d'une éventuelle chirurgie de rattrapage et la localisation (superficielle vs profonde) de la lésion. Suite à une excision en marges saines, les lésions superficielles de bas grade de 5 cm ou moins devraient avoir un contrôle local à 5 ans de 95-100 % et donc ne nécessiteront pas de radiothérapie complémentaire [30, 31]. Il existe entre de telles lésions et le sarcome typique profond de 10 cm une zone grise où une décision d'omettre la radiothérapie sera à l'occasion prise par une équipe multidisciplinaire spécialisée.

La radiothérapie adjuvante peut être administrée *via* curiethérapie ou radiothérapie externe (de rares cas sont traités en radiothérapie peropératoire). La radiothérapie externe sera préférée pour les lésions de bas grade vu le manque de bénéfice pour ce sous-groupe dans la seule étude randomisée de curiethérapie [29]. Pour les lésions de haut grade, le choix de modalité de radiothérapie relèvera le plus souvent d'une préférence institutionnelle et la majorité des patients seront traités en radiothérapie externe. L'administration pré- ou postopératoire de la radiothérapie externe est également efficace (contrôle local à 5 ans de 93 %) et chacune a ses mérites. Le choix se fera en fonction du site de la lésion, de l'histologie et des facteurs de risque de complications postopératoires (fig. 4). Dans l'étude randomisée de l'INCC, le taux de complications était de 35 % dans le groupe de radiothérapie préopératoire vs 17 % en postopératoire [32]. La différence la plus importante était au niveau des lésions du mollet. À long terme, les risques de complications au niveau des tissus mous (fibrose, œdème et rigidité articulaire) tendent à être diminués dans le groupe préopératoire. En plus des toxicités au niveau des tissus mous, la radiothérapie peut entraîner un risque de fracture faible (1 à 6 %) qui dépendra du champ irradié, de la dose administrée, du statut ménopausique, et de l'adjonction d'un geste chirurgical au niveau du cortex osseux ou du périoste [25, 33, 34]. Pour les sarcomes des extrémités, les



**Fig. 4** – Exemple de la réponse attendue du liposarcome myxoïde à la radiothérapie préopératoire. A. Schématisation du volume tumoral initial d'un liposarcome myxoïde du vaste interne. B. Volume tumoral résiduel, représentant 22 % de la masse initiale, 4 semaines suivant l'administration de 50 Gy.

nouveaux protocoles de radiothérapie visent une diminution des complications en réduisant les tissus irradiés à l'aide de radiothérapie en modulation d'intensité et guidée par l'imagerie. Dans certains cas, on visera spécifiquement à épargner le lambeau qui servira à couvrir le déficit chirurgical [35].

Dans le cas des sarcomes du rétropéritoine, le contrôle local est moins satisfaisant (40-60 %) et le rôle de la radiothérapie en pré-, per- ou postopératoire moins bien défini [36, 38]. Le groupe sarcome de la FNCLCC a démontré que le contrôle local était amélioré de façon très significative par l'adjonction d'une radiothérapie adjuvante à une résection complète [25]. La morbidité de la radiothérapie, typiquement digestive, peut être importante. La radiothérapie préopératoire permet potentiellement de diminuer cette toxicité en ayant une cible mieux définie et un refoulement des intestins par la masse tumorale. Le groupe du NCI a mené une petite étude randomisée de 35 patients comparant la radiothérapie postopératoire à une radiothérapie externe à doses moindres associée à une radiothérapie peropératoire [39]. Dans cette étude, le temps jusqu'à une progression locale a été prolongé de manière significative dans le bras avec radiothérapie peropératoire. Les toxicités des deux modalités sont différentes : toxicité digestive diminuée avec radiothérapie peropératoire au prix de neuropathie périphérique. Le traitement de cette tumeur rare continue de se faire selon des préférences institutionnelles basées principalement sur des données rétrospectives.

La radiothérapie néoadjuvante peut être intégrée à un régime de chimiothérapie systémique. Dans une approche combinée, en plus des effets systémiques, la chimiothérapie pourra avoir un effet radio-sensibilisant [32, 35]. Vu les toxicités importantes et les bénéfices mal définis, ces approches demeurent marginales.

Les sarcomes des parties molles de haut grade, de plus de 5 cm et profondément situés n'ayant qu'une survie de 40-50 %, cela a conduit à tenter la chimiothérapie. L'expérience montre qu'ils sont relativement résistants aux agents disponibles. De nombreuses études cliniques de phase II montrent une activité faible ou modérée de la plupart des agents cytotoxiques conventionnels. Les deux médicaments les plus couramment utilisés sont la doxorubicine et l'ifosfamide auxquels peuvent s'ajouter la dacarbazine et, depuis plus récemment, la gemcitabine et le docétaxel.

Malgré une exérèse chirurgicale complète et une radiothérapie complémentaire, les sarcomes peuvent récidiver aussi bien localement que de manière systémique. La chimiothérapie adjuvante est destinée à prévenir la survenue de métastases. Les premiers essais cliniques, dans lesquels la chimiothérapie adjuvante consistait en doxorubicine seule ou en combinaison, furent en général négatifs, la plupart des études ne démontrant pas d'amélioration de la survie globale. Cependant, une méta-analyse publiée en 1997 laissait supposer un effet bénéfique de la chimiothérapie postopératoire [40]. Cet effet bénéfique consistait en une amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale chez les patients opérés d'un sarcome des parties molles des extrémités, en particulier. Les résultats des essais cliniques subséquents, où la chimiothérapie adjuvante a consisté en une combinaison d'ifosfamide et d'une anthracycline, sont également équivoques en raison d'un manque de puissance statistique, de l'hétérogénéité des grades histologiques, ou des variations dans les traitements appliqués. Enfin, une analyse combinée des deux plus grandes études cliniques de l'EORTC sur ce sujet conclut à l'absence d'influence positive de la chimiothérapie postopératoire [41].

Il est donc difficile d'établir un consensus sur la place de la chimiothérapie adjuvante dans les sarcomes des parties molles. Il est cependant accepté que la chimiothérapie doit être prodiguée pour les cas de sarcome d'Ewing/PNET et d'ostéosarcome extrasquelettique (le lecteur se référera au chapitre des sarcomes osseux). De même, le rhabdomyosarcome a une chimiothérapie propre et tout à fait nécessaire. Pour les autres types de sarcomes des parties molles, il paraît raisonnable de réserver la chimiothérapie adjuvante aux patients plutôt jeunes, avec un bon indice fonctionnel et qui ont été opérés aux extrémités d'un sarcome de haut grade. La décision de combiner ou non une anthracycline à l'ifosfamide devrait être prise en fonction de l'état général de l'individu, du risque de récurrence, et de la chimiosensibilité de la tumeur.

La chimiothérapie préopératoire ou néoadjuvante peut être administrée pour deux raisons : pour prévenir un essaimage précoce des cellules cancéreuses, cause de la survenue de métastases, ou pour un effet de réduction tumorale. Un avantage additionnel de cette méthode est qu'elle permet de tester *in vivo* la sensibilité de la tumeur à la chimiothérapie administrée, ce qui permet de planifier la chimiothérapie postopératoire, si désirée. Le taux de réponse radiologique des sarcomes des parties molles à la chimiothérapie est déjà connu pour plusieurs agents cytotoxiques. Cependant, il n'existe pas de données d'essais cliniques de phase III permettant de savoir si la réduction de taille obtenue par chimiothérapie facilite la résection de tumeurs jugées, au départ, inopérables. On ne sait pas non plus si, dans ce contexte, une monothérapie est supérieure à une chimiothérapie en combinaison. L'étude de l'EORTC, ci-dessus mentionnée, apportera peut-être une réponse à cette question. En se fondant sur les publications qui ont traité à l'ostéosarcome et au sarcome d'Ewing, on peut supposer que le degré de nécrose induite par la chimiothérapie présage du pronostic à long terme. Malheureusement, les données scientifiques relatives à cette question sont fragmentaires et ne permettent pas non plus de répondre à une autre question, à savoir si un changement de chimiothérapie, après l'opération, est indiqué en cas d'absence de réponse significative au traitement préopératoire [42, 43].

En raison de la résistance relative des sarcomes des parties molles à la chimiothérapie, et de la toxicité de celle-ci, la recherche clinique s'oriente dans deux directions importantes :

- le traitement ciblé : certains sarcomes sont caractérisés par des translocations chromosomiques [44] résultant en la formation d'un gène chimérique dont la protéine, après transcription, peut jouer un rôle important dans la pathogénie de la maladie. Ces anomalies chromosomiques confirment le caractère clonal de la tumeur, et peuvent aider au diagnostic par leur détection. Des antagonistes, ou des inhibiteurs de ces gènes ou de leurs produits, pourraient avoir un impact sur l'histoire naturelle de ces sarcomes. Un exemple remarquable est celui des tumeurs gastro-intestinales stromales (GIST, en anglais), un type de sarcome entièrement réfractaire à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle. L'avènement de la thérapie ciblée, représentée par l'imatinib, qui inhibe la tyrosine kinase associée au gène c-kit muté dans ces tumeurs, en a radicalement transformé le pronostic : la survie médiane est passée de quelques mois à environ cinq ans [45] ;
- l'inhibition des voies de signalisation : comme dans beaucoup de tumeurs malignes, la prolifération cellulaire et le processus métastatique sont influencés par de nombreuses voies de signalisation, dont l'importance est progressivement découverte et exploitée à des fins thérapeutiques. La néoangiogenèse est également indispensable à l'essaimage des cellules cancéreuses. On remarquera, pourtant, que ces voies de signalisation ne sont pas nécessairement spécifiques au cancer. En raison des résultats modestes obtenus jusqu'à présent, on songe à associer l'inhibition de la néoangiogenèse et des voies de signalisation à la chimiothérapie classique, dans le but d'obtenir une synergie.

Le suivi comprend un examen clinique et un bilan d'extension recherchant les métastases. Plus de 80 % des complications tumorales, récurrence locale ou métastases, surviennent dans les trois années suivant le traitement. Il n'est pas clair si des examens radiologiques, comme l'IRM, sont nécessaires à chaque suivi particulièrement si le site tumoral initial demeure facilement palpable et que le risque de récurrence locale est faible. Dans le cas contraire, IRM ou scanner peuvent être indiqués. On recommande un suivi à 3-4 mois pour les deux premières années. Puis à six mois pour trois ans et ensuite annuellement. Le doute persiste sur l'utilité d'assurer un suivi après plus de dix ans sans complications même s'il persiste un très faible risque de complications oncologiques. Les examens de suivi recherchant les métastases seront planifiés en fonction des tendances reconnues de la tumeur propre. Pour les tumeurs de haut grade, donc fortement à risque de métastases, nous pratiquons un scanner des poumons pour les trois premières années et ensuite passons aux clichés pulmonaires simples. Pour les tumeurs de bas grade, nous n'utilisons la tomodensitométrie du thorax que pour la stadification. Par la suite, les clichés simples évaluent la condition pulmonaire [46]. Les sites de prédilection des métastases sont les poumons, le squelette, les tissus mous, le foie et les surrénales. Le rachis et le rétropéritoine sont des sites de prédilection reconnus pour les liposarcomes myxoïdes/cellules rondes. Il y a lieu d'envisager la résection des métastases pulmonaires ou hépatiques particulièrement si elles sont peu nombreuses et si leur apparition est tardive par rapport à la date du traitement initial. Bien que les guérisons soient rares, les survies prolongées sont possibles. Dans les cas inopérables, la chimiothérapie peut être tentée dans l'espoir de faire régresser

les métastases au point de les rendre opérables. Pour les métastases extrapulmonaires, la chirurgie a peu de rôle curatif à moins qu'elles ne causent des problèmes locaux spécifiques ou lors de présentation unique et tardive. Les métastases ganglionnaires se traitent par l'évidement ganglionnaire. Il est important de souligner que ces dernières semblent avoir un meilleur pronostic que les autres localisations de métastases [16]. La radiothérapie est utilisée dans la palliation des récives symptomatiques, des métastases cérébrales et des lésions osseuses. Comme ces situations sont rares, l'efficacité de cette palliation est pauvrement documentée. De nouvelles techniques en radio-oncologie sont prometteuses dans le traitement de la maladie oligo-métastatique : en plus des lésions cérébrales, la radiothérapie stéréotaxique commence à être utilisée pour les lésions au niveau du rachis et des poumons.

En palliation, la chimiothérapie peut se faire en monothérapie ou en combinaison. La doxorubicine est l'agent le plus souvent utilisé comme traitement de première ligne, à la dose de 60 à 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines. Son taux d'activité se situe à environ 25 %. Bien que la monothérapie à la doxorubicine soit en général bien tolérée, sa cardiotoxicité cumulative en limite l'usage à long terme. Cependant, les formulations plus récentes de doxorubicine causent moins souvent un dysfonctionnement ventriculaire, sans changement apparent à l'efficacité de la molécule antinéoplasique [47]. Quoique moins souvent utilisée en première ligne, l'ifosfamide a une activité comparable à celle de la doxorubicine en monothérapie [48]. Ses inconvénients plus nombreux (nécessité d'une administration sur plusieurs jours, hydratation intense, risques d'hémorragie vésicale et myélosuppression marquée) rendent son utilisation plus compliquée, ce qui conduit certains cliniciens à la prescrire surtout en seconde ligne de traitement. Une relation dose-effet a été décrite [48], les doses variant typiquement entre 7,5 g/m<sup>2</sup> et 12 g/m<sup>2</sup> par cure de chimiothérapie, donnée sur 3 ou 4 jours (en bolus, de préférence) toutes les trois semaines. La dacarbazine a un taux d'activité d'environ 15 % et est, par conséquent, plus rarement utilisée en première ligne. Elle est particulièrement utile en cas de résistance aux deux agents thérapeutiques ci-dessus mentionnés. Les autres antinéoplasiques classiques d'utilisation courante en oncologie (taxanes, gemcitabine, camptothécine, entre autres) ont une activité négligeable (10 % ou moins) en monothérapie. Une nouvelle molécule, la trabectedine, semble prometteuse dans le traitement de certains sarcomes des parties molles, en particulier du liposarcome myxoïde et du léiomyosarcome [49]. Il existe une controverse au sujet de la supériorité plausible de la combinaison doxorubicine/ifosfamide par rapport à la doxorubicine en monothérapie. Plusieurs études randomisées n'avaient pas la puissance statistique pour prouver cette hypothèse [50]. De plus, dans certains essais, l'ifosfamide était donné à doses suboptimales. Il est certain que la combinaison produit un taux de rémission statistiquement supérieur à celui de la monothérapie au prix d'une toxicité beaucoup plus grande. Cependant, on n'a pas pu démontrer de façon irréfutable qu'il y avait un effet bénéfique sur la survie sans progression et la survie globale. Il est à espérer que l'essai clinique randomisé international actuellement en cours de l'EORTC répondra à cette question.

Il est dans notre pratique de privilégier la chimiothérapie en combinaison dans les situations particulièrement urgentes avec risque de décompensation d'un organe vital.

D'autres combinaisons peuvent être utiles en cas de résistance à un ou plusieurs médicaments : doxorubicine/dacarbazine et ifosfamide/étoposide, par exemple. Les combinaisons de plus de deux drogues ont tendance à être délaissées, en raison de leur grande toxicité. De manière générale, les taux de réponses des combinaisons dépassent ceux de chacune des molécules en monothérapie. Une combinaison relativement nouvelle, gemcitabine/docétaxel, est dotée d'un taux de réponse significatif, de l'ordre de 53 % dans les léiomyosarcomes utérins et non utérins [51]. Ce traitement se donne typiquement en milieu ambulatoire mais la toxicité cumulative du docétaxel peut en limiter l'utilité à long terme. Des investisseurs s'interrogent sur la contribution respective de chacune des molécules de cette combinaison. Il est à noter qu'une étude randomisée a confirmé la supériorité de la combinaison gemcitabine/docétaxel par rapport à la gemcitabine en monothérapie [52]. Des essais cliniques sont en cours pour tester cette combinaison dans d'autres types de sarcomes. Bien que parfois employée dans le traitement du sarcome d'Ewing récidivant, la chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe de cellules souches est rarement utilisée dans les sarcomes des parties molles en raison de la résistance relative de ces tumeurs à la chimiothérapie. Une étude allemande non randomisée semble indiquer une prolongation de la survie [53], mais en l'absence de résultats d'essais cliniques comparatifs, il s'agit encore d'une approche expérimentale.

---

## Conclusion

L'approche multidisciplinaire et les progrès récents permettent une chirurgie conservatrice avec un faible taux de récurrence locale pour la plupart des sarcomes des parties molles. Cependant la survie de ces cancers demeure limitée en l'absence d'agents systémiques très efficaces pour prévenir ou traiter l'essaimage métastatique. La compréhension des mécanismes moléculaires devrait aider au développement de nouvelles thérapies ciblées.

## Références

1. Toguchida J, Nakayama T (2009) Molecular genetics of sarcomas: applications to diagnoses and therapy. *Cancer Sci* 100: 1573-80
2. Angervall L, Kindblom LG (1993) Principles for Pathological-Anatomic Diagnosis and Classification of soft-tissue sarcomas. *Clin Orthop* 289: 9-18
3. Cordon-Cardo C, Brennan MF, Casper ES *et al.* (1997) Sarcomas of the soft tissue and bone. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Ed. Lippincott-Raven Publishers 5: p. 1731-82
4. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P *et al.* (1991) Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 361-7
5. Penel N, Grosjean J, Robin YM *et al.* (2008) Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma* p.1-6

6. Weiss SW, Goldblum JR (ed) Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors (2008) Mosby Elsevier, New York
7. Bovée JV, Hogendoorn PC (2009) Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows Arch Sep* 29. [Epub ahead of print]
8. Riad S, Griffin AM, Liberman B *et al.* (2004) Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res* 426: 129-34
9. Scarborough MT (2004) The biopsy. *Instr Course Lect* 53: 635-44
10. Charest M, Hickeson M, Lisbona R *et al.* (2009) FDG PET-CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas - A retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1944-51
11. Soft tissues (2009) In: Sobin L, Gospodarowicz, Wittekind C (eds) International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, p.157-61
12. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF (2002) Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 20: 791-6
13. Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR *et al.* (2004) Validation of the postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific mortality. *Cancer* 101: 2270-5
14. Mariani L, Miceli R, Kattan MW *et al.* (2005) Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer* 103: 402-8
15. Tepper JE, Suit HD (1985) Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 56: 475-79
16. White LM, Wunder JS, Bell RS *et al.* (2005) Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1439-45
17. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA *et al.* (2001) Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 83: 1149-55
18. Jones KB, Ferguson PC, Deheshi B *et al.* (2009) Complete Femoral Nerve Resection with Soft Tissue Sarcoma: Functional Outcomes. *Ann Surg Oncol* 17: 401-6
19. Mahendra A, Gortzak Y, Ferguson PC *et al.* (2009) Management of vascular involvement in extremity soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res* 179: 285-99
20. Ferguson PC, Kulidjian AA, Jones KB *et al.* (2009) Peripheral nerve considerations in the management of extremity soft tissue sarcomas. *Recent Results Cancer Res* 179: 243-56
21. Ferguson PC, Griffin AM, O'Sullivan B *et al.* (2006) Bone invasion in extremity soft-tissue sarcoma: impact on disease outcomes. *Cancer* 106: 2692-700
22. Hoekstra HJ (2008) Extremity perfusion for sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* Oct 17: 805-24
23. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S *et al.* (2009) Hyperthermic Isolated Limb Perfusion in Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma and Progressive Desmoid-Type Fibromatosis with TNF 1 mg and Melphalan (T1-M HILP) Is Safe and Efficient. *Ann Surg Oncol* 16: 3350-7

24. Olieman AF, Pras E, van Ginkel RJ *et al.* (1998) Feasibility and efficacy of external beam radiotherapy after hyperthermic isolated limb perfusion with TNF-alpha and melphalan for limb-saving treatment in locally advanced extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 807-14
25. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S *et al.* (2001) Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 92: 359-68
26. Trovik CS, Bauer HC (1999) Local recurrence after surgery for soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand* 285: 45-6
27. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E *et al.* (1982) The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 196: 305-15
28. Yang JC, Chang AE, Baker AR *et al.* (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203
29. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH *et al.* (1996) Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 14: 859-68
30. Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO *et al.* (2007) Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 246: 675-681; discussion 681-672
31. Rydholm A, Gustafson P, Rooser B *et al.* (1991) Subcutaneous sarcoma. A population-based study of 129 patients. *J Bone Joint Surg Br* 73: 662-7
32. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS *et al.* (2002) Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 20: 4472-77
33. Dickie CI, Parent AL, Griffin AM *et al.* (2009) Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 1119-24
34. Holt GE, Griffin AM, Pintilie M *et al.* (2005) Fractures following radiotherapy and limb-salvage surgery for lower extremity soft-tissue sarcomas. A comparison of high-dose and low-dose radiotherapy. *J Bone Joint Surg Am* 87: 315-9
35. Griffin, AM, Euler CI, Sharpe MB *et al.* (2007) Radiation planning comparison for superficial tissue avoidance in radiotherapy for soft tissue sarcoma of the lower extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 847-56
36. Lehnert T, Cardona S, Hinz U *et al.* (2009) Primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma: Local control and survival. *Eur J Surg Oncol* 35: 986-93
37. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE *et al.* (2007) Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 158-63

38. Le Pechoux C, Pautier P, Delannes M *et al.* (2006) [Clinical practice guidelines: 2006 update of recommendations for the radiotherapeutic management of patients with soft tissue sarcoma (sarcoma of the extremity, uterine sarcoma and retroperitoneal sarcoma)]. *Cancer Radiother* 10: 185-207
39. Sindelar WF, Kinsella TJ, Chen PW *et al.* (1993) Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas. Final results of a prospective, randomized, clinical trial. *Arch Surg* 128: 402-10
40. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (1997) Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. *Lancet* 350: 1647-54
41. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Woll PJ *et al.* (2008) The end of adjuvant chemotherapy era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma: Pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials (abstract). *J Clin Oncol* 26: 559s
42. Eilber FC; Rosen G; Eckardt J *et al.* (2001) Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 19: 3203-9
43. Lucas DR, Kshirsagar MP, Biermann JS *et al.* (2008) Histologic alterations from neoadjuvant chemotherapy in high-grade extremity soft tissue sarcoma: clinicopathological correlation. *Oncologist* 13: 451-8
44. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM (2005) Soft-Tissue Sarcomas in Adults. *N Engl J Med* 353: 701-11
45. Blanke CD, Demetri G, von Mehren M *et al.* (2008) Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 26: 620-25
46. Fleming JB, Cantor SB, Varma DG *et al.* (2001) Utility of chest computed tomography for staging in patients with T1 extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 92: 863-8
47. Judson I, Radford JA, Harris M *et al.* (2001) Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 37: 870-77
48. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB (2002) Soft tissue sarcoma. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Sixth Edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, p. 1738-1887
49. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M *et al.* (2009) *J Clin Oncol* 27: 4188-96. Epub 2009 Aug 3
50. Santoro A (1999) Advanced soft tissue sarcoma: how many more trials with anthracyclines and ifosfamide? *Ann Oncol* 10: 151-54
51. Hensley MH, Maki R, Venkatraman E *et al.* (2002) Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 12: 2824-31

52. Maki RG, Wathen JK, Patel SR *et al.* (2007) Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected] *J Clin Oncol* 25(19): 2755-63. Erratum in: *J Clin Oncol* 25(24): 3790
53. Kasper B, Scharrenbroich I, Schmitt T *et al.* (2010) Consolidation with high-dose chemotherapy and stem cell support for responding patients with metastatic soft tissue sarcomas: prospective, single-institutional phase II study. *Bone Marrow Transplant* 45: 1234-8



---

## Introduction

En plus d'être rares, les sarcomes osseux sont divisés en plusieurs types avec des conduites et des pronostics souvent très différents. Leur étude et leur compréhension demeurent difficiles. On reconnaîtra que l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing ont été des modèles d'intégration de la chimiothérapie et de la chirurgie conservatrice. Nous présenterons les généralités pour ensuite nous consacrer aux particularités thérapeutiques des tumeurs les plus fréquentes, soit l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing et le chondrosarcome.

---

## Épidémiologie et facteurs de risque

Les sarcomes osseux représentent à peine plus de 1 % de tous les cancers. Cependant ils composent environ 10 % des cancers survenant chez les moins de 18 ans. Les sarcomes de l'os peuvent survenir à tout âge mais certains types spécifiques, tels le sarcome d'Ewing, ont tendance à se manifester plutôt chez l'enfant ou l'adolescent. L'ostéosarcome est plutôt une tumeur de l'adolescent ou du jeune adulte tandis que le chondrosarcome est franchement une tumeur de l'âge adulte. Même si tous les os du squelette peuvent être atteints, certaines tumeurs auront des affinités particulières. Ainsi l'ostéosarcome se retrouvera souvent à la métaphyse du fémur ou du tibia alors que le sarcome d'Ewing se retrouvera à la diaphyse des os longs ou au bassin. Les chordomes se retrouvent exclusivement au rachis tandis que l'adamantinome se développe surtout aux dépens du cortex antérieur de la diaphyse tibiale. Le chondrosarcome à cellules claires est une tumeur très rare qui caractéristiquement se localise dans l'épiphyse d'un os long (tête fémorale ou humérale) chez l'adulte. Ces caractéristiques, en plus de l'aspect des clichés radiologiques, aident le clinicien à formuler un diagnostic présomptif.

Les symptômes les plus communs qui motivent la visite médicale sont la douleur ou la présence d'un gonflement ou d'une masse. Typiquement la douleur sera progressive. D'abord fonctionnelle, pour éventuellement persister même au repos. La description d'un traumatisme mineur préalablement à l'apparition des symptômes est un facteur confondant qui retarde parfois le diagnostic. On ne peut que recommander au clinicien d'être attentif et de ne pas hésiter à exiger des clichés radiologiques. Plus rarement (10 %), une fracture pathologique sera la première manifestation du cancer.

Entre 10 et 20 % des sarcomes osseux se présentent avec des métastases identifiables [1, 2]. Généralement elles se localisent aux poumons, parfois au squelette.

On connaît quelques facteurs de risque associés au développement d'un sarcome osseux. Par exemple le sexe masculin est plus souvent touché par l'ostéosarcome alors que le sarcome d'Ewing se rencontre peu chez les Afro-Américains. Le gène Rb, associé au rétinoblastome, est le premier gène qui fut associé à un sarcome. En effet les patients présentant un rétinoblastome bilatéral ont un risque majeur de développer ultérieurement un ostéosarcome. Les individus souffrant d'exostoses héréditaires multiples ou d'enchondromatose sont à haut risque de développer un chondrosarcome. Ce risque apparaît proportionnel à la sévérité de leur maladie. Les os irradiés, par exemple dans le cadre du traitement d'un lymphome, peuvent, après plusieurs années, être le site d'un ostéosarcome ou d'un sarcome indifférencié. La maladie de Paget est associée dans environ 1 % des cas à l'apparition d'un sarcome chez le patient âgé, le plus souvent un ostéosarcome. Des lésions bénignes, telles l'infarctus osseux ou la dysplasie fibreuse, peuvent occasionnellement être associées à des sarcomes, souvent indifférenciés.

---

## Classification

La classification actuelle des sarcomes de l'os se base sur l'aspect histologique et repose essentiellement sur la différenciation tissulaire exprimée par la tumeur (tableau I). Chaque type de sarcome peut aussi démontrer des degrés différents d'atypie cellulaire ou des subtilités propres qui rendent encore plus difficile leur interprétation. Ceci explique en partie les limites actuelles de nos connaissances pour ces tumeurs. Ainsi l'ostéosarcome se définira par la production d'ostéoïde ou de tissus osseux par les cellules tumorales ; on reconnaîtra dans les chondrosarcomes la nature chondroïde des cellules tumorales, et ainsi de suite. Pour certaines tumeurs, comme le sarcome d'Ewing, on ne reconnaît pas de différenciation cellulaire franche bien qu'on leur attribue une origine neuro-ectodermique.

Bien qu'encore limitées, nos connaissances actuelles soutiennent l'existence d'altérations plus ou moins spécifiques au niveau de gènes de la tumeur qui non seulement pourraient expliquer sa genèse mais aussi sa morphologie et son pronostic. Alors que l'on retrouve des translocations assez typiques chez le sarcome d'Ewing, on ne retrouve pas de telles anomalies dans l'ostéosarcome. On peut entrevoir dans un avenir rapproché que les anomalies génomiques seront la base d'une nouvelle classification des sarcomes et que les traitements seront dirigés vers ces cibles spécifiques.

Bien que les études anatomopathologiques soient à la base du diagnostic, il n'en demeure pas moins essentiel de toujours corrélér l'histologie avec les données cliniques (histoire, âge, localisation, et aspect radiologique) afin d'éviter des erreurs malencontreuses. De plus, la recherche d'anomalies génétiques spécifiques renforcera la présomption diagnostique.

**Tableau I** – Classification des sarcomes de l'os selon l'Organisation mondiale de la santé.**Sarcomes ostéogéniques**

Ostéosarcome intra-médullaire de bas grade  
 Ostéosarcome parostéal ou juxta-cortical  
 Ostéosarcome conventionnel (incl. télangiectasique et petites cellules)  
 Ostéosarcome périosté de haut grade  
 Ostéosarcome secondaire

**Sarcomes chondroïdes**

Chondrosarcomes  
 Chondrosarcomes dédifférenciés  
 Chondrosarcome mésenchymateux  
 Chondrosarcome à cellules claires

**Sarcomes fibroblastiques**

Fibrosarcome

**Sarcomes fibrohistiocytaïres**

Histiocytome fibreux malin

**Sarcomes musculaires lisses**

Leiomyosarcome

**Sarcomes vasculaires**

Hémangioendothéliome épithélioïde  
 Angiosarcome

**Sarcome notochordal**

Chordome

**Sarcomes d'autres origines**

Sarcome d'Ewing / PNET  
 Tumeur à cellules géantes maligne  
 Adamantinome  
 Liposarcome

---

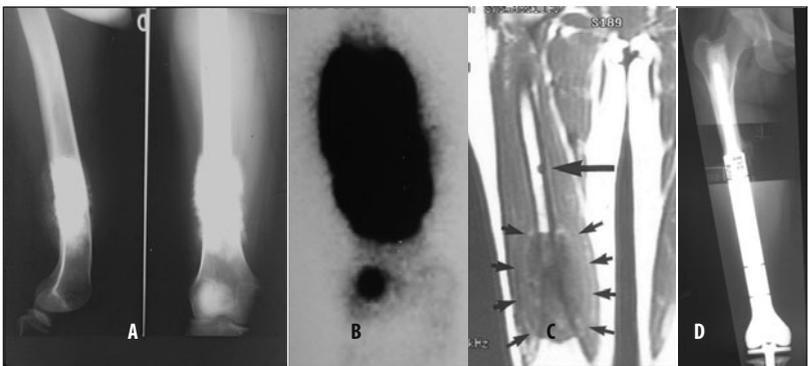
**Évaluation**

L'évaluation d'un patient soupçonné de sarcome ou de tout autre tumeur osseuse s'effectue selon des étapes bien définies : le questionnaire et l'examen physique initiaux, les clichés simples, le bilan radiologique localisé, la biopsie, le bilan métastatique et finalement l'établissement d'un plan de traitement. Outre les antécédents médicaux et chirurgicaux et les habitudes de vie, le questionnaire recherchera la durée des symptômes, leur sévérité, les facteurs aggravants ou atténuants. Il faut toujours prendre le temps de rechercher des douleurs ou des symptômes qui pourraient être localisés ailleurs qu'au site principal. L'examen physique recherchera la présence de gonflement ou de masse, d'atrophie musculaire ou de déformation au niveau de la région affectée. On recherchera une atteinte de la mobilité des articulations adjacentes ou la présence d'épanchement intra-articu-

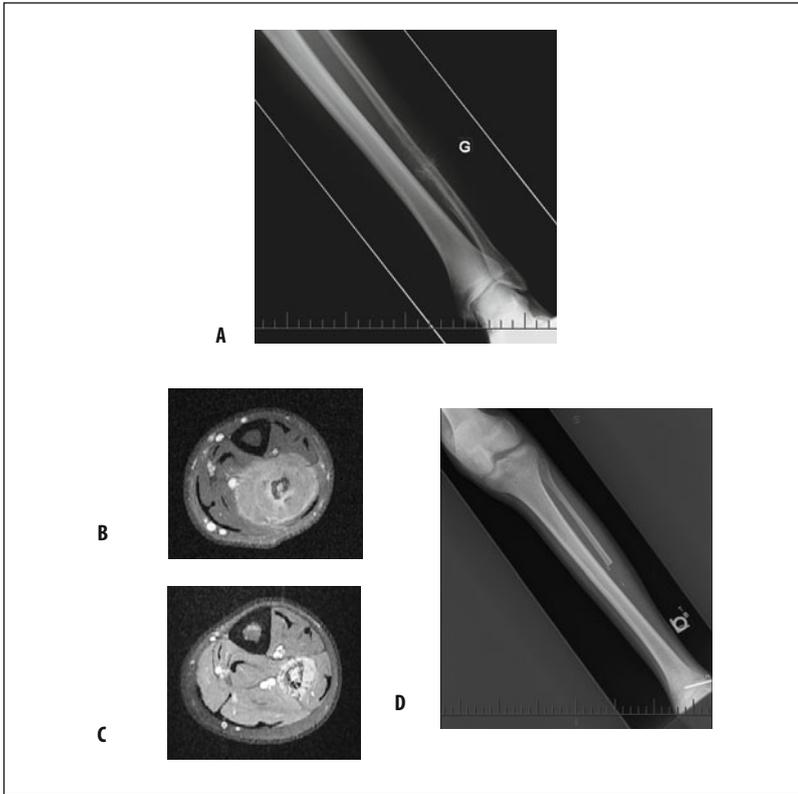
laire. On évaluera les forces musculaires et le statut neurovasculaire. Finalement les aires ganglionnaires régionales seront palpées à la recherche de possibles adénopathies.

Les radiographies simples sont importantes non seulement pour démontrer la présence d'une tumeur de l'os mais aussi parce que la plupart des sarcomes ont un aspect caractéristique permettant d'établir précocement un diagnostic présomptif. On notera tout d'abord la localisation de la tumeur. Est-elle située au niveau de la diaphyse, de la métaphyse ou de l'épiphyse ? Est-elle excentrique ou centro-médullaire ? S'agit-il d'un os long ou plat ? Quel type de tissu (matrice) compose la tumeur ? Est-ce un tissu d'allure ostéoblastique, chondroïde, fibreux ou liquidien ? Les contours de la tumeur sont-ils nettement définis ou flous ? Les cortex osseux sont-ils intacts, déformés, amincis ou détruits ? Existe-t-il une réaction périostée ? Si oui, de quelle nature est-elle ? Y a-t-il une masse dans les tissus mous ? Tous ces éléments sont très importants pour établir un diagnostic provisoire et avoir une idée de l'extension locale de la tumeur. Le bilan radiologique se complétera par les examens de tomodensitométrie et de résonance magnétique (RMN) qui permettront une visualisation précise de l'extension de la tumeur à l'intérieur et à l'extérieur de l'os ainsi que de ses relations anatomiques avec les structures neurovasculaires et organes avoisinants (fig. 1 et 2). Ces examens précèdent généralement toute biopsie afin de choisir le trajet le plus approprié et de ne pas ajouter de distorsion aux images radiologiques.

La biopsie d'une tumeur osseuse soupçonnée de malignité primitive devrait être faite en milieu spécialisé par le chirurgien qui se chargera du traitement définitif ou à tout le moins en consultation avec lui. Une biopsie mal placée ou mal exécutée peut compromettre la possibilité de pratiquer une chirurgie conservatrice ou même influencer négativement sur le pronostic vital du patient [3]. Les principes chirurgicaux reconnus pour l'exécution d'une biopsie incluent : une courte incision longitudinale qui est pratiquée de façon à pouvoir être largement réséquée en bloc avec le spécimen tumoral lors de la chirurgie définitive, l'approche est directe et transmusculaire, sans sous-minage des tissus et limitant l'action des écarteurs, n'exposant pas les vaisseaux ou les nerfs majeurs ou l'articulation. La



**Fig. 1** – A. Ostéosarcome de la diaphyse distale du fémur chez un jeune de 18 ans. B. Scintigraphie osseuse montrant une lésion satellite au condyle fémoral externe. C. RMN du fémur en vue coronale de séquence T1 démontrant un ostéosarcome du fémur distal droit (courtes flèches). Proximatement une lésion satellite est identifiée (grosse flèche). D. Cliché simple en AP montrant le remplacement par un implant massif.



**Fig. 2** – Sarcome d'Ewing chez un adolescent de 15 ans. A. Lésion lytique diaphysaire mal définie avec réaction périostée maligne. B. Coupe axiale en T2 avec contraste avant la chimiothérapie. C. Vue axiale en T2 avec contraste suivant la chimiothérapie néoadjuvante. Remarquer la diminution de volume de la masse des tissus mous. D. Cliché simple suivant la résection subtotal de la péronée distale. Une vis assure une arthrodeuse de la malléole externe au tibia.

collecte du tissu se fera préférentiellement dans la masse des parties molles, s'il y en a une, afin d'éviter d'affaiblir l'os en pratiquant une fenêtre corticale. Un examen extemporané anatomopathologique est toujours effectué pour assurer la qualité diagnostique du tissu prélevé et confirmer que la quantité sera adéquate pour finaliser les études d'immunohistochimie et de génétique moléculaire. L'hémostase se doit d'être minutieuse et l'utilisation d'un drain, sorti tout près et dans le prolongement de l'incision, est recommandable. En observant les mêmes principes, une biopsie à l'aiguille ou au mini-trocart (Tru-Cut) est de plus en plus employée et assure souvent les mêmes résultats tout en simplifiant le geste biopsique. Suivant cette option, le guidage radiologique est souvent nécessaire et la biopsie ne se fera qu'après discussion entre le chirurgien et le radiologue interventionniste de la voie d'abord à respecter.

L'examen histologique s'avère un élément crucial de la prise en charge du malade. En effet l'approche thérapeutique est totalement basée sur l'interprétation histopathologique. Compte tenu de la rareté des sarcomes et de leur difficulté diagnostique, il est crucial que l'anatomopathologiste ait non seulement un inté-

rêt et une expérience avec ces tumeurs mais qu'il soit au fait des éléments cliniques et radiologiques afin de pouvoir les corroborer avec son examen. Outre les colorations de base, l'apport de l'immunohistochimie et de la génétique moléculaire s'avère très souvent utile ou sinon indispensable à la réalisation d'un diagnostic ferme.

Lorsque le diagnostic de sarcome osseux est suspecté ou posé, il convient de compléter l'évaluation par un bilan biologique et systémique. Le premier consiste en des prélèvements sanguins pour obtenir les valeurs de la formule sanguine complète, la vitesse de sédimentation et la valeur de la protéine C-réactive (possibilité d'infection). On obtiendra aussi les taux sériques de la phosphatase alcaline (pronostique dans l'ostéosarcome) et de la déshydrogénase lactique (pronostique dans le sarcome d'Ewing). La calcémie et la phosphatémie sont aussi recherchées. Les métastases provenant de sarcomes osseux se localisent le plus souvent aux poumons et mais aussi fréquemment au squelette. La voie lymphatique n'est que très rarement impliquée. Les *skip lesions* représentent des métastases régionales dans la cavité médullaire de l'os malade à distance de la tumeur primitive (fig. 1b et c). La recherche de métastases s'effectue donc en tenant compte de ces modes de dissémination. La tomographie axiale des poumons demeure l'examen de choix pour la détection des métastases pulmonaires. La scintigraphie osseuse utilisant le technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) permet de vérifier tout le squelette osseux (fig. 1b). L'avènement récent de la tomographie par émission de positrons laissait présager une plus grande précision dans la détection précoce des métastases de sarcomes. Bien que l'expérience soit encore récente, cet examen semble peu ajouter aux tests disponibles [4]. La biopsie de moelle est pratiquée dans les cas de sarcome d'Ewing afin de démasquer une infiltration métastatique par ailleurs occulte.

---

## Stades tumoraux

La stadification permettra de regrouper des tumeurs présentant des caractéristiques similaires afin de les étudier, de préciser leur pronostic et de choisir leur traitement. La classification la plus utilisée en chirurgie et endossée par les sociétés américaine (MSTS) et européenne (EMSOS) de tumeurs musculo-squelettiques est celle proposée par Enneking [5]. Cette classification repose sur le degré de différenciation des cellules tumorales, sur la présence ou non d'une extension du sarcome dans les parties molles et sur la présence ou non de métastases (tableau II). L'Union internationale contre le cancer propose aussi une classification TNM des sarcomes osseux [6] (tableau III).

---

## Principes thérapeutiques

Historiquement, plusieurs sarcomes de l'os étaient notoires pour leur faible survie malgré l'absence de métastases au moment du diagnostic. Suite à l'amputation, alors l'unique traitement disponible, la survie à cinq ans était de 20 % pour

**Tableau II** – Stadification des sarcomes osseux selon Enneking (MSTS, EMSOS) [5].

| Stade | Grade histologique | Compartmentalisation | Ganglions   | Métastases à distance |
|-------|--------------------|----------------------|-------------|-----------------------|
| IA    | bas                | intra-osseuse        | –           | –                     |
| IB    | bas                | extra-osseuse        | –           | –                     |
| IIA   | élevé              | intra-osseuse        | –           | –                     |
| IIB   | élevé              | extra-osseuse        | –           | –                     |
| IIIa  | peu importe        | peu importe          | +           | –                     |
| IIIb  | peu importe        | peu importe          | peu importe | +                     |

**Tableau III** – Stadification TNM des sarcomes osseux (UICC, 7<sup>e</sup> édition 2009) [4].

| Stade | Grade histologique | Compartmentalisation | Ganglions   | Métastases à distance |
|-------|--------------------|----------------------|-------------|-----------------------|
| Ia    | T1                 | Bas                  | N0          | M0                    |
| Ib    | T2                 | Bas                  | N0          | M0                    |
| IIa   | T1                 | Haut                 | N0          | M0                    |
| IIb   | T2                 | Haut                 | N0          | M0                    |
| III   | T3                 | peu importe          | N0          | M0                    |
| IVa   | peu importe        | peu importe          | peu importe | M1a                   |
| IVb   | peu importe        | peu importe          | N1          | M0                    |
|       | peu importe        | peu importe          | peu importe | M1b                   |

*T1 = tumeur ≤ 8 cm, T2 = tumeur > 8 cm, T3 = multiple sites de tumeur dans le même os. N0 = pas de métastase aux ganglions régionaux, N1 = présence de métastases aux ganglions régionaux. M0 = pas de métastases à distance, M1a = métastases pulmonaires, M1b = présence de métastases autres que pulmonaires.*

l'ostéosarcome et de 5 % pour le sarcome d'Ewing. Cela démontre que la plupart de ces sarcomes sont métastatiques au moment de leur découverte même si le bilan s'avère négatif. Face à de tels pronostics, l'option de la chimiothérapie fut proposée par Jaffe et Rosen [7, 8]. D'abord introduite après la chirurgie, elle s'est montrée efficace à améliorer la survie. La popularité croissante de la chirurgie conservatrice, qui nécessitait la fabrication sur mesure d'implants massifs et donc retardait la chirurgie, a conduit les cliniciens à combler ce délai avec une chimiothérapie préopératoire plutôt que de laisser croître la tumeur [7]. Ces traitements néoadjuvants étaient ensuite poursuivis après la chirurgie. Cette approche s'est révélée avantageuse pour plusieurs raisons. On traitait précocement non seulement la maladie locale mais aussi les métastases indétectables. De plus, dans la plupart des cas, non seulement la progression tumorale est stoppée mais on verra une régression importante de la taille de la tumeur et de l'œdème péri-tumoral (fig. 2b et c). Cela facilite d'autant la résection chirurgicale. L'administration préopératoire de la chimiothérapie permet aussi d'étudier son efficacité en évaluant le degré de nécrose tumorale sur le spécimen réséqué. Finalement, s'il advenait une complication chirurgicale qui retarderait ou contre-indiquerait la reprise de la chimiothérapie, un minimum de cures aura été administré. Dans les sarcomes osseux reconnus chimiosensibles (ostéosarcome, sarcome d'Ewing, histiocytome

fibreux malin, etc.), on débutera habituellement le traitement par la chimiothérapie dès réception de la confirmation histologique et des résultats du bilan systémique. Certains ont tenté d'évaluer précocement la réponse tumorale à la chimiothérapie préopératoire en vue de modifier cette dernière avant l'intervention chirurgicale si la réponse était mauvaise. L'angiographie, la RMN dynamique, la tomographie par émission de positrons (PET) ont toutes été utilisées avec plus ou moins de succès.

Malgré l'apport majeur de la chimiothérapie, la chirurgie demeure obligatoire pour la majorité des sarcomes osseux. Après avoir complété les cycles de chimiothérapie préopératoire, de nouveaux examens radiologiques sont faits dans les jours qui précèdent l'intervention chirurgicale. On répétera à tout le moins une RMN afin de planifier la résection en fonction de l'évolution de la tumeur. La recherche de métastases est aussi répétée afin de s'assurer de la non-progression du cancer. L'apparition de métastases ou la progression locale suivant la chimiothérapie signe évidemment un très mauvais pronostic qui peut modifier le plan chirurgical. La chirurgie s'exécute dès que le malade sort de sa période neutropénique. On considère qu'on peut opérer si le décompte leucocytaire est supérieur à  $1\ 500/\text{mm}^3$  et que celui des neutrophiles est supérieur à  $500/\text{mm}^3$ .

L'amputation n'améliore pas la survie des patients comparée à la chirurgie conservatrice [9] mais demeure indiquée dans environ 5 à 10 % des cas où une marge saine s'avère autrement impossible. La survenue d'une fracture pathologique n'exclut pas d'emblée la chirurgie conservatrice. Le risque d'une récurrence locale après une chirurgie conservatrice est de moins de 10 %. Il est moindre, mais pas nul, pour les cas d'amputation.

La résection de la tumeur vise une résection en marge saine (R0) et avec une marge de tissus sains significative entre la tumeur et le plan de résection. Il est parfois nécessaire d'exécuter une résection extra-articulaire, c'est-à-dire incluant la totalité d'une articulation en bloc, dans les cas où celle-ci est envahie par la tumeur. On vise généralement une distance de 2 cm. Dans certains cas, où la réponse tumorale apparaît excellente, une résection avec des marges moindres sera parfois tentée dans l'optique de préserver une plaque de croissance ou une surface articulaire (fig. 2d). En présence d'un mauvais répondeur, des marges chirurgicales rapprochées augmentent de façon importante les risques de récurrence locale [10]. Le segment osseux réséqué est généralement remplacé par une endoprothèse métallique (fig. 1), une allogreffe ou un transplant osseux vascularisé (péroné) ou une encore combinaison de ces techniques (fig. 3). Certains os, par exemple le péroné ou la clavicule, sont réséqués sans reconstruction (fig. 2).

---

### Traitement de l'ostéosarcome (incluant l'histiocytome fibreux malin)

Les principes chirurgicaux ont été abordés dans la section précédente. Les premières études randomisées démontrent qu'une augmentation de la survie est obtenue par l'administration de chimiothérapie en période postopératoire. Au début, les combinaisons d'agents cytotoxiques étaient très complexes : méthotrexate à haute dose, doxorubicine, bléomycine, dactinomycine et cyclophosphamide, donnés sur une période de sept mois [11]. Un effet bénéfique du cisplatine fut également



**Fig. 3** – A. Cliché simple démontant un chondrosarcome de l'humérus proximal. L'extension intra- et extramédullaire est difficile à évaluer. B. Reconstruction coronale de la tomodensitométrie démontrant la matrice cartilagineuse et ses érosions endostées typiques. C. Coupe coronale de l'humérus en T2 démontrant une extension postérieure de la tumeur dans les tissus mous et très distalement dans le canal médullaire. D. Spécimen anatomopathologique corrélant l'imagerie médicale. E. Cliché simple suivant la reconstruction de l'humérus par allogreffe et prothèse d'épaule.

observé [12]. Une étude a comparé prospectivement les approches néoadjuvante et adjuvante. La chimiothérapie est donnée pour un total de 44 semaines, un groupe étant opéré à la semaine 0, et l'autre à la semaine 10. La chimiothérapie combinait méthotrexate à haute dose, doxorubicine, cisplatine, bléomycine, cyclophosphamide, et dactinomycine. Bien que la chimiothérapie et la chirurgie aient évolué, cette étude a permis de démontrer l'équivalence des deux séquences de traitement du

point de vue de la survie sans récurrence et du contrôle local [13]. Une information importante qu'apporte la chimiothérapie néoadjuvante est le degré de nécrose causée par le traitement. Une proportion de 90 % ou plus est un facteur de bon pronostic, avec un taux de survie à 5 ans de 70 à 80 %, contre 45 à 60 % dans les autres cas [14]. Que faire en cas d'une réponse histologique suboptimale ? Bien que certaines données suggèrent qu'un changement dans la composition de la chimiothérapie soit bénéfique, il n'y a pas de consensus à ce sujet [15, 16]. Dans le cas où une modification du traitement est souhaitée, la combinaison ifosfamide/étoposide peut être raisonnablement proposée en raison de son activité dans le contexte métastatique [16].

Par ailleurs, dans la pratique moderne, les médicaments les plus couramment utilisés sont la doxorubicine, le cisplatine et le méthotrexate à haute dose. Chez les adultes de plus de 30-35 ans, il n'est pas courant d'utiliser ce dernier, en raison d'un manque de preuve qu'il apporte un avantage supplémentaire à la combinaison des deux premiers. Un schéma de traitement habituel est de donner 2 ou 3 cures de doxorubicine/cisplatine avant l'opération [17] ; et, après celle-ci, de reprendre la chimiothérapie de manière que le patient ait reçu au total 6 cures de chimiothérapie. En revanche, chez les sujets jeunes, l'emploi du méthotrexate est recommandé, en raison de sa contribution à l'amélioration des taux de survie [18]. Enfin, excepté dans les cas de réponse histologique suboptimale, l'usage de l'ifosfamide en période péri-opératoire ne semble pas apporter d'avantage particulier. Un agent immunomodulateur, le mifamurtide, semble avoir une action synergique avec l'ifosfamide dans le contexte adjuvant selon les résultats controversés d'une étude randomisée de conception complexe [19].

En résumé, la chimiothérapie, quel que soit le temps de son administration par rapport à l'intervention chirurgicale, contribue significativement aux rémissions à long terme des ostéosarcomes localisés.

Étant donné que des survies à long terme peuvent se voir après résection de métastases pulmonaires, les patients qui ont une maladie métastatique limitée aux poumons devraient être évalués par une équipe de chirurgie thoracique. On ne sait pas si, dans ce cas, l'administration de chimiothérapie avant ou après la métastectomie améliore les chances de survie, aucun essai clinique randomisé n'ayant été publié à ce sujet. Dans les cas où le nombre et la localisation des métastases ne permettent pas leur ablation, le traitement envisagé sera plutôt à visée palliative.

Dans le cas de maladie initiale à présentation métastatique, les choix de traitement sont variés : monothérapie avec les agents cytotoxiques déjà mentionnés ci-dessus, ou bien combinaison de ceux-ci. Bien entendu, les taux de réponses sont plus élevés avec les combinaisons, au prix d'une plus grande toxicité, et sans que l'on sache si le taux plus élevé de rémissions se traduit par une meilleure survie à long terme. Pour les cas présentant une récurrence après rémission initiale, la combinaison ifosfamide/étoposide semble être bien établie [20], la plupart des patients ayant déjà reçu doxorubicine, cisplatine, et, parfois, méthotrexate. Quoi qu'il en soit, le pronostic chez le patient porteur d'une maladie métastatique demeure en général sombre. En dépit de la chimiosensibilité des ostéosarcomes, la chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe de cellules souches n'a pas donné de résultats satisfaisants et ne saurait être recommandée en dehors d'un protocole de recherche [21]. Certains travaux actuellement en cours permettront peut-être d'apporter de nouvelles armes à la guerre contre l'ostéosarcome. Mentionnons l'inhibition de voies de signalisation (m-Tor et IGF1r) et l'immunothérapie.

Qu'en est-il du rôle de la radiothérapie dans l'ostéosarcome ? Depuis l'avènement de la chimiothérapie moderne [22], peu de patients ont été traités en radiothérapie exclusive. Il n'en demeure pas moins que la radiothérapie, surtout lorsqu'elle est précédée d'une bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, a le potentiel de contrôler localement les ostéosarcomes [23]. La radiothérapie continue donc d'être indiquée dans les rares cas de lésions inaccessibles à la chirurgie et chez les patients refusant l'intervention chirurgicale [24]. Il n'existe pas de données en support d'une irradiation locale adjuvante suivant une résection complète en marges saines. Cependant, dans les lésions du rachis et du bassin, une revue rétrospective suggère un bénéfice à l'adjonction de la radiothérapie adjuvante suivant une résection incomplète [25, 26]. Il est donc raisonnable de considérer une irradiation adjuvante dans ces situations ainsi que dans tout autre scénario où le patient demeure avec une maladie microscopique (R1) ou macroscopique (R2) résiduelle malgré une chirurgie maximale [24]. L'irradiation pulmonaire adjuvante a été étudiée dans trois protocoles randomisés, soit seule, suite à une chimiothérapie d'induction ou en association avec une chimiothérapie concomitante. Bien que les résultats ne soient pas concluants, une revue de ces études suggère un bénéfice de la radiothérapie pulmonaire prophylactique. Dans l'étude 03 de l'EORTC, deux semaines de radiothérapie (20 Gy) étaient équivalentes à neuf mois de chimiothérapie à base de vincristine, méthotrexate/leucovorin, adriamycine et cyclophosphamide [27]. L'utilisation de la radiothérapie pulmonaire thérapeutique ou palliative pour les patients métastatiques est décrite de manière anecdotique. Face au manque de données démontrant un bénéfice au-delà de la chimiothérapie conventionnelle, l'utilisation routinière de la radiothérapie pulmonaire n'est plus indiquée [28]. La radiothérapie est utilisée dans la palliation des récides symptomatiques, des métastases cérébrales et des lésions osseuses. Le samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène phosphate (153Sm-EDTMP) est à l'occasion utilisé dans le traitement de maladie métastatique, réfractaire, récidivante ou, plus rarement, localement non réséquable [29, 30]. Cette forme de radiothérapie métabolique est la mieux adaptée aux lésions avec forte captation à la scintigraphie osseuse. Les traitements au 153Sm-EDTMP sont bien tolérés avec une toxicité principalement hématologique. La radiation est transmise principalement par un rayonnement bêta avec courte pénétration dans l'os (1,3 mm) alors qu'une composante photonique permet une imagerie semblable à la scintigraphie osseuse au 99mTc-MDP. En plus de la radiothérapie externe standard et de la radiothérapie métabolique, de nouvelles techniques en radiothérapie stéréotaxique sont prometteuses dans le traitement de la maladie oligométastatique.

---

### Traitement du sarcome d'Ewing

Les principes du traitement chirurgical élaborés précédemment s'appliquent aussi. La chimiothérapie améliore significativement le pronostic du sarcome de Ewing, le taux de rémission à long terme étant évalué à environ 70 % [31] quand la maladie est localisée. Précédant l'intervention chirurgicale, il est habituel de donner quatre ou six cures de chimiothérapie, espacées de 21 jours, en alternant

la combinaison IE (ifosfamide/étoposide) et la combinaison VDC (vincristine/doxorubicine/cyclophosphamide) [32]. La dactinomycine peut remplacer la doxorubicine quand on a atteint la dose limite de cette dernière. Le même schéma thérapeutique est repris jusqu'à ce que le patient ait reçu en tout 17 cures de chimiothérapie (pré- et postopératoire). Un essai clinique randomisé récent fait état de meilleurs résultats lorsque la chimiothérapie est donnée toutes les deux semaines [33], mais n'a pas encore été publié sous sa forme définitive. Il n'y a pas vraiment de chimiothérapie de deuxième ligne définie pour les Ewing. La même chimiothérapie est donnée quand la maladie développe des métastases, puisque des rémissions à long terme ont été rapportées [34]. Cependant, en cas de récurrence rapide après le traitement primaire, une résistance à la chimiothérapie peut compliquer l'approche. Un traitement expérimental, si disponible, est à privilégier dans ce cas.

Le sarcome d'Ewing est relativement radiosensible et la radiothérapie peut contrôler des lésions primaires importantes. Il n'existe aucune étude randomisée pouvant guider le choix de modalité de contrôle local. Cependant, la radiothérapie est associée à un taux de contrôle local 10-15 % inférieur à la chirurgie. Les patients traités par radiothérapie tendent à avoir des lésions plus volumineuses à des sites anatomiques défavorables, il est possible qu'une partie de la différence soit le résultat d'un biais de sélection. Il demeure qu'une partie de la différence est probablement due à la supériorité de la chirurgie et celle-ci est préférée lorsqu'une résection en marges saines est envisageable [35]. Les candidats à la radiothérapie sont ceux ayant des lésions non réséquables, réséquables avec morbidité importante ou suivant une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction (donc à haut risque de progression métastatique). Les lésions irradiées sont donc typiquement dans le crâne, le faciès, les vertèbres ou le bassin. Bien qu'une radiothérapie précoce puisse potentiellement être plus efficace, la radiothérapie de contrôle local est typiquement débutée après trois mois de chimiothérapie d'induction conjointement avec une chimiothérapie de continuation. Une dose de 55,8 Gy est prescrite en fractions quotidiennes de 1,8 Gy à un volume qui prend en compte la réponse de l'extension extra-osseuse à la chimiothérapie d'induction.

Il est généralement préférable d'éviter l'utilisation combinée de radiothérapie et de chirurgie puisque le contrôle local de la radiothérapie seule est comparable à celui d'une résection incomplète suivie de radiothérapie adjuvante. Toutefois, suite à un geste chirurgical qui laisse le patient à haut risque de récurrence, la radiothérapie adjuvante doit être considérée. Ces situations sont celles où les marges sont inadéquates ou la réponse à la chimiothérapie est sous-optimale. Une marge inadéquate est une marge de moins de 5 mm sur un plan graisseux ou musculaire, moins de 2 mm sur un fascia ou 1 cm dans l'os [36]. En plus d'annoncer un risque élevé de récurrences métastatiques, une mauvaise réponse pathologique à la chimiothérapie est prédictive d'un plus haut taux de récurrences locales. Une série a même démontré que le pourcentage de nécrose tumorale (mois de 90 % *versus* 90 % ou plus) pouvait être un facteur de risque de récurrence locale plus important que les marges chirurgicales (49 % de récurrences à cinq ans pour les mauvais réponders *versus* 14 % pour les bons réponders) [37]. L'irradiation néoadjuvante, pratique courante chez les sarcomes de l'adulte, est rarement utilisée dans la maladie d'Ewing. Elle a peut-être une place dans le traitement de lésions volumineuses et/ou marginalement réséquables.

Bien que la première étude intergroupe de sarcome d'Ewing (IESS-1) ait démontré un effet thérapeutique à l'irradiation pulmonaire prophylactique, le bénéfice n'était pas aussi important que celui de l'ajout d'adriamycine [38]. Depuis, comme dans le cas des ostéosarcomes, il n'y a pas eu d'enthousiasme pour l'intégration de la radiothérapie pulmonaire aux nouveaux régimes chimiothérapeutiques pour maladie non métastatique. Une exception est l'irradiation de l'hémithorax chez certains patients porteurs de tumeur de la paroi thoracique (tumeur d'Askin), notamment ceux ayant une contamination chirurgicale de l'espace pleural, un envahissement pleural ou un épanchement pleural. Cette pratique entreprise depuis la deuxième étude CESS 86 paraît diminuer l'occurrence de récurrences métastatiques chez ces patients [39]. Chez les patients ayant déjà des métastases pulmonaires au moment du diagnostic, l'irradiation pulmonaire a été utilisée en consolidation de réponses favorables à la chimiothérapie [28, 40] ou en intensification de réponses incomplètes [41]. Il n'existe aucune étude randomisée en appui de cette pratique. Dans une étude rétrospective de patients porteurs de métastases pulmonaires et/ou pleurales (sans autres sites métastatiques), les patients traités avec irradiation pulmonaire avaient un meilleur taux de survie sans récurrence à long terme [39]. Bien que de telles analyses rétrospectives doivent être interprétées avec prudence, l'irradiation pulmonaire continue de jouer un rôle dans le traitement du sarcome d'Ewing métastatique. Les patients présentant des métastases extra-pulmonaires sont rarement guéris mais sont quand même traités à visée curative. Bien que l'efficacité de cette pratique reste à être prouvée, il semble raisonnable d'irradier les sites métastatiques [42]. Comme une survie à long terme est possible suite à une récurrence locale, surtout quand celle-ci survient plus de deux ans après le diagnostic initial, la radiothérapie y est souvent prescrite à visée curative. Les indications seront similaires à l'utilisation dans le traitement initial avec une préférence à la résection chirurgicale de sites déjà irradiés lorsque cela est envisageable [43]. La radiothérapie peut aussi jouer un rôle important dans la palliation.

---

## Traitement du chondrosarcome

Les chondrosarcomes se définissent par la présence d'une matrice cartilagineuse maligne. Ils surviennent rarement chez les moins de 20 ans. Les chondrosarcomes peuvent être de différents types. Le plus fréquent est le chondrosarcome dit classique et qui se subdivise en trois grades, dépendant du degré de différenciation cellulaire. Le grade 1 représente une tumeur bien différenciée avec fort peu de risque de métastases. Il s'agit surtout d'une tumeur tendant à la récurrence locale si complètement excisée. C'est le type le plus fréquent. Leur survie à dix ans est estimée à 90 % et les décès sont liés soit à une récurrence locale inopérable ou à une augmentation du grade histologique de la tumeur récidivante qui conduit aux métastases. Le chondrosarcome de grade 2 est plus sérieux avec une survie de 50 % à dix ans. Enfin, la tumeur de grade 3 est rare mais très sérieuse avec une survie à cinq ans d'environ 25 %. Trois autres sous-types sont aussi reconnus. Le chondrosarcome à cellules claires est une variante rare et de bas grade qui touche typiquement la région épiphysaire des os longs chez l'adulte de 20 à 40 ans. Le chondrosarcome

mésenchymateux est aussi une variante rare où se côtoient une composante cartilagineuse de bas grade et une composante à petites cellules rondes de haut grade. Ce sarcome se voit proposer souvent une chimiothérapie pour tenter de contrer le risque métastatique. Le chondrosarcome mésenchymateux afflige aussi la population pédiatrique. La radiothérapie peut parfois être tentée pour minimiser les risques de récidives locales. Finalement, le chondrosarcome dédifférencié est une tumeur où l'on retrouve une composante de chondrosarcome de bas grade associée à une composante de sarcome indifférencié de haut grade. Ce type représente probablement le sarcome le plus agressif que l'on connaisse et il survient chez l'adulte âgé. La survie à cinq ans est d'à peine 5 %. Malgré ces chiffres désolants, l'addition de chimiothérapie n'a pas été associée à une amélioration du pronostic. La plupart des chondrosarcomes se traitent par chirurgie seulement et ce quel que soit leur grade. En effet il n'y a pas de traitements adjuvants ou néoadjuvants reconnus vraiment efficaces pour cette tumeur sauf peut-être pour le chondrosarcome mésenchymateux. Le succès thérapeutique repose donc sur une résection complète avec marges adéquates. En cas de marge positive ou de récidive inopérable, la radiothérapie pourra être utilisée.

## Références

1. Hornicek FJ (2007) Osteosarcoma of bone. In: Schwartz HS (ed) Orthopaedic knowledge update. Musculoskeletal tumors, 2nd edition, AAOS, Rosemont p. 163-74
2. Patterson FR, Basra SK (2007) In: Schwartz HS (ed) Orthopaedic knowledge update. Musculoskeletal tumors, 2nd edition, AAOS, Rosemont, p. 175-83
3. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA (1996) The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 78: 656-63
4. Charest M, Hickeyson M, Lisbona R *et al.* (2009) FDG PET-CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas - A retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1944-51
5. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) Current concepts review: the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg* 62A: 1027-30
6. (2009) Bone tumors. In: Sobin L, Gospodarowicz, Wittekind C (eds) International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Wiley-Blackwell, Oxford, p. 153
7. Jaffe N, Traggis D, Salian S *et al.* (1976) Improved outlook for Ewing's sarcoma with combination chemotherapy (Vincristine, Actinomycin D and Cyclophosphamide) and radiation therapy. *Cancer* 38: 1925-30
8. Rosen G, Marcove R, Caparros B *et al.* (1979) Primary osteogenic osteosarcoma: The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 43: 2163-77.

9. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS *et al.* (1994) Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am* 76: 649-56
10. Bacci G, Forni C, Longhi A *et al.* (2007) Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 96: 118-23
11. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J *et al.* (1987) Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 5: 21-6
12. Link MP, Goorin AM, Miser AW *et al.* (1986) The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 314: 1600-6
13. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M (2003) Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 21: 1574-80
14. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G *et al.* (2002) Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 20: 776-90
15. Winkler K, Beron G, Delling G *et al.* (1988) Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response 6: 329-37
16. Smeland S, Müller C, Alvegard TA *et al.* (2003) Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders *Eur J Cancer* 39: 488-94
17. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW *et al.* (1997) Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 350: 911-7
18. Jaffe N, Gorlick R (2008) High dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease-time for final acceptance. *J Clin Oncol* 26: 4365-68
19. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD (2008) Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival-a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 26: 633-8
20. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M *et al.* (2002) Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 20: 426-33
21. Fagioli F, Aglietta M, Tienghi A *et al.* (2002) High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study. *J Clin Oncol* 20: 2150-6
22. Cade S (1955) Osteogenic sarcoma; a study based on 133 patients. *J R Coll Surg Edinb* 1: 79-111
23. Machak GN, Tkachev SI, Solovyev YN (2003) Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc* 78: 147-55

24. Claude L, Rousmans S, Carrie C (2005) Standards and Options for the use of radiation therapy in the management of patients with osteosarcoma. Update 2004. *Bull Cancer* 92: 891-906
25. Ozaki T, Flege S, Kevric M *et al.* (2003) Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 21: 334-41
26. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U (2002) Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 94: 1069-77
27. Burgers JM, van Glabbeke M, Busson A *et al.* (1988) Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. *Cancer* 61: 1024-31
28. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J *et al.* (2002) A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol* 13: 23-30
29. Loeb DM, Garrett-Mayer E, Hobbs RF *et al.* (2009) Dose-finding study of <sup>153</sup>Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. *Cancer* 115: 2514-22
30. Mahajan A, Woo SY, Kornguth DG *et al.* (2008) Multimodality treatment of osteosarcoma: radiation in a high-risk cohort. *Pediatr Blood Cancer* 50: 976-82
31. Obata H, Ueda T, Kawai A *et al.* (2007) Clinical outcome of patients with Ewing sarcoma family of tumors of bone in Japan: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group cooperative study. *Cancer* 109: 767-75
32. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ *et al.* (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348: 694-701
33. Womer, RB, West, DC *et al.* (2008) Randomized comparison of every-two-week v. every-three-week chemotherapy in Ewing sarcoma family tumors (ESFT) (abstract). *J Clin Oncol* 26: 554s
34. Sandoval C, Meyer WH, Parham DM *et al.* (1996) Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing sarcoma; the St.Jude Children's Research Hospital experience, 1962 to 1992. *Med Pediatr Oncol* 26: 180-5
35. Bacci G, Ferrari S, Longhi A *et al.* (2003) Local and systemic control in Ewing's sarcoma of the femur treated with chemotherapy, and locally by radiotherapy and/or surgery. *J Bone Joint Surg Br* 85: 107-14
36. Donaldson SS (2004) Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer* 42: 471-76
37. Lin PP, Jaffe N, Herzog CE *et al.* (2007) Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer* 109: 603-11
38. Nesbit ME Jr., Gehan EA, Burgert EO Jr *et al.* (1990) Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 8: 1664-74
39. Schuck A, Ahrens S, Konarzewska A *et al.* (2002) Hemithorax irradiation for Ewing tumors of the chest wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 830-38

40. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW *et al.* (1998) Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 16: 3044-52
41. Spunt SL, McCarville MB, Kun LE *et al.* (2001) Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 23: 93-98
42. Koontz BF, Clough RW, Halperin EC (2006) Palliative radiation therapy for metastatic Ewing sarcoma. *Cancer* 106: 1790-93
43. Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE *et al.* (2002) Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. *Cancer* 94: 561-69



**Partie XI**  
-  
**Tumeurs de la thyroïde**



---

## Introduction

Classiquement de bon pronostic, les cancers thyroïdiens présentent des aspects cliniques et évolutifs variés selon leur origine histologique.

Ils peuvent survenir à tout âge avec deux pics de fréquence, l'un entre 45 et 50 ans et l'autre entre 65 et 70 ans. Ils représentent entre l'âge de 15 et 24 ans jusqu'à 10 % de l'ensemble des cancers [1]. Ils surviennent plus fréquemment chez la femme comme l'ensemble de la pathologie thyroïdienne mais la mortalité est plus élevée chez l'homme, probablement du fait d'un âge plus élevé lors de la survenue de la maladie [2].

L'incidence du cancer thyroïdien dans le monde est estimée à 3,9/100 000 hommes et 12,3/100 000 femmes avec des variations importantes selon les zones géographiques. L'incidence a été en augmentation marquée depuis 20 ans et paraît actuellement stabilisée [3]. L'apparente augmentation de l'incidence ces dernières années doit être interprétée en fonction d'un dépistage amélioré et de l'amélioration des techniques d'anatomopathologie identifiant mieux les microcarcinomes occultes sur les pièces de thyroïdectomie pour goitre [4]. Parallèlement à cette apparente augmentation d'incidence de 310 % entre 1950 et 2004, la mortalité due au cancer thyroïdien est en régression de 44 % [5].

Le seul facteur favorisant individualisé est l'exposition aux radiations. Ce facteur ne concerne que les cancers différenciés et le corps thyroïde de l'enfant. L'iode radioactif possède les mêmes effets que la radiothérapie externe comme l'a montré, en Europe de l'Est, l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl en 1986. L'effet carcinogène débute pour des doses très faibles d'irradiation, la survenue du cancer survient cinq ans après celle-ci mais peut être beaucoup plus tardive. Ces cancers radio-induits, habituellement papillaires, présentent des variantes anatomocliniques plus agressives avec un taux élevé de récidence [6] sans cependant qu'un pronostic plus péjoratif soit démontré [7].

---

## Formes anatomocliniques

Les cancers thyroïdiens se développent aux dépens des cellules folliculaires dans plus de 90 % des cas, des cellules C dans 4 à 7 % (cancers médullaires). Exceptionnellement, la thyroïde peut être le siège de métastases d'autres cancers :

rénal par voie hématogène, bronchique et mammaire par diffusion lymphangitique. Le lymphome avec atteinte isolée du corps thyroïde correspond à moins de 1 % des cas.

### Les cancers différenciés

On distingue les cancers papillaires, purs ou à différenciation vésiculaire (90-95 %) des cancers vésiculaires (ou folliculaires) (5-10 %). Les cancers papillaires sont définis histologiquement par la formation de papilles mais le diagnostic en cytologie repose sur les anomalies nucléaires : gros noyaux pâles, incisurés. Ces cancers sont lymphophytes avec un premier relais au voisinage de la thyroïde, dans le compartiment central du cou (fig. 1) puis vers les chaînes latérales, jugulo-carotidiennes et spinales. L'atteinte ganglionnaire lors du diagnostic est estimée entre 20 et 50 %, souvent sous forme de micrométastases non décelables en préopératoire et indépendant de la taille de la tumeur thyroïdienne [8-9].

L'évolution métastatique est rare et se fait électivement vers les poumons (micronodules) et les os (métastases ostéolytiques).

Ces cancers sont volontiers multifocaux et peuvent présenter des variantes cytologiques (*Tall Cell*) ou histologiques (cancers trabéculaires, cancers sclérosants diffus) d'agressivité plus marquée.

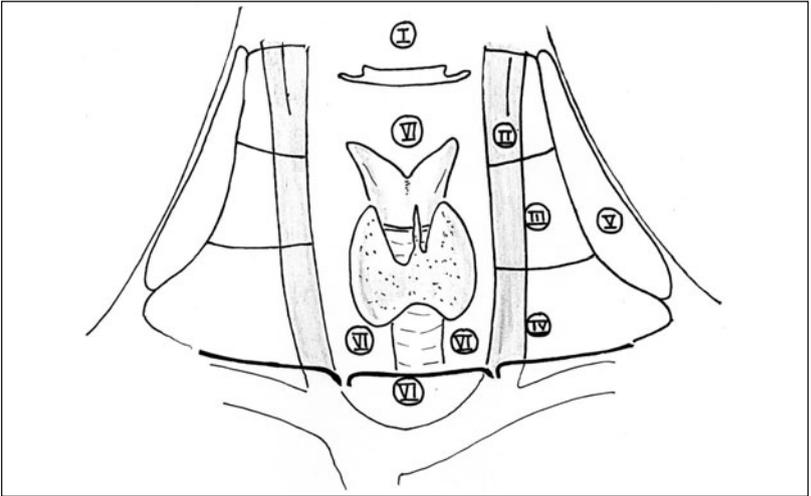


Fig. 1 – Compartiment central : VI ; compartiment latéral : II, III, IV, V.

### Cas particulier des microcancers

Les microcancers sont définis comme des tumeurs de moins de 10 mm de grand diamètre. Ils représentent 36 % de l'ensemble des cancers papillaires [3]. Lorsqu'ils sont de très petite taille (moins de 5 mm), ils sont souvent non encapsulés sans que cette constatation représente un élément péjoratif. Leur pronostic est excellent et le risque de métastase à distance et de décès lié au cancer est de moins de 1 %

[11]. Ces cancers sont en règle des découvertes anatomopathologiques sur des pièces opératoires de thyroïdectomie pour goitre. Leur meilleure reconnaissance explique au moins en partie l'augmentation de l'incidence du cancer thyroïdien.

### **Les cancers vésiculaires**

Ils présentent une invasion capsulaire et/ou vasculaire qui permet d'affirmer la malignité et de les opposer aux adénomes vésiculaires.

On distingue les cancers à invasion minime, d'excellent pronostic, des cancers à invasion massive, détruisant largement la capsule tumorale ou envahissant de façon très marquée les vaisseaux, à risque élevé de récurrence.

L'atteinte ganglionnaire est beaucoup plus rare, de l'ordre de 5 % [10]. L'évolution est plus volontiers métastatique et concerne essentiellement les poumons et les os.

Ils présentent également des variantes cytologiques et histologiques de pronostic péjoratif – cancers à cellules de Hurtle (ou oxyphiles ou oncocytes), insulaires (ou peu différenciés). Alors que les cancers différenciés fixent l'iode, ce qui permet de compléter l'indication chirurgicale par une radiothérapie métabolique à l' $I^{131}$ , ces variantes perdent la faculté de fixer l'iode réduisant d'autant les possibilités thérapeutiques.

Les cancers différenciés sont hormono-dépendants et le blocage de la TSH par l'administration d'hormones thyroïdiennes (lévothyroxine) constitue le 3<sup>e</sup> volet du traitement après la chirurgie et la radiothérapie métabolique.

### **Les cancers anaplasiques (ou indifférenciés)**

Ils se développent dans plus de 90 % des cas après 50 ans, en moyenne 65 ans. Ils sont de très mauvais pronostic avec une mortalité à trois ans de près de 100 %. Ces cancers se développent sur des tumeurs différenciées dont des foyers résiduels sont fréquemment retrouvés par l'examen anatomopathologique. Ils succèdent à des mutations au sein de la tumeur originale (perte de la protéine p53). Il existe habituellement lors du diagnostic une invasion locorégionale marquée avec atteinte ganglionnaire et des métastases à distance sont retrouvées dans 10 à 50 % des cas [12].

Le diagnostic cytologique peut être difficile à obtenir entre ce cancer et le cancer médullaire ou le lymphome nécessitant, dans ce dernier cas, une biopsie chirurgicale pour étude histologique et immuno-marquage.

### **Le cancer médullaire**

Développé aux dépens des cellules C, il fut longtemps confondu avec le cancer anaplasique dont il constituait une variante moins agressive. Évoqué en histologie conventionnelle (stroma amyloïde), il est affirmé sur la positivité des immuno-marquages (anti-calcitonine, anti-ACE). Du fait de la localisation des cellules C situées à la jonction des tiers supérieur et moyen des lobes thyroïdiens, c'est tou-

jours dans cette région qu'il apparaît. Il est très lymphophile atteignant les ganglions du compartiment central puis du compartiment latéral du cou mais l'extension ganglionnaire peut sauter le premier relais dans 10 % des cas du fait de la situation anatomique de la tumeur.

On oppose les cancers sporadiques représentant 65 % des cas aux cancers familiaux, génétiquement déterminés, dans 35 % des cas. Le cancer sporadique est unifocal, sans hyperplasie des cellules C. Le cancer familial est multifocal, bilatéral et associé à des foyers d'hyperplasie des cellules C. Le cancer résulte de l'évolution des cellules C vers l'hyperplasie puis le micro-cancer et enfin le cancer invasif. Le cancer familial est la conséquence de la mutation du proto-oncogène RET intéressant pour les NEM 2A et les cancers familiaux, les exons 10, 11 et 13, tandis que les NEM 2B correspondent aux exons 14 et 16. La mutation est autosomique dominante et les sujets porteurs développeront un cancer à un âge variable selon l'agressivité de la mutation, faisant proposer une thyroïdectomie prophylactique chez les sujets porteurs. Les NEM 2B sont exceptionnelles et les sujets développent le cancer très précocement, au cours de la première année de la vie.

Ces cancers expriment de la calcitonine qui est dosée à l'état basal et après stimulation par la pentagastrine en cas de dosage basal « limite ».

Une réponse positive après stimulation par la pentagastrine est pathognomonique du cancer médullaire, alors qu'une élévation modérée du taux de calcitonine basale n'est pas spécifique. Malheureusement, ce test très utile dans les cas d'hypercalcitoninémie n'est actuellement plus disponible. La calcitonine, véritable marqueur biologique du cancer médullaire, est essentielle au diagnostic mais également pour la surveillance des patients opérés. D'autres peptides peuvent être plus rarement sécrétés par la tumeur, principalement l'ACE (*angiotensin converting enzyme*) dont l'élévation représente un élément pronostique péjoratif. Le pronostic est lié au stade tumoral lors du traitement.

En cas de non-guérison biologique après chirurgie (persistance d'une hypercalcitoninémie), la survie à 5 et 10 ans est respectivement de 90 et 86 % [13].

---

## Stadification des cancers et facteurs pronostiques des cancers différenciés

Le tableau I illustre la classification TNM des cancers thyroïdiens.

De nombreux travaux [14-17] ont cherché à préciser les facteurs pronostiques des cancers différenciés, essentiellement les cancers papillaires, afin d'individualiser des groupes à faible risque et à haut risque afin de définir le traitement et les modalités de surveillance.

Ces facteurs sont représentés par l'âge, le sexe des patients, le stade évolutif de la tumeur, la possibilité ou non d'en réaliser une exérèse complète.

Les classifications EORTC, AMES et AGES retrouvent une mortalité à 20 ans de 1 % pour les malades classés à « faible risque », contre plus de 30 % pour les malades classés à « haut risque ».

La classification MACIS définit quatre groupes de patients avec une survie à 20 ans passant respectivement de 99 % à 89, 56 et 24 %.

L'âge inférieur à 45 ans est un élément favorable constamment retrouvé.

**Tableau I** – Classification TNM.

|      |                                                                                                                                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1   | Tumeur < 2 cm, limitée à la thyroïde                                                                                                                                                             |
| T2   | Tumeur 2-4 cm, limitée à la thyroïde                                                                                                                                                             |
| T3   | Tumeur > 4 cm, limitée à la thyroïde<br>Extension ou extrathyroïdienne minime                                                                                                                    |
| T4 a | Tumeur extracapsulaire thyroïdienne envahissant : tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent                                                                                   |
| T4 b | Tumeur envahissant le fascia prévertébral, carotide, vaisseaux médiastinaux<br>Tous les cancers anaplasiques sont considérés comme T4 (T4 a : chirurgicalement résecable, T4 b : non résecable). |
| Nx   | Pas d'information sur les ganglions (moins de 6 sur la pièce)                                                                                                                                    |
| N1   | Métastase régionale                                                                                                                                                                              |
| N1 a | Compartiment central                                                                                                                                                                             |
| N1 b | Compartiment latéral (uni-, bi-, controlatéral) ou médiastin supérieur                                                                                                                           |

La réalisation d'une résection chirurgicale complète ou non est mise en exergue dans la classification MACIS. La classification de l'AJCC associant la classification TNM et l'âge considère que quel que soit le T et le N, les sujets jeunes, âgés de moins de 45 ans, sont de stade I si M0 et de stade II si M1, les stades III et IV ne correspondent qu'à des patients âgés de plus de 45 ans (tableau II).

**Tableau II** – Cancers différenciés. Stadification, AJCC 2002.

|           | < 45 ans    | > 45 ans                                                   |
|-----------|-------------|------------------------------------------------------------|
| Stade I   | ⅴ T ⅴ N M0  | T1 N0 M0                                                   |
| Stade II  | ⅴ T. ⅴ N M1 | T2 N0 M0                                                   |
| Stade III | T3 N0 M0    | T1-3 N1 a M0                                               |
| Stade IV  |             |                                                            |
| IV A      |             | T4 a N0 M0<br>T4 a N1 a M0<br>T1-3 N1 b M0<br>T4 a N1 b M0 |
| IV B      |             | T4 b ⅴ N M0                                                |
| IV C      |             | ⅴ T ⅴ N M1                                                 |

(D'après the AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition (2002). Springer Verlag, New-York)

L'application de la biologie moléculaire à l'étude des cancers différenciés a permis de retrouver la mutation BRAF comme la plus fréquente des altérateurs génétiques dans ce type de cancer : 40 à 50 % pour les papillaires, beaucoup plus rare, de l'ordre de 1 % pour les vésiculaires [18-19]. Cette mutation est associée à un phénotype agressif de la tumeur et à un risque élevé de récurrence [18].

Le réarrangement du gène *RET* dans les cancers papillaires, à la différence du *CMT* où il existe une mutation, est plus anciennement connu, retrouvé dans 20 % des cas mais sans valeur pronostique précise [20].

## Diagnostic et évaluation préthérapeutique des cancers différenciés

Actuellement, la moitié des cancers thyroïdiens correspondent à la découverte d'un nodule thyroïdien lors d'un examen clinique systématique ou d'une échographie (écho doppler carotidien) de la région cervicale sans signe d'appel clinique. Les autres cas correspondent à l'évaluation d'un nodule thyroïdien habituellement sans caractère clinique particulier.

La constatation d'un nodule due à la palpation est un élément évocateur de malignité, surtout dans le cas de petits nodules de consistance pierreuse chez le jeune qui correspondent en règle à des cancers papillaires. La présence d'adénopathies cervicales chroniques est également un signe d'appel classique habituellement solide, présentant des caractéristiques communes avec le nodule thyroïdien, la nature liquidienne, kystique en échographie d'une adénopathie jugulo-carotidienne est un signe évocateur de métastase d'un carcinome papillaire.

L'élément essentiel du diagnostic préopératoire est la cytoponction. Sa réalisation guidée par l'échographie en améliore les résultats en permettant le choix de la zone ponctionnée (solide *versus* liquide). Si le diagnostic cytologique est aisé, pour les formes agressives et les cancers papillaires purs, il est plus difficile pour les formes vésiculaires ou les cancers papillaires à différenciation vésiculaire prédominante. La présence d'atypies cellulaires, essentiellement nucléaires, est un élément fondamental amenant à l'indication opératoire devant une cytologie suspecte.

L'échographie retrouve un nodule hypoéchogène avec des microcalcifications, volontiers hypervasculaire au doppler. Ces données de l'imagerie n'ont cependant pas de caractère spécifique. Outre la thyroïde, l'échographie cervicale permet d'explorer les aires ganglionnaires et d'évaluer sur des critères morphologiques (ganglions de plus de 15 mm de grand axe, sphérique, perte du hile) leur atteinte néoplasique en cas d'envahissement massif. L'échographie guidera également la ponction pour contrôle cytologique des adénopathies suspectes.

Il n'y a pas d'autre indication d'imagerie préopératoire de principe [21]. La scintigraphie à l'iode ou au technétium est sans intérêt. Tous les nodules thyroïdiens sont froids ou hypofixants chez un patient en euthyroïdie, ce qui est la règle dans le cas des cancers thyroïdiens.

Ce n'est qu'en cas de TSH effondrée que la scintigraphie est indiquée à la recherche d'un adénome toxique ou éteint.

En dehors de signes cliniques traduisant un envahissement tumoral locorégional massif, il n'y a pas d'indication pour un scanner, l'injection iodée pouvant retarder la prise en charge optimale. L'IRM est indiquée en cas de suspicion d'atteinte des gros troncs vasculaires.

La biologie se résume en pratique à un dosage de TSH et de calcitonine afin d'éliminer un carcinome médullaire pouvant nécessiter une prise en charge chirurgicale plus agressive. Le dosage de thyroglobuline (TG) n'a pas d'intérêt diag-

nostique, toute pathologie thyroïdienne entraînant de façon non spécifique une élévation de son taux sérique. Elle prendra toute sa valeur pour la surveillance du cancer opéré.

Le contrôle laryngoscopique préopératoire est indiqué devant une dysphonie même minime à la recherche d'une paralysie récurrentielle par extension locale.

---

## Traitement du cancer thyroïdien différencié [21-23]

Le traitement du cancer thyroïdien différencié associe à une exérèse chirurgicale, clé de voûte de la thérapeutique, un traitement isotopique et un traitement hormonal.

### La chirurgie

Devant un nodule thyroïdien, isolé et suspect en cytologie, une lobo-isthmectomie avec contrôle anatomopathologique extemporané est indiquée.

Cependant pour des raisons techniques (faible nombre de coupes, artefacts cellulaires provoqués par la congélation), cet examen ne permet pas d'obtenir de diagnostic précis dans au moins 25 % des cas.

Une réintervention après obtention du diagnostic de cancer par l'examen anatomopathologique définitif peut être indiquée pour totaliser la thyroïdectomie et le patient devra avoir été informé de cette éventualité.

La découverte sur une pièce de lobo-isthmectomie d'un microcarcinome unique, sans anomalie dans le lobe controlatéral, ne constitue pas d'indication à réintervenir. Cette découverte de microcarcinome occulte sur une pièce de thyroïdectomie pour lésion bénigne n'est pas rare et se rencontre dans 5 à 10 % des cas.

Lorsque le diagnostic de cancer a été obtenu en préopératoire, la thyroïdectomie totale est actuellement considérée comme le geste de base du traitement chirurgical. Même si de bons résultats ont été obtenus après thyroïdectomie partielle [24], on retient en faveur de la thyroïdectomie totale une plus grande simplicité de surveillance du patient, la thyroïdectomie totale étant l'étape préalable à l'administration d'iode radioactif permettant d'optimiser la surveillance par le dosage de thyroglobuline. De plus, quel que soit le geste réalisé, le cancer thyroïdien nécessite un traitement thyroxinique postopératoire pour contrôler la TSH et la réalisation d'une simple lobo-isthmectomie ne dispenserait pas de ce traitement.

L'attitude chirurgicale face à l'extension ganglionnaire demeure plus discutée et variable selon les équipes [25-26]. Elle ne prête pas à discussion lorsque l'atteinte ganglionnaire est connue lors de l'intervention. À la thyroïdectomie totale s'associe alors un curage du compartiment central du cou, soit en pratique des deux chaînes récurrentielles, de la région sus-isthmique et de la coulée cellulolympatique sous-isthmique et médiastinale supérieure.

Un curage latéral, homolatéral à la tumeur ou bilatéral est indiqué s'il existe une extension ganglionnaire à ce niveau ou en cas d'envahissement central massif.

L'étendue du curage latéral réalise au maximum une *modified radical neck dissection* intéressant les segments II à V (fig. 1).

La réalisation d'un curage correspond à l'exérèse de tout le tissu cellulo-lymphatique d'une loge en conservant les éléments nobles.

Il s'oppose aux gestes incomplets dont le classique *picking*, source de récurrence accrue par rapport à un curage [28]. En cas de curage prophylactique du compartiment latéral, la résection des segments III et IV correspondant à la chaîne jugulo-carotidienne moyenne et inférieure est considérée comme suffisante [27]. L'évolution des pratiques au fil du temps s'est faite vers un contrôle ganglionnaire de plus en plus fréquent, l'abandon du *picking* et la réalisation de nécessité d'une *modified radical neck dissection*. Un curage sélectif (compartiment central isolé ou associé aux segments latéraux III et IV) est réalisé actuellement dans 80 % des cas [29].

L'intérêt du curage prophylactique repose sur le risque accru de récurrence en cas de métastase ganglionnaire qui cependant n'affecte pas la survie des patients jeunes, porteurs d'un carcinome papillaire [10]. L'intérêt du curage prophylactique n'est pas démontré et le risque de récurrence est lié à l'importance de l'atteinte ganglionnaire et non à l'absence de curage chez des patients sans lésion décelable lors du bilan préopératoire (compartiment latéral) et de l'exploration peropératoire (compartiment central) [30].

L'argument principal en faveur d'un curage central prophylactique associé à la thyroïdectomie [22-23] et la possibilité d'obtenir une classification N0 ou N1 des patients est de permettre une prise en charge ultérieure optimale et sélective [26].

La morbidité du traitement chirurgical des cancers thyroïdiens est faible et la mortalité nulle.

Le risque de paralysie récurrentielle définitive est de l'ordre de 1 à 2 %. Si une hypocalcémie transitoire est fréquente (20 %), l'hypoparathyroïdie définitive est rare, de 0 à 2 %. Si la réalisation d'un curage central ne modifie pas pour les équipes entraînées le risque récurrentiel, il multiplie par trois le risque d'hypocalcémie du fait de l'impossibilité habituelle de conserver *in situ* les glandes parathyroïdes inférieures.

Le curage latéral présente une morbidité spécifique dominée par le risque de lymphorrhée qui en cas de plaie du canal thoracique ou de la grande veine lymphatique, peut nécessiter une réintervention secondaire pour lymphostase.

Les blessures du sympathique cervical à l'origine du syndrome de Claude Bernard-Horner, du spinal entraînant des séquelles fonctionnelles douloureuses et invalidantes au niveau de l'épaule, du phrénique avec paralysie diaphragmatique homolatérale sont rares et rencontrées exclusivement en cas d'envahissement ganglionnaire massif, nécessitant des gestes localement agressifs.

### La radiothérapie métabolique à l'iode 131

Elle constitue la deuxième partie du traitement du cancer différencié de la thyroïde.

La « totalisation » isotopique après thyroïdectomie totale ou quasi totale détruit les résidus thyroïdiens et facilite la surveillance ultérieure par le dosage de thyroglobuline. Ce traitement permet également de traiter de possibles résidus tumoraux (thyroïdiens, ganglionnaires, métastatiques).

La totalisation isotopique n'est pas systématique. Elle dépend de l'âge du patient, du stade pTNM et de l'histologie de la tumeur. Il n'y a pas d'indication pour les patients à très faible risque correspondant au microcarcinome unifocal sans atteinte extrathyroïdienne décelable (N0 ou NX, M0 ou MX).

L'indication n'est pas systématique chez les patients à faible risque correspondant à des cancers sans particularité histologique agressive classés pT1 > à 10 mm et pT2 N0. Dans tous les autres cas qui correspondent à des patients à risque de récurrence (tumeur T3 ou T4, atteinte ganglionnaire quel que soit le T ou métastatique quels que soient le T et le N), une marge de résection classée R1 constitue également une indication absolue de traitement isotopique complémentaire.

Après administration de l'iode radioactif, une scintigraphie post-thérapeutique corps entier est effectuée entre les 2<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jour après le traitement. Elle fournit un bilan d'extension complet et conditionne la surveillance ultérieure du patient.

Ce traitement nécessite une hospitalisation dans un service spécialisé, agrée par le service approprié de contrôle des isotopes. La grossesse est la contre-indication majeure à évoquer systématiquement chez une femme en âge de procréer. Le traitement nécessite l'obtention d'un taux de TSH supérieur à 30 mUI/L obtenu soit par sevrage du traitement thyroxinique dans le mois qui précède l'administration d'iode, soit par injection un ou deux jours avant le traitement de TSH recombinante (thyrotropine). Tout apport iodé, essentiellement médicamenteux ou lors d'examen radiologique sera proscrit durant quelques semaines à quelques mois avant le traitement (deux mois pour un scanner injecté).

Les doses administrées varient de 1 100 à 3 700 MBq (30 à 100 mCi) d'iode radioactif en une prise. Cette dose permet d'obtenir la destruction de reliquat thyroïdien après thyroïdectomie totale, quelles que soient les modalités de préparation [31-33]. L'utilisation de TSH recombinante, en évitant l'hypothyroïdie liée au sevrage hormonal, offre un plus grand confort et représenterait un avantage économique [34] et une réduction de la radiotoxicité [35].

Lorsque le traitement n'est pas à seule visée ablative mais qu'il existe au minimum un doute quant à des foyers tumoraux résiduels, l'indication de préparation par sevrage hormonal demeure et la dose administrée est alors de 3 700 MBq (100 mCi) au moins. La réalisation systématique d'une scintigraphie corps entier post-thérapeutique permet un repérage précis des sites cervicaux ou extracervicaux atteints par la tumeur. En l'absence d'anomalie, une scintigraphie ultérieure à visée diagnostique n'est pas indiquée. On ne réalise plus de scintigraphie préthérapeutique diagnostique utilisant une faible dose (1 mCi). L'indication de totalisation isotopique étant posée, la scintigraphie post-thérapeutique est beaucoup plus performante.

## **L'hormonothérapie thyroïdienne**

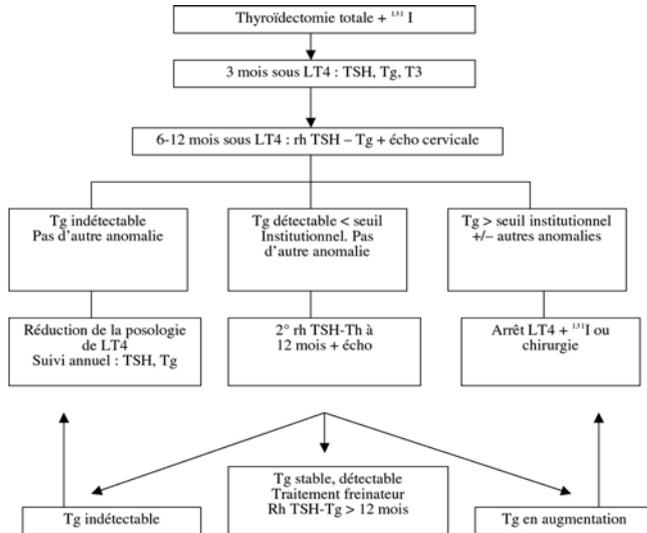
Le dernier volet du traitement est l'hormonothérapie thyroïdienne administrée à tous les patients opérés.

Ce traitement vise à assurer d'une part la substitution en hormone thyroïdienne après thyroïdectomie totale ou subtotalaire mais aussi à réduire le taux de TSH pour freiner l'évolution de ce cancer hormonodépendant. C'est la L-thyroxine qui est utilisée à des doses de 2 à 2,5 µg par kilo par jour pour freinage contre 1,5 à 2 µg par kilo par jour pour les doses substitutives. Si pour un cancer de bon pronostic, à faible risque de récurrence, la TSH peut être maintenue à des valeurs basses de la normale, dans les formes à haut risque de récurrence, la TSH doit être maintenue à des valeurs inférieures à la normale durant plusieurs années. En cas de maladie non contrôlée, c'est le blocage de la TSH à des valeurs indosables qui est souhaitable.

**Surveillance**

Le suivi de la première année, après traitement initial, a été bien précisé dans la conférence de consensus française (tableau III, [21]). La surveillance repose sur le dosage de thyroglobuline plasmatique et l'échographie cervicale. La thyroglobuline est un marqueur essentiel dans les cancers thyroïdiens différenciés. Après traitement initial complet, son taux doit être indétectable et la persistance d'une thyroglobuline sérique décelable fait évoquer en premier lieu l'existence d'un résidu tumoral. Le taux de thyroglobuline doit être interprété en fonction de l'existence d'anticorps anti-thyroglobuline qui peuvent interférer avec le dosage de la thyroglobuline et en minorer artificiellement la valeur.

**Tableau III** – Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif.



De même, la valeur de la thyroglobuline sérique sous traitement freinateur est fortement minorée du fait de l'absence de stimulation des cellules thyroïdiennes ou tumorales par la TSH. En cas de doute quant à une récurrence, le dosage de thy-

roglobuline doit être effectué après sevrage du traitement hormonal, ou administration de TSH recombinante.

L'échographie cervicale est l'examen d'imagerie essentiel pour la surveillance des patients traités. Il permet de repérer des résidus thyroïdiens, d'évaluer la présence d'adénopathies cervicales et de préciser leur aspect morphologique, physiologique ou suspect. Il permet de guider un contrôle cytologique, volontiers complété par le dosage de thyroglobuline dans le liquide de rinçage de l'aiguille de ponction. L'échographie cervicale sera réalisée de principe dans l'année qui suit le traitement initial et répétée annuellement chez les patients à risque de récurrence.

En cas de récurrence évoquée sur ces examens de base, une scintigraphie corps entier à l'iode 131 est indiquée. En cas de négativité, la TEP-FDG peut mettre en évidence des localisations non décelables par les autres procédés. Couplée à une imagerie TDM, elle permet de repérer une localisation tumorale jusqu'alors méconnue. Si la persistance ou la récurrence de la maladie s'accompagne dans plus de 90 % des cas d'une élévation de la thyroglobuline après déféfaction, certaines formes, en règle peu différenciées et agressives, n'entraînent pas d'élévation du taux de thyroglobuline.

De même, 15 à 20 % des localisations métastatiques ou des récurrences locales ne fixent pas l'iode, compliquant le diagnostic et réduisant les possibilités thérapeutiques pour les localisations non résectables chirurgicalement. Il s'agit principalement des carcinomes à cellules de Hurtle et des carcinomes à composante insulaire.

---

## Traitement des récurrences

### Récurrence locorégionale

Si une récurrence tumorale dans le lit de la thyroïdectomie est rarement accessible à une reprise chirurgicale du fait de sa morbidité, on s'efforcera d'en obtenir un contrôle par l'iode radioactif, voire en dernier recours par une radiothérapie externe.

### Récurrences ganglionnaires cervicales

Elles justifient, lorsqu'elles sont supra-centimétriques, une reprise chirurgicale pour un curage si celui-ci n'a pas été réalisé lors de la chirurgie initiale ou l'excision des adénopathies à la demande pour compléter le curage antérieur, la chirurgie sera complétée par l'administration d'iode radioactif si les lésions fixaient en préopératoire.

Les métastases pulmonaires lorsqu'elles fixent l'iode peuvent être contrôlées par des doses répétées d'iode radioactif sans dépasser 800 à 1 000 mCi. Des rémissions complètes peuvent être obtenues et habituellement avec des doses cumulées inférieures à 600 mCi. Cette situation se rencontre surtout chez les sujets jeunes présentant des formes bien différenciées avides d'iode.

## Les métastases osseuses

Elles doivent être chaque fois que cela est techniquement possible réséquées chirurgicalement. L'iode 131 ne permet pas de stériliser les lésions mais au mieux d'en ralentir l'évolution. En cas d'atteinte rachidienne, présentant un risque neurologique, la cimentoplastie sera discutée.

Si les métastases pulmonaires n'ont pas, en particulier, chez le sujet jeune un caractère pronostique péjoratif marqué, les métastases osseuses du fait de leur difficulté de prise en charge représentent un facteur pronostique très péjoratif.

En dehors du traitement associant chirurgie, radiothérapie métabolique, et hormonothérapie, les autres procédés thérapeutiques ne sont qu'exceptionnellement indiqués dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde.

La radiothérapie conventionnelle est exceptionnellement indiquée. À titre palliatif, elle permettrait de freiner l'évolution d'une récurrence locorégionale non résécable et non iodo-fixante et, à titre antalgique, elle peut être indiquée sur les métastases osseuses. La chimiothérapie n'a pas d'indication dans les cancers différenciés de la thyroïde. La doxorubicine et le cisplatine ont été proposés devant des formes très agressives, présentant un contingent insulaire peu différencié. Pour le cancer médullaire de la thyroïde qui sort du cadre des cancers à souche folliculaire, la thérapeutique est le plus souvent limitée au traitement chirurgical. Celui-ci doit être d'emblée optimal consistant en une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire souvent extensif. Il a été défini précisément par les recommandations du Groupe des tumeurs endocrines et plus récemment par l'ATA (American Thyroid Association) [36, 37]. La guérison biologique postopératoire définie comme l'effondrement à des taux indosables du marqueur biologique, la calcitonine est passée en 15 ans de 50 % à 70 % du fait du dépistage précoce et systématique de ce type de cancer devant toute pathologie nodulaire thyroïdienne [37]. Jusqu'à une époque récente, aucune thérapeutique n'avait fait la preuve de son efficacité dans les formes localement extensives et métastatiques de ce cancer. En 2010, deux études de phases 2 ont montré des réponses partielles objectives après administration de vandetanib. Le vandetanib est un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*). Il est également un inhibiteur de EGFR (*epithelial Growth factor receptor*) et de RET (*rearranged during transfection*). Une surexpression du VEGFR, facteur angiogénique, est classique au cours des cancers thyroïdiens, en outre, une mutation du gène RET est retrouvée dans tous les cas de cancers médullaires héréditaires et dans 50 % des cancers médullaires sporadiques expliquant l'utilité de ce type de thérapie ciblée. Robinson *et al.* ont trouvé une réponse objective partielle chez 16 % des patients et une stabilisation de la maladie sur plus de 24 semaines chez 53 % des patients [38]. Wells *et al.* ont confirmé ces résultats après utilisation du vandetanib chez le même type de patients, avec une réponse objective partielle chez 20 % des patients et une stabilisation des lésions plus de 24 semaines chez 50 % des patients [39]. Dans ces formes correspondant à des variantes histologiques rares, des essais thérapeutiques sont actuellement en cours concernant les thérapeutiques à visée anti-angiogéniques. Ces molécules sont également utilisées dans le cadre de protocole d'essai pour les cancers médullaires avec une évolution clinique et biologique marquée (doublement rapide du taux de calcitonine).

## Conclusion

Les cancers thyroïdiens correspondent dans 90 % à des cancers différenciés (papillaires ou vésiculaires).

Ce sont des cancers fixant l'iode et hormonodépendants (TSH) ce qui conditionne leur traitement multidisciplinaire : chirurgie + I131 + traitement freinateur. La thyroglobuline sérique est le marqueur biologique utilisé pour la surveillance des patients traités.

Le pronostic de ces cancers est bon, la survie à 20 ans > 95 %. L'âge (< 45 ans) est un élément essentiel du pronostic.

À la différence du cancer médullaire génétiquement déterminé dans un tiers des cas, les formes familiales des cancers différenciés sont rares et difficiles à préciser du fait de la fréquence des microcancers occultes dans la population générale.

Le cancer anaplasique du sujet âgé correspond à la dédifférenciation secondaire d'un cancer différencié préexistant. Le pronostic est très péjoratif, la maladie n'étant, en règle, plus contrôlable chirurgicalement lors du diagnostic.

## Références

1. Wu XC, Chen V, Steele B *et al.* (2003) Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. *J Adolesc Health* 32: 405-15
2. Mezzaferri EL, Jhiang SM (1994) Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97: 418-28
3. Sassolas G, Haldi-Nezzari Z, Remontet L *et al.* (2009) Thyroid cancer: is the incidence rise abating. *Eur J Endocrinol* 160: 71-9
4. Grodski S, Brown T, Silhu S *et al.* (2008) Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 144: 1038-43
5. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M *et al.* (2008) SEER cancer statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/2007](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/2007). Accessed July 9 2008
6. Nikiforow YE, Nikiforova M, Fagin JA (1998) Radiation – induced post Chernobyl pediatric thyroid carcinomas. *Oncogene* 17: 1983-8
7. Naing S, Collins BJ, Schneider AB (2009) Clinical Behavior of radiation induced thyroid cancer : Factors related to recurrence. *Thyroid* 19 : 479-85
8. Macheus A., Hinze R., Thomush O *et al.* Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002 ; 26 : 22-28.
9. Pelligrini G, Srollo C, Lumerà G *et al.* (2004) Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancer smaller than 1,5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3713-20
10. Zaydfudim V, Fevrier ID, Griffin MR *et al.* (2008) The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. *Surgery* 144: 1070-8
11. Hay ID, Mutchinson ME, Gonzalez-Losada T *et al.* (2008) Papillary thyroid micro carcinoma: a study of 900 cases observed in a 60 year period. *Surgery* 144: 980-8

12. Shermian SI (1999) Anaplastic carcinoma : clinical aspects. In: warkfosky L. Ed. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management. Totona, NJ : Humana Press: 319-25
13. Van Heerden JR, Grant CS, Gharib H *et al.* (1950) Long term course of patients with persistant hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 212: 395-401
14. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M *et al.* (1998) Prospective multicenter study of treatment of thyroid carcinoma: initial analysis of staging and outcome. *Cancer* 83: 1012-21
15. Hay ID, Bergstralh EJ, Groellner JR *et al.* (1993) Predictive outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable pronostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114: 1050-8
16. Greene FL, Page DL, Fleming ID *et al.* (2002) AJCC cancer staging manuel, 6th ed.: Springer-Verlag, New York, 77-87
17. Cady B (1997) Our AMES is truc: How an old concept is still hits the mark, or risk group assignment points the arrow to rationale therapy selection in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 174: 462-8
18. Khebebew E, Weng J, Bauer J *et al.* (2007) The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Ann Surg* 246: 466-71
19. Elisei R, Ugolini C, Viola D *et al.* (2008) FRAF (V 600 E)mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15 year median follow up study. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3943-9
20. Viglietto G, Chiapetta G, Martinez Tello FJ *et al.* (1995) RET/PTC oncogene derivation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 11: 1207-10
21. Borson Chazot F, Bardet S, Bournaud C *et al.* (2008) Gurdelines for the menagement of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origine. *Ann Endocrinol* 69: 472-86
22. Cooper DS, Doharty GM, Haugen BR *et al.* (2006) Management guidelines for patients with thyroid nodules in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16: 109-42
23. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H *et al.* (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 154: 787-803
24. Massimino M, Collini P, Faguindes Leila S *et al.* (2006) Conservative surgical approach for thyroid and lymph node involment in papillary thyroid carcinoma of chilhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 46: 307-13
25. Cougard P, Peix JL, Kraimps JL (2005) Low-risk papillary thyroid cancer. What is the procedure of choice for thyroidectomy and lymph-node dissection. *Ann Chir* 130: 411-3
26. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S *et al.* (2009) Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm : implications for radio iodine treatment. *J Clin Endocrin Metab* 94: 1162-7
27. Caron NR, Tany Y, Ogilvie JB *et al.* (2006) Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer is level I, II and V dissection always necessary ? *World J Surg* 30: 833-40

28. Noguehi ST, Yamashita H, Vehino Sh (2009) Modified radical neck dissection is better than partial dissection of lymph nodes. *World J Surg* 33: 394-6
29. Palazzo FF, Gosnell J, Savio R *et al.* (2006) Lymphadenectomy for papillary cancer : changes in practice over four decades. *Eur J Surg Oncol* 32: 340-4
30. Borson Chazot F, Causeret S, Lifant JC *et al.* (2004) Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 28: 1089-92
31. Lusler M, Clarke SE, Dietlin M *et al.* (2008) Guidelines for radio iodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J N Med Mol Imaging* 35: 1941-59
32. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M *et al.* (2006) Radio iodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotro... in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 926-32
33. Chianelli M, Todino V, Graziano FM *et al.* (2009) Low activity (2.0 GBq/54 mCi) radioiodine post surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of TSH in low risk patients. *Eur J Endocrinol* 160: 431-6
34. Borget I, Remy H, Chevallerier J *et al.* (2008) Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 1457-63
35. Wessley Rosario P, Ribeiro Borges MA, Purisch S (2008) Preparation with recombinant human thyroid stimulating hormone for thyroid remnant ablation with I131 is associated with lowered radio toxicity. *J Nucl Med* 49: 1776-82
36. Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B (2007) Cancer Médullaire de la thyroïde. *Encyclopédie Orphanet*
37. Kloos R.P, Eng C, Evans DB *et al.* (2009) Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19: 565-611
38. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A *et al.* (2010) Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2664-71
39. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF *et al.* (2010) Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 28: 767-72



**Partie XII**  
-  
**Tumeurs cutanées**



Le mélanome est une tumeur maligne des mélanocytes (du grec *melas* qui signifie noir ou foncé et *kytos* qui signifie cellule). Il est le cancer cutané dont la fréquence augmente le plus dans le monde [1]. Chaque année, en France, 4 000 à 5 000 cas sont découverts, 1 000 personnes en meurent. Le développement du mélanome semble lié à plusieurs facteurs de risque : phénotype clair, exposition intense au soleil et coups de soleils répétés au cours de l'enfance, augmentation du nombre de grains de beauté (*nævus*), présence d'un grain de beauté (*nævus*), changeant d'aspect, antécédents familiaux ainsi que l'âge. Cette tumeur, facilement curable lorsqu'elle est prise en charge à un stade précoce de la maladie, devient particulièrement redoutable au stade métastatique [2].

Il existe plusieurs formes de mélanomes. Le mélanome superficiel extensif (SSM) survient chez 60 à 70 % des patients entre 30 et 50 ans. Le mélanome nodulaire (NM) survient chez 20 % des cas, il se développe rapidement (quelques semaines à quelques mois), le plus souvent en peau saine et en zones non exposées, particulièrement le tronc. Le mélanome lentigo malin de Dubreuilh (LMM) s'observe dans 10 % des cas chez des personnes âgées au phénotype clair. Le mélanome acral lentiginéux (ALM), 5 % des cas, survient sur les paumes des mains, les plantes des pieds ou sous la tablette unguéale et en raison d'un retard à le diagnostiquer, il peut être associé à un pronostic sombre. D'autres formes particulières existent comme le mélanome péri-unguéal, le mélanome muqueux et le mélanome achromique. Le diagnostic de ces formes particulières est souvent plus tardif et donc de plus mauvais pronostic [3-5].

---

## Facteurs pronostiques

Le pronostic du mélanome dépend de l'indice de Breslow qui évalue l'épaisseur maximale de la tumeur en millimètres. Cette mesure est le facteur pronostic défavorable le plus important en termes de survie, récurrence locorégionale et localisation métastatique. Les autres facteurs pronostiques sont l'ulcération de la tumeur qui indique un pronostic plus sévère et un risque plus élevé de tumeur métastatique comparativement à un mélanome non ulcéré de la même épaisseur [6], le degré d'invasion déterminé par les niveaux de Clark, le sexe (meilleur pronostic chez la femme), l'âge moins bon après 40 ans, le type anatomoclinique de la tumeur (LMM > SSM > NM), de la localisation (membres > tronc > extrémités > muqueuses), le type de croissance, la présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, l'indice mitotique (nombre de mitoses/mm<sup>2</sup>), le niveau élevé d'angioge-

nèse et le taux sérique élevé de la lactate-déshydrogénase (LDH) qui est l'un des facteurs les plus prédictifs d'une survie réduite en cas d'atteinte métastatique [7-10].

---

## Traitements

Le traitement du mélanome malin est dominé par la chirurgie. Malgré cela, tous les auteurs s'accordent à penser que chez les patients à haut risque de récurrence ou de dissémination, un traitement systémique adjuvant doit être proposé. Afin d'adapter le traitement et de mieux prendre en compte le pronostic histologique et clinique, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a publié en 2002 un nouveau système de classification par stades pour le mélanome cutané [11] basé sur une analyse à variables multiples, des facteurs pronostiques sur 17 600 patients.

## Chirurgie

Pour les mélanomes primitifs, l'OMS recommande des marges thérapeutiques d'excision de 5 mm pour les tumeurs Tis, de 1 cm pour les tumeurs T1-T2 et de 2 cm pour les tumeurs T3-T4. Une exérèse diagnostique est habituellement réalisée avec une marge de 2 mm [12]. L'orientation de la biopsie se fera de préférence en fonction du drainage lymphatique et pour un membre en fonction de l'axe longitudinal. Lorsque la tumeur est trop grande ou l'excision trop mutilante, une biopsie simple peut être effectuée pour le diagnostic [13-15]. En effet, aucune étude n'a démontré l'intérêt d'une exérèse large pour ces cas de mélanome dont le Breslow est supérieur à 4 mm [15, 16]. La chirurgie micrographique de Mohs a été recommandée dans le traitement du lentigo malin et pour des localisations nécessitant la conservation des tissus pour des raisons esthétiques ou fonctionnelles telles que les mains ou les pieds [17]. Certaines localisations requièrent un geste chirurgical spécifique, le mélanome de l'oreille nécessite une résection dite cunéiforme avec une amputation partielle de l'oreille si la lésion est de petite taille et, totale si la lésion s'avère être de grande taille. Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges. Le mélanome de la vulve ou de la cavité buccale admet les mêmes marges de sécurité que le mélanome cutané. Certains sièges nécessitent une amputation (doigts, orteils) qui peut aller de l'articulation interphalangienne proximale à l'articulation métacarpo-phalangienne. La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle n'est pas encore admise en routine. Bien que les résultats de Morton montrent clairement la valeur du ganglion sentinelle en termes de classification et de pronostic pour les mélanomes compris entre 1,2 et 3,5 mm, l'intervention n'a pas démontré d'avantages sur le plan de la survie [18, 19]. En ce qui concerne le curage ganglionnaire, il est justifié dans le cadre d'un traitement curatif si la nature métastatique de l'adénopathie est assurée d'emblée.

## Traitement adjuvant

Il est recommandé chez les patients présentant un risque élevé de récurrence comme les patients de stades IIB, IIC et III, selon les lignes directrices de l'AJCC. Au stade de tumeur primitive, avec un indice de Breslow supérieur à 1,5 mm, l'interféron  $\alpha$ -2a à faibles doses, 3 millions d'UI trois fois par semaine pendant 18 mois, a obtenu l'AMM à la suite des résultats de l'étude multicentrique française portant sur 480 malades et montre, avec une moyenne de suivi de trois ans, une différence significative sur la survie sans rechute ( $p < 0,002$ ) entre les malades traités et le bras contrôle. En revanche, à ce jour, une différence significative sur la survie globale n'a pas été démontrée. Notons que, à ces doses, le retentissement sur la qualité de vie des malades demeure modérée, les effets secondaires les plus fréquents étant le syndrome grippal, les arthralgies et les troubles digestifs [20].

Au stade d'envahissement ganglionnaire, l'interféron  $\alpha$ -2b a l'AMM en adjuvant à fortes doses, 20 millions d'UI/m<sup>2</sup> en intraveineux tous les jours pendant 1 mois, puis 10 millions d'UI/m<sup>2</sup> trois fois par semaine pendant 11 mois. Ce schéma correspond à celui de l'étude ECOG E1684 qui démontrait une différence significative sur la survie globale et sur la rechute par rapport à un groupe contrôle. Cet effet semble se maintenir à long terme [21]. Toutefois, dans une deuxième étude plus récente réalisée chez des malades au même stade et comprenant trois bras (fortes doses, faibles doses et abstention), les résultats de la première étude n'ont pas été confirmés. En effet, on ne retrouve plus qu'une différence significative sur la survie sans rechute [22]. À fortes doses, les effets secondaires de l'interféron sont importants, retentissant sur la qualité de vie des malades comprenant la possibilité d'une hépatotoxicité significative, de symptômes neurovégétatifs, d'une dépression médullaire et d'une toxicité neurologique, nécessitant de réduire la dose et/ou de différer le traitement [23, 24]. D'autres formes de traitement adjuvant faisant l'objet d'un examen comprennent les vaccins contre le mélanome, l'interleukine-2, le GM-CSF, l'immunothérapie non spécifique (BCG/levamisole) ou la radiothérapie n'ont pas montré, à ce jour, de résultats réellement encourageants et n'ont pas entraîné une augmentation du taux de la survie globale [25].

---

## Traitement médical du mélanome malin métastatique

Le traitement est dominé par la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie. La chirurgie a une place limitée. Elle peut être proposée dans certaines situations telles la survenue tardive d'une métastase unique ou l'exérèse de quelques métastases résiduelles après une réponse au traitement systémique. La radiothérapie peut être utilisée en association avec la chimiothérapie dans les métastases cérébrales ou avec la chirurgie dans les localisations cérébrales uniques. Elle peut également avoir sa place dans certaines localisations osseuses ou cutanées, mais seulement à visée palliative, symptomatique.

## La chimiothérapie

Les principaux cytostatiques avec leur taux de réponse sont listés dans le tableau I. En général, une monothérapie permet d'obtenir un taux de réponse de 7 à 20 %, avec une durée médiane de l'ordre de cinq à six mois. Les réponses s'observent préférentiellement dans les localisations cutanées, sous-cutanées, ganglionnaires ou pulmonaires. L'agent citotoxique de référence est la dacarbazine. Des doses de 700 à 1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine de j1 à j5 tous les 21 à 28 jours (AMM) sont habituellement administrées. L'usage des antiémétiques a pratiquement résolu les problèmes liés au pouvoir émétisant majeur de cette drogue. Un métabolite actif de la dacarbazine, le témozolomide (200 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5, cycles de 28 jours hors AMM) donne des résultats similaires avec l'intérêt de la prise orale, une bonne tolérance ainsi que la pénétration au sein du système nerveux central à travers la barrière hémato-encéphalique [26]. Parmi les autres molécules actives utilisées, la fotémustine, avec des taux de réponse de l'ordre de 20 %, est prescrite en première intention en cas de métastases cérébrales, du fait de son passage à travers la barrière hémato-encéphalique [27-29]. Quant aux taxanes, ils ne semblent pas donner de meilleurs résultats. En cas d'échec à une monochimiothérapie, l'intérêt d'une polychimiothérapie peut être discuté. Parmi la multitude des schémas proposés, on peut rappeler les associations cisplatine, vinblastine, DTIC + fotémustine, BOLD (bléomycine, vincristine, lomustine, dacarbazine) ou encore le protocole dit de Dartmouth (DTIC, cisplatine, carmustine, tamoxifène), très utilisé depuis 1985. En essai monocentrique, des taux de réponse se sont situés entre 40 et 55 %, avec une rémission de longue durée dans une petite proportion de patients mais, souvent au prix d'une toxicité et d'effets secondaires importants. Cependant, ces polychimiothérapies ne semblent pas améliorer les résultats obtenus avec les monothérapies en particulier en termes de survie [30].

**Tableau I** – Les agents cytotoxiques les plus utilisés en monothérapie et leur activité dans le mélanome malin métastatique.

| Agents       | Abréviation | N° de Pts | Dose                                              | Taux de réponses objectives |
|--------------|-------------|-----------|---------------------------------------------------|-----------------------------|
| Dacarbazine  | DTIC        | 1 868     | 250 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 5 jours       | 15 % à 25 %,                |
| Témozolomide | TMZ         | 305       | 150-200 mg/m <sup>2</sup> /j ×5 j                 | 14 %                        |
| Carmustine   | BCNU        | 122       | 75-110 mg/m <sup>2</sup>                          | 13 % à 18 %                 |
| Sémustine    | MET-CCNU    | 347       | 130 mg/m <sup>2</sup>                             | 16                          |
| Fotémustine  | FTMU        | 153       | 100 mg/m <sup>2</sup> /semaine pour 3 semaines    | 20 % à 25 %                 |
| Cisplatine   | CDDP        | 114       | 60-150 mg/m <sup>2</sup>                          | 15 %                        |
| Carboplatine | CBDCA       | 30        | 400 mg/m <sup>2</sup> iv chaque 4 semaines        | 19 %                        |
| Vindézine    | VDS         | 273       | 3 mg/m <sup>2</sup> iv lent (7-14 j d'intervalle) | 14                          |
| Vinblastine  | VLB         | 62        | 6-8 mg/m <sup>2</sup> iv lent                     | 13                          |
| Docétaxel    | TXT         | 43        | 100 mg/m <sup>2</sup> iv 21 j                     | 14                          |
| Paclitaxel   | TXL         | 34        | 125-275 mg/m <sup>2</sup>                         | 15                          |
| Tamoxifène   | TAM         | 172       | 20 mg/j voie orale                                | 7 (4-13)                    |

## Immunothérapie

L'interféron- $\alpha$  permet d'obtenir des taux de réponses objectives aux environs de 15 %, dont 5 % de réponses complètes et a obtenu une AMM dans le mélanome métastatique. Toutefois, les études ultérieures démontrant un taux de réponse faible, inférieur à 15 %, l'AMM a été retirée pour cette indication. En monothérapie, l'IL-2 à fortes doses (50 à 70 MUI/m<sup>2</sup>/j) selon le schéma de Rosenberg, permet d'obtenir environ 20 % de réponses objectives avec des réponses complètes, durables chez 4 à 6 % des patients au prix d'une toxicité sévère [31]. Basé sur ces premiers résultats, l'IL-2 à forte dose a obtenu en 1998 l'autorisation de la FDA en situation métastatique. Depuis, divers schémas d'administration ont été testés. L'administration de doses intermédiaires (18 MUI/m<sup>2</sup>/j) en perfusion continue selon le schéma de West donne des résultats comparables avec une tolérance meilleure. Il semble difficile de majorer de façon significative ces résultats en jouant sur les doses ou les modalités d'administration de l'IL-2. Dans une revue systématique récente, Petrella *et al.* [32] constatent que les patients qui ont la probabilité la plus élevée de répondre durablement sont les patients qui ont un ECOG 0-1, un niveau normal de LDH, moins de trois organes impliqués ou des patients avec des métastases cutanées et/ou sous-cutanées. Seul ce groupe de patients soigneusement sélectionné devrait être considéré pour le traitement avec IL-2 à forte dose. En conséquence, ce traitement toxique, n'est pas offert à tous les patients. L'association IL-2 et IFN- $\alpha$  augmente la toxicité et ne semble pas améliorer la survie (sans récurrence ou globale) des patients opérés.

## La biochimiothérapie

Les premiers essais de phase II de biochimiothérapie combinant IL2  $\pm$  IFN- $\alpha$  avec la chimiothérapie ont montré des taux de réponse prometteurs de l'ordre de 50 %, dont 10 % de réponse complète, au prix d'une lourde toxicité. À titre d'exemple, l'équipe du M.D. Anderson Center [33] a utilisé un protocole de biochimiothérapie associant cisplatine, vinblastine et dacarbazine à l'IL-2 et l'IFN- $\alpha$ , avec deux schémas de traitement, l'un séquentiel (chimiothérapie suivie de biothérapie) et l'autre concomitant (cinq produits administrés en même temps) aux doses suivantes : IFN- $\alpha$  (5  $\times$  106 UI/m<sup>2</sup>/j  $\times$  5j en sous-cutané, IL-2 en intraveineux continue (9  $\times$  106 UI/m<sup>2</sup>/j  $\times$  4 j), cisplatine en intraveineux (20 mg/m<sup>2</sup>/j  $\times$  4 j), vinblastine en intraveineux (1,6 mg/m<sup>2</sup>/j  $\times$  5j), dacarbazine en intraveineux (800 mg/m<sup>2</sup>/j), le schéma est répété tous les 21 jours. Les résultats de cette étude ont montré un taux de réponse globale à 60 %, avec un taux de réponse complète à 21 % et de réponse complète durable à 10 %. Les résultats en termes de réponse étaient comparables selon les deux schémas, mais il semble que la toxicité du schéma concomitant soit moins importante. Khayat *et al.* [34] ont étudié la toxicité et l'efficacité de la biochimiothérapie à base de cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup> à J1), avec une perfusion continue d'IL-2 (18 MUI/m<sup>2</sup>/j de J3 à J6 et de J17 à J21) et une injection d'IFN- $\alpha$  SC (9 MUI 3  $\times$  /semaine) avec ou sans tamoxifène (160 mg/j). Le taux de réponse globale était de 49 %, avec un taux de réponse complète de 10 %. La médiane de survie était de 11 mois. Malheureusement, les essais de phase III se sont avérés moins bons avec un taux de réponse de 20 à 30 %. Même

si ces résultats sont statistiquement supérieurs au groupe sans IL-2, aucun bénéfice en termes de survie de ces traitements lourds n'a été montré [35]. Récemment, deux méta-analyses sur plus de 2 625 patients ont montré une augmentation des taux de réponse objective chez les patients traités par biochimiothérapie par rapport à la chimiothérapie. Néanmoins, l'impact de ces taux de réponse accrus n'a pas été transformé en avantage de survie. De plus, une augmentation des toxicités hématologiques et non hématologiques des personnes traitées avec biochimiothérapie a été observée [36, 37].

---

## Thérapie ciblée et nouvelles stratégies

Devant les résultats décevants obtenus avec la chimiothérapie, l'immunothérapie ou l'association chimio-immunothérapie, de nouvelles voies de recherche ont été développées, il s'agit de thérapies dites ciblées [38, 39] utilisées seules ou en association par exemple,

### Les inhibiteurs de Braf

Depuis la découverte d'une mutation du gène *BRAF* dans 60 % des mélanomes, le sorafénib (Bayer, Onyx), molécule inhibant à la fois la fonction kinase de *BRAF*, des récepteurs de VEGFR mais également puissant anti-angiogénique, a suscité beaucoup d'espoir. Cependant, malgré une bonne tolérance, il n'a pas démontré d'activité significative en monothérapie. L'association de cette molécule avec des chimiothérapies n'a pas permis de montrer des différences significatives en ce qui concerne le taux de réponse ou la survie sans récurrence.

### Les anti-MEK

En aval de *BRAF*, sur la voie des MAP-kinases qui contrôlent de très nombreux processus de différenciation et de prolifération cellulaire, se trouve la protéine Mek dont on peut inhiber la fonction kinase par de petites molécules. Un de ces inhibiteurs vient d'être testé en phase II comparé au témozolomide. Même si le taux de réponse cité n'est pas significativement différent de celui obtenu avec la chimiothérapie, ces résultats plaident pour une poursuite du développement de cette molécule en association.

### Les inhibiteurs de c-Kit

L'expression de ce gène codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase est très hétérogène dans le mélanome. Un inhibiteur de la tyrosine kinase, l'imatinib mésilate, a été utilisé dans quelques études, avec cependant des résultats globalement décevants.

## L'anti-sens anti-BCL-2

Il a comme but la diminution de l'expression de Bcl-2 et donc de favoriser l'apoptose. Une large étude de phase III d'Oblimersen, en association avec la dacarbazine vs la dacarbazine seule a montré un bénéfice en termes de survie sans récurrence, et même sur la survie globale chez des patients avec un taux de LDH normale. Actuellement, un essai de phase III de confirmation destinée uniquement aux patients ayant des taux de LDH bas est en cours.

## Les inhibiteurs de BRAF

Depuis la découverte d'une mutation du gène *BRAF* dans 60 % des mélanomes, le sorafénib (Bayer, Onyx), molécule inhibant à la fois la fonction kinase de *BRAF*, des récepteurs de VEGFR mais également puissant anti-angiogénique, a suscité beaucoup d'espoir. Cependant, malgré une bonne tolérance, il n'a pas démontré d'activité significative en monothérapie. L'association de cette molécule avec des chimiothérapies n'a pas permis de montrer des différences significatives en ce qui concerne le taux de réponse ou la survie sans récurrence [40, 41].

Selon une étude publiée dans la revue *New England Journal of Medicine* [42], l'utilisation d'un traitement expérimental administré oralement, appelé PLX4032, neutralise le gène *BRAF* V600 dont les mutations sont présentes dans 40 à 60 % des mélanomes. Les 32 patients porteurs de la mutation *BRAF* ont reçu deux doses quotidiennes de 960 mg de PLX4032. Après de nombreux mois de suivi médical, les résultats montrent une réduction de la taille tumorale dans 80 % des cas avec un effet inhibiteur direct. L'un des points qui rendent ces résultats intéressants est que ce médicament fonctionne de façon fiable ; de plus, les patients qui ont présenté des effets secondaires avec des symptômes douloureux ou de la fatigue se rétablissent rapidement dès la première semaine d'administration du traitement. Comme pour certains traitements ciblés anti-tumoraux, plusieurs patients ont malheureusement développé une résistance au PLX4032 entraînant une reprise de la croissance tumorale. Actuellement, la suppression tumorale s'est maintenue pendant une durée allant de 3 mois à plus de 2 ans avec une survie sans progression tumorale moyenne estimée à 8 mois. Deux études additionnelles sont en cours pour étudier l'efficacité de l'association de la dacarbazine au PLX4032 et l'utilisation du PLX4032 en cas d'échec des thérapeutiques conventionnelles.

## Les anticorps anti-CTLA-4

La molécule CTLA-4 est un récepteur lymphocytaire dont la fonction à l'état normal est de freiner l'activation des lymphocytes T après présentation d'un antigène par les cellules présentatrices d'antigènes. Deux anticorps antagonistes anti-CTLA-4 sont actuellement en cours de développement en phase III, soit seuls, soit en association avec la dacarbazine. Les résultats préliminaires sont assez encourageants, pas tant en termes de pourcentage de réponses, car on tourne autour de 15 % de réponses environ, qu'en ce qui concerne les durées de réponses qui semblent souvent prolongées. Ces résultats ont été confirmés par l'essai multicentri-

que international dont les résultats sont rapportés à l'ASCO 2010 [43] et publiée dans le *New England Journal of Medicine* [44]. Cet essai a inclus entre 2004 et 2008, 676 patients HLA-A\*0201 de plus de 18 ans présentant un MM métastatique (stade III ou IV), en progression malgré différents traitements. Les patients ont été randomisés en trois groupes, devant recevoir l'ipilimumab associé au vaccin gp100 ( $n = 403$ ), l'ipilimumab seul ( $n = 137$ ) ou le vaccin gp100 seul ( $n = 136$ ). Rappelons que ce vaccin, dérivé de protéines de mélanosomes, s'est montré capable d'activer la réponse immunitaire chez les sujets HLA-A\*0201, sans toutefois montrer d'efficacité anti-tumorale en monothérapie. L'anticorps était administré toutes les trois semaines à la dose de 3 mg/kg, avec un maximum de 4 injections en phase d'induction. La médiane de survie globale des patients traités par le vaccin gp100 seul a été de 6,4 mois, contre 10 mois pour les sujets ayant reçu l'ipilimumab associé au vaccin gp100 (HR de décès : 0,68,  $p < 0,001$ ) et 10,1 mois dans le groupe sous ipilimumab seul (HR : 0,66 ;  $p = 0,003$ ). Des effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été notés chez 10 à 15 % des sujets sous ipilimumab contre 3 % de ceux recevant le seul vaccin. Quatorze décès ont été imputés aux traitements testés, dont la moitié liés à des effets secondaires de type immunitaire. Si le gain de survie sous ipilimumab semble modeste et s'accompagne d'une toxicité non négligeable, il faut souligner le cas très encourageant de survies prolongées puisque certains des patients inclus le plus précocement sont encore en vie après six ans. Cette option thérapeutique utilisant l'ipilimumab est en cours d'approfondissement dans d'autres essais. Il s'agit d'une avancée majeure dans la prise en charge des patients.

### Les agents pro-oxydants

Dans un essai de phase II contrôlée, l'elesclomol (Synta et GSK), en association avec le paclitaxel, a démontré un effet significatif sur la survie, sans progression, et un essai international en double aveugle de phase III randomisé vs le paclitaxel a été initié. Malheureusement, l'étude a été stoppée prématurément.

---

### Conclusion

Le mélanome malin reste une maladie redoutable. À un stade précoce, la chirurgie permet d'obtenir la guérison chez un bon nombre de patients. À l'inverse, le traitement non chirurgical du mélanome reste extrêmement décevant. Les chimiothérapies n'ont que peu progressé. L'immunothérapie, qui avait suscité de grands espoirs compte tenu des caractéristiques immunogènes du mélanome, est décevante en termes d'efficacité clinique, aussi bien en situation métastatique qu'en situation adjuvante. Actuellement, grâce à la biologie moléculaire qui permet d'identifier des profils moléculaires distincts pour les différents types de mélanome, nous vivons une période de grands progrès. De très nombreux traitements innovants sont à l'étude dans le mélanome métastatique afin d'améliorer sa prise en charge thérapeutique notamment avec la voie Wnt-bêta-caténine, la voie Notch, les inhibiteurs de protéasomes ou Parp.

## Références

1. Jemal A, Siegel R, Ward E *et al.* (2008) Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58: 71-96
2. Brochez L, Naeyaert JM (2000) Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: where do we stand? *Eur J Dermatol* 10:71-5; quiz 6
3. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF (2005) Cutaneous melanoma. *Lancet* 365: 687-701
4. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF, Uren RF (2007) Melanoma management in 2007. *Aust Fam Physician* 36: 487-8; author reply 8-9
5. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ (2004) Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 351: 998-1012
6. Ruiter DJ, Spatz A, van den Oord JJ, Cook MG (2002) Pathologic staging of melanoma. *Semin Oncol* 29: 370-81
7. Balch CM, Soong SJ, Thompson JF (2004) The natural history of melanoma and factors predicting its outcome. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, eds, *Textbook of Melanoma*. Martin Dunitz, London, 181-98
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE *et al.* (2001) Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19: 3622-34
9. Barnhill RL, Katzen J, Spatz A *et al.* (2005) The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 32: 268-73
10. Franzke A, Probst-Kepper M, Buer J *et al.* (1998) Elevated pretreatment serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and lactate dehydrogenase as predictors of survival in cutaneous metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 78: 40-5
11. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ *et al.* (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19: 3635-48
12. McKenna DB, Marioni JC, Lee RJ *et al.* (2004) A comparison of dermatologists', surgeons' and general practitioners' surgical management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 151: 636-44
13. Cascinelli N, Santinami M, Maurichi A *et al.* (2003) World Health Organization experience in the treatment of melanoma. *Surg Clin North Am* 83: 405-16
14. Cook J (2004) Surgical margins for resection of primary cutaneous melanoma. *Clin Dermatol* 22: 228-33
15. Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR (2003) Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 46: 419-26
16. Pierard-Franchimont C, Pierard GE (1998) The wide and deep excision of primary malignant melanoma: a dogma on the decline. *Acta Clin Belg* 53: 98-9
17. Zitelli JA, Brown C, Hanusa BH (1997) Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 37: 236-45

18. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ *et al.* (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 355: 1307-17
19. Shen J, Wallace AM, Bouvet M (2002) The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Semin Oncol* 29: 341-52
20. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P *et al.* (1998) Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 351:1905-10
21. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS *et al.* (1996) Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14: 7-17
22. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J *et al.* (2004) A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 10: 1670-7
23. Agarwala SS, Kirkwood JM (1996) Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol* 8: 167-74
24. Kefford RF (2003) Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Ann Oncol* 14: 358-65
25. Bonaccorsi P, Ansel JC, Armstrong CA (2001) Management of high-risk melanoma. *Dermatol Clin* 19: 727-35
26. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N *et al.* (2000) Randomized phase III study of temozolomide *versus* dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 18: 158-66
27. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P *et al.* (1990) Chemotherapy by fotemustine in cerebral metastases of disseminated malignant melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 25: 263-6
28. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P *et al.* (1990) Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 66: 1873-8
29. Khayat D, Giroux B, Berille J *et al.* (1994) Fotemustine in the treatment of brain primary tumors and metastases. *Cancer Invest* 12: 414-20
30. Mouawad R, Sebert M, Michels J *et al.* (2010) Treatment for metastatic malignant melanoma: old drugs and new strategies. *Critical Rev Onco Hematol* 74: 27-39
31. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC *et al.* (1989) Experience with the use of high-dose interleukin-2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann Surg* 210: 474-84; discussion 84-5
32. Petrella T, Quirt I, Verma S *et al.* (2007) Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 33: 484-96
33. Legha SS, Ring S, Eton O *et al.* (1998) Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 16: 1752-9
34. Khayat D, Borel C, Tourani JM *et al.* (1993) Sequential chemoimmunotherapy with cisplatin, interleukin-2, and interferon alfa-2a for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 11: 2173-80

35. Atkins MB, Hsu J, Lee S *et al.* (2008) Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 26: 5748-54
36. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K (2007) Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 25: 5426-34
37. Sasse AD, Sasse EC, Clark LG *et al.* (2007) Chemoimmunotherapy *versus* chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* CD005413
38. Lens M (2008) Current clinical overview of cutaneous melanoma. *Br J Nurs* 17: 300-5
39. Kirkwood JM, Tarhini AA, Panelli MC *et al.* (2008) Next generation of immunotherapy for melanoma. *J Clin Oncol* 26: 3445-55
40. Flaherty KT, Lee S, Schuchter LM *et al.* (2010) Final results of E2603: a double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 28: 613s. Abs 8511
41. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U *et al.* (2009) Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 27: 2823-30
42. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB *et al.* (2010) Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 809-19
43. O'Day S, Hodi F.S., McDermott D.F. *et al.* (2010) A phase III, randomized, double-blind, multicenter study comparing monotherapy with ipilimumab or gp100 peptide vaccine and the combination in patients with previously treated, unresectable stage III or IV melanoma. *J Clin Oncol* 28: 18s (suppl; abstr 4)
44. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF *et al.* (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711-23



## Introduction

Ce chapitre traite aussi bien des carcinomes basocellulaires, des carcinomes spino-cellulaires que des carcinomes cutanés rares. Le cancer de la peau est considéré comme une épidémie en émergence surtout chez les Caucasiens : selon les sources de l'American Cancer Society (1999-2008 Facts and Figures), la moitié des nouveaux cancers sont des cancers de la peau et un million de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année aux États-Unis. Aux États-Unis, l'incidence du cancer de la peau est dix fois plus grande au Sud qu'au Nord. De même, l'incidence est plus grande en Australie et en Nouvelle-Zélande qu'en Angleterre [54]. Quatre-vingt pour cent de ces nouveaux cancers de la peau sont des carcinomes basocellulaires, 16 % sont des carcinomes spino-cellulaires et 4 % sont des mélanomes.

De 2002-2006, l'âge moyen auquel les cancers non mélaniques sont diagnostiqués est de 60 ans :

- 0,9 % avant l'âge de 20 ans ;
- 7,7 % entre 20-34 ans ;
- 12 % entre 35-44 ans ;
- 18,3 % entre 45-54 ans ;
- 19,4 % entre 55-64 ans ;
- 17,8 % entre 65-74 ans ;
- 17,6 % entre 75-84 ans ;
- 6,3 % au-delà de 85 ans.

Par an, 21,4 nouveaux cas sont diagnostiqués sur 100 000 personnes (tableau I).

**Tableau I**

| Race/Ethnie               | Homme             | Femme             |
|---------------------------|-------------------|-------------------|
| Toute race                | 27,4 pour 100 000 | 17,2 pour 100 000 |
| Caucasiens                | 31,5 pour 100 000 | 20,1 pour 100 000 |
| Noirs                     | 2,1 pour 100 000  | 2,1 pour 100 000  |
| Asiatique/Iles Pacifiques | 2,5 pour 100 000  | 2,1 pour 100 000  |
| Indiens d'Amérique/Alaska | 4,4 pour 100 000  | 3,9 pour 100 000  |
| Espagnols                 | 5,7 pour 100 000  | 5,8 pour 100 000  |

Les carcinomes cutanés se développent la plupart du temps au niveau de la région cervico-faciale (80 %). Chez les femmes, les carcinomes cutanés se développent plus au niveau des extrémités inférieures. Chez l'homme, le carcinome spinocellulaire est plus souvent présent au niveau de la lèvre, ceci en relation avec la consommation de tabac et le travail à l'extérieur [51].

Au cours des années 1950 à 1960, la mortalité due aux carcinomes basocellulaires et spinocellulaires était égale à celle des mélanomes, tumeurs plus rares mais très agressives [42]. En 1970, grâce à une chirurgie efficace, utilisant des techniques de reconstruction élaborées, cette fréquence avait heureusement diminué tandis que la mortalité due au mélanome augmente malheureusement d'année en année. À l'heure actuelle, nous pouvons dire que 99 % de ces carcinomes cutanés sont curables. Grâce aux traitements de plus en plus efficaces, moins de 1 000 personnes sont mortes de ce cancer par rapport à 1 200 en 1998 [1, 2].

## Étiologie et épidémiologie des carcinomes cutanés

### Facteurs de risque environnementaux

L'exposition aux ultraviolets est le facteur étiologique majeur [56]. Cette relation avait déjà clairement été mise en évidence dans le passé par différents auteurs : Blum (1959), Emmett (1973), Urbach (1974), Kricher (1994).

Hyde (1906) parlait dans son article du risque plus élevé dans la race caucasienne exposée au soleil. Les effets carcinologiques sont produits par les UVB. Ces UVB produisent l'érythème et le coup de soleil sur la peau humaine, altèrent l'ADN, et affectent également le système immunitaire [27].

La quantité des UVB est déterminée par la distance vis-à-vis de l'équateur mais dépend également de l'altitude et de la couche nuageuse qui nous entoure. En plus, l'UVB varie selon le moment de la journée et la période de l'année dans laquelle nous nous trouvons : le pourcentage d'UVB est donc plus élevé pendant l'été et 60 % de l'UVB total journalier est présent entre 10 h du matin et 3-4 h de l'après-midi, le moment le moins dangereux étant quand le soleil se trouve à moins de 45° au-dessus de l'horizon.

Les données observées par Robertson-Berger en 1975 [23] ont défini que plus on est près de l'équateur plus l'incidence des UVB est augmentée. Ils ont également mis en évidence que l'apparition des carcinomes baso- et spinocellulaires était plutôt due à un effet cumulatif d'UVB contrairement aux mélanomes qui étaient liés à une exposition brève mais très intense aux UV. Une augmentation de 1 % en UVB peut résulter en une augmentation de 2 % de l'incidence des carcinomes basocellulaires, 4 % de l'incidence de carcinomes spinocellulaires et de 1 % d'augmentation de l'incidence de mélanomes [25, 29-31, 33, 34, 44, 58, 59]. La couche d'ozone dans l'atmosphère influence l'exposition aux UVB. Effectivement, la couche d'ozone absorbe la plupart des UV dans la stratosphère et permet qu'une toute petite partie (moins de 0,1 %) arrive sur le sol. Une importance plus grande a été accordée à cette couche d'ozone depuis qu'en 1990, Roan [28] a constaté que les CFC (chlorofluorocarbones) détruisent les molécules d'ozone dans la stratosphère et produisent les trous dans la couche d'ozone [24] observés

au-dessus de l'Antarctique. Selon Thomas B. Fitzpatrick, photodermatologue et professeur à Harvard, une diminution de 1 % de la couche d'ozone augmente de 2 à 5 % le risque de développer un cancer de la peau. Les rayonnements UVC sont encore plus dangereux que les UVB qui de leur côté le sont plus que les UVA.

Le risque des lampes et bancs solaires est démontré au moins chez les souris. Des études épidémiologiques récentes vont dans le même sens pour les êtres humains. La PUVA à haute dose est également inductrice de carcinomes cutanés. Ceci impose donc un contrôle dosimétrique strict de tout banc solaire.

À côté de l'exposition aux ultraviolets, un autre facteur de risque est l'exposition professionnelle et/ou personnelle à certains carcinogènes comme les radiations ionisantes, les hydrocarbures (cancers scrotaux du ramoneur), les huiles minérales, le goudron et l'arsenic.

Les papilloma virus « HPV », dans le contexte d'une immunodépression (par exemple les greffés rénaux), peuvent agir comme cofacteurs [3-6].

---

## Facteurs de risque constitutionnels

L'incidence d'apparition des carcinomes cutanés varie avec le temps d'exposition au rayonnement UV mais dépend également du phototype du patient. Ainsi la fréquence d'apparition est plus élevée chez des patients à phototype I et II, c'est-à-dire les patients qui rougissent toujours et ne bronzent jamais ou très rarement. Ces patients à type de peau très claire, yeux clairs et cheveux blonds sont donc à plus haut risque : les fréquences les plus élevées ont été remarquées dans la population caucasienne ayant immigré en Afrique du Sud et en Australie [54]. Les carcinomes cutanés se développent moins dans la population hispanique et orientale et la fréquence est la plus basse dans la population noire : la fréquence d'apparition de ces carcinomes cutanés est de 3,4/100 000 personnes de carnation noire ou 80 fois moins que la fréquence dans la carnation blanche [45, 52].

*Les affections génétiques* : les patients présentant le *xeroderma pigmentosum*, sont, du fait du déficit de réparation de l'ADN, plus sensibles aux UV et aux cancers qu'ils induisent.

Le syndrome de Gorlin-Goltz ou *Nevoid Basal Cell Carcinoma syndrome* est un syndrome héréditaire [50]. Il est caractérisé par un développement, entre la puberté et 35 ans, de carcinomes basocellulaires de la peau situés à différents endroits du corps mais essentiellement au niveau de la face, du cou et de la partie supérieure du tronc. Des kystes *miliun*, des kystes jugaux, des tumeurs cérébrales et d'autres anomalies musculo-squelettiques ont été décrits en association avec ce syndrome [7-15].

## Les précurseurs des carcinomes cutanés

Les kératoses actiniques, sur les zones les plus exposées au soleil, sont des lésions qui évoluent sous forme de taches jaunes ou brunes recouvertes d'un enduit kératosique très adhérent. Le risque de dégénérescence de ces lésions est mal évalué, car souvent ces lésions sont systématiquement détruites par application d'azote liquide, électrocoagulation ou utilisation de crèmes au 5-FU [16, 53].

- Les endroits du corps, préalablement irradiés, pour le traitement d'une autre pathologie, telle que le lymphome ou autre.
- Les dermatoses de longue durée : *lupus vulgaris*, *lichen ruber planus*, *lichen ruber* ou scléreux et atrophique des muqueuses.
- Les kératoses arsenicales, ou induites par goudrons, les kératoses dermiques ou radio-induites sont d'autres formes de précurseurs [43].
- Les ulcères chroniques (le carcinome spinocellulaire se développant à ce niveau s'appelle ulcère de Marjolin), les cicatrices de brûlures, le lupus tuberculeux, l'érythème chronique, les sinus pilonidaux, peuvent dégénérer.
- La maladie de Bowen, considérée comme un cancer *in situ* et qui se présente comme des lésions psoriasiformes chroniques est certainement la précancérose la plus connue [16].

## La prévention des carcinomes cutanés

Largement présents à la surface de la planète, les UVA et les UVB sont les grands responsables des cancers de la peau et de la sénescence cutanée (rides, taches brunes, flétrissement). Quant aux UVC, en principe filtrés par la couche d'ozone et inexistantes au niveau du sol, ils pourraient s'avérer extrêmement nocifs si la couche protectrice devenait encore plus mince.

L'indice de protection – souvent appelé facteurs de protection solaire – ne mesure en réalité que la protection contre les rayonnements B. Cela tient à ce que l'on a longtemps cru que seuls les UVB étaient dangereux et que l'on utilise encore aujourd'hui une méthode qui a été mise au point dans les années 1950 et qui ne mesure que les effets de ces derniers. Mais que l'on se rassure, la majorité des filtres et écrans sont également efficaces contre les UVA. On calcule l'indice de protection solaire à partir des résultats obtenus lors de la mesure des doses érythémales minimales – ou temps au bout duquel apparaît une rougeur à peine perceptible sur une peau humaine soumise à un rayonnement ultraviolet de type B – pour une peau protégée comparativement à la même peau sans protection. La dose érythémale minimale varie d'un sujet à l'autre suivant les phototypes cutanés : une personne au teint clair, aux cheveux blonds, aux yeux bleus rougira plus rapidement qu'un individu de type méditerranéen à peau sombre et à cheveux noirs. Une fois que l'on connaît sa dose érythémale minimale (en moyenne de 10 à 15 minutes), il suffit de multiplier ce chiffre par l'indice de protection solaire qui apparaît sur le contenant pour connaître la durée d'exposition sûre que permet le produit. Ceci indique également que les produits d'écran total doivent être renouvelés toutes les 2 à 3 heures. Les baigneurs devraient opter pour une préparation hydrorésistante ou hydrofuge. La première supportera une baignade de 40 minutes, la deuxième une baignade de 80 minutes. En protection

solaire, on différencie les filtres et les écrans. Les filtres sont des produits organiques dérivés de substances naturelles transformées par divers processus chimiques. Leur action est chimique, c'est-à-dire qu'ils interagissent avec les cellules de la peau pour en modifier la composante ou la structure. Les écrans, quant à eux, ont une action strictement physique, c'est-à-dire qu'ils réfléchissent les rayons solaires. Les écrans sont donc à conseiller. Il s'agit de substances minérales (dioxyde de titane et oxyde de zinc) inertes et opaques dont le spectre d'action est très large et comprend les UVA et les UVB.

Selon le professeur Hobbert, l'hydratation est aussi un élément important de protection solaire [17-35].

## Le phototype

Pour bien se protéger, le patient doit connaître son phototype (tableau II).

**Tableau II**

| Phototype | Histoire/Examen physique                           | Recommandation de protection solaire                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I         | Brûle toujours<br>et ne se pigmente jamais         | = ou > 15                                                                                           |
| II        | Brûle toujours<br>mais se pigmente légèrement      | = ou > 15                                                                                           |
| III       | Brûle de temps en temps<br>et se pigmente toujours | 8 – 15                                                                                              |
| IV        | Ne brûle jamais<br>et se pigmente toujours         | < plutôt pour la protection à long terme<br>des effets solaires (vieillesse<br>de la peau et rides) |
| V         | Peau basanée<br>(asiatiques, indiens, etc.)        |                                                                                                     |
| VI        | Noirs                                              |                                                                                                     |

## L'index UV

De plus en plus, les services informatiques météorologiques nous donnent des index UV surtout pendant les périodes fort ensoleillées. Les index UV ont été au départ développés par le National Weather Service (NWS) et la Environmental Protection Agency (EPA), ainsi l'index UV est journalièrement communiqué par les médias.

L'index UV décrit d'une façon journalière le niveau d'exposition aux UV. Cet index est exprimé sur une échelle de 0 à 10 + et se traduit de la façon suivante :

**Tableau III**

| Index | Niveau d'exposition |
|-------|---------------------|
| 0 – 2 | Minimale            |
| 3 – 4 | Basse               |
| 5 – 6 | Modérée             |
| 7 – 9 | Élevée              |
| 10 +  | Très élevée         |

L'exposition aux UV dépend de beaucoup d'éléments (tableau IV). Elle varie selon la période de la journée ou des saisons, de la latitude et de l'altitude. Les nuages vont partiellement absorber les rayonnements UV mais l'eau, le sable et la neige reflètent en revanche les UV et augmentent donc le danger d'exposition. Dans le calcul de l'index UV, les météorologues tiennent compte de l'altitude et des nuages.

**Tableau IV**

| Type d'exposition | Index UV | Recommandations de protection                                                            |
|-------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minime            | 0, 1, 2  | Appliquer une protection solaire de facteur 15                                           |
| Basse             | 3, 4     | Protection 15 minimale et vêtements (casquette ou chapeau)                               |
| Modérée           | 5, 6     | Protection 15 minimale, vêtements, lunettes solaires à protection UVA et UVB             |
| Élevée            | 7, 8, 9  | Protection 15 minimale, vêtements, lunettes solaires et éviter le soleil entre 10 h-16 h |
| Très élevée       | 10 +     | Protection 15 minimale, vêtements, lunettes solaires et éviter le soleil entre 10 h-16 h |

## Les principes thérapeutiques généraux des carcinomes cutanés

Heureusement la plupart des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires peuvent être traités par chirurgie simple.

Le type de traitement choisi dépendra de la taille du carcinome, de sa localisation, et parfois d'autres facteurs comme le type histologique du carcinome.

Pour certains carcinomes spinocellulaires à risque important d'extension, la chirurgie peut être combinée à la radiothérapie ou à la chimiothérapie.

Les différents types de traitements qui peuvent être présentés sont énoncés ci-après.

### L'excision simple

Cette excision peut être comparée à la biopsie excisionnelle c'est-à-dire qu'autour de la tumeur, 2 à 3 mm de bord en peau saine sont pris.

## **L'électrocoagulation et le curetage**

Ce traitement consiste en un curetage de la région où la tumeur se trouve, suivie d'une électrocoagulation. Ce processus est répété une à trois fois. Ce traitement laissera une cicatrice visible et aura comme problème que les pathologistes peuvent difficilement estimer les marges et la nature de la tumeur.

## **La cryochirurgie**

Ce traitement consiste à appliquer de la neige carbonique sur la lésion. Par la suite, la lésion se transformera en croûte et disparaîtra. La plaie prendra plusieurs semaines à guérir et finalement une cicatrice visible restera en place. La cicatrice peut être visible comme une tâche dépigmentée. Comme pour les traitements par curetage et par électrocoagulation, l'analyse histologique est perturbée.

## **La MOHS surgery**

Chirurgie contrôlée par évaluation microscopique en peropératoire, cette technique consiste à enlever la tumeur avec un bord libre de peau saine, une analyse microscopique des bords en peropératoire sur une tumeur orientée. La résection continue tant que des cellules tumorales sont retrouvées à l'examen microscopique.

L'inconvénient de la technique est qu'elle prend un long temps opératoire. En revanche, elle garantit l'excision complète de la tumeur.

## **L'excision chirurgicale de la tumeur et la biopsie extemporanée**

Cette chirurgie est comparable à la *MOHS surgery*. Le chirurgien fait contrôler en peropératoire les marges de résection.

L'anatomopathologiste détermine en peropératoire l'extension de la tumeur et oriente le chirurgien pendant l'intervention pour les excisions complémentaires. Le chirurgien ne fermera la plaie qu'au moment où tous les bords sont libres de tumeur.

## **La chirurgie au laser**

Cette technique est utilisée dans la vaporisation de cellules tumorales. Elle pourrait s'appliquer pour les précurseurs des carcinomes cutanés ou pour des carcinomes spinocellulaires *in situ* (n'envahissant que l'épiderme) ou pour les carcinomes basocellulaires superficiels. Nous attirons néanmoins l'attention du lecteur sur le fait que ce traitement est réalisé sans contrôle anatomopathologique de la lésion traitée.

### **L'évidement ganglionnaire**

Si par palpation ou par imagerie une notion existe d'un envahissement ganglionnaire possible, un évidement ganglionnaire de la région atteinte sera réalisé avec également contrôle microscopique des ganglions.

### **La chirurgie réparatrice**

Après excision large, certaines techniques de reconstruction locale sont nécessaires si une fermeture bord à bord n'est pas réalisable.

### **La chimiothérapie locale**

Utilisée sous forme d'application locale. La plus connue est la pommade à base de 5-fluorouracil (5-FU). Cette pommade, qui est directement appliquée sur la lésion, ne va jamais arrêter la progression des cellules tumorales en profondeur de la peau. Ce traitement peut être utilisé pour des lésions précancéreuses comme des kératoses actiniques. Le seul avantage de cette application locale est que le 5-FU n'a pas d'effet secondaire systémique contrairement à la chimiothérapie systémique.

L'application des pommades au 5-FU peut produire un érythème autour de la lésion (niveau de la peau saine).

La pommade augmente la sensibilité de la peau pour les UV : ainsi nous recommandons aux patients de bien s'en protéger pendant les quelques semaines qui suivent l'application du traitement.

### **L'immunothérapie locale**

L'imiquimod modifie la réponse immunitaire : le traitement fonctionne en stimulant le système immunitaire à libérer un certain nombre de cytokines (interféron-alpha, interféron-gamma, interleukin-12). L'imiquimod stimule aussi le récepteur TLR7 (*toll-like receptor 7*) de certaines cellules du système immunitaire que l'on retrouve dans l'épiderme. L'imiquimod [38-40] est utile dans le traitement de kératoses actiniques, des carcinomes basocellulaires superficiels et la maladie de Bowen plus particulièrement quand ces lésions sont localisées au niveau de la face et du cou.

### **La chimiothérapie systémique**

Ce traitement administré par voie intraveineuse va être instauré dans les conditions de généralisation métastatique d'un carcinome cutané, ce qui est parfois le cas pour les carcinomes spinocellulaires et les carcinomes de Merkel. La chimio-

thérapie à base de cisplatine, doxorubicine, 5-FU ou mitomycine peut temporairement ralentir l'évolution mais souvent ne l'éradique pas. Les effets secondaires sont équivalents à ceux de toutes formes de chimiothérapie.

### **La radiothérapie**

La radiothérapie peut être utilisée, soit comme traitement primaire des carcinomes cutanés, soit comme prétraitement à une chirurgie dans le cas de tumeur avancée avec envahissant local très important. Elle est également utilisée comme traitement primaire chez certains patients âgés.

Dans d'autres cas, la radiothérapie est utilisée comme traitement adjuvant à la chirurgie pour éviter la récurrence locale. Ce traitement va également être appliqué dans les cas d'envahissement ganglionnaire.

Le risque à long terme est la dégradation de la région irradiée avec le développement d'autres types de tumeur au niveau des régions traitées. Pour cette raison, nous n'utilisons pas la radiothérapie comme traitement des carcinomes cutanés chez les patients jeunes.

L'irradiation n'est pas recommandée non plus dans des affections génétiques comme le *Xeroderma pigmentosum*, en raison de leur incapacité à réparer les dommages causés à l'ADN par la radiothérapie.

---

## **La recherche et les traitements expérimentaux des carcinomes cutanés**

### **L'immunothérapie**

Différents groupes évaluent l'utilisation de l'interféron dans le traitement des carcinomes cutanés. L'interféron a été utilisé dans le traitement des sarcomes de Kaposi mais est également évalué pour des carcinomes cutanés très étendus et envahissant de certaines régions du corps.

### **Le traitement photodynamique**

La technique consiste à donner au patient un produit chimique qui est absorbé par les cellules tumorales du carcinome. Ce produit sensibiliserait les cellules à l'absorption de certaines couleurs de la lumière du laser. Ensuite, le laser est focalisé sur le carcinome.

### **Les rétinoïdes**

Les rétinoïdes sont des produits chimiques dérivés de la vitamine A. Dans certaines études, le traitement est administré par voie orale. D'autres études évaluent l'application directe sur la peau.

Chez certains patients, qui présentent déjà une multitude de cancers cutanés, les rétinoides peuvent prévenir des nouveaux développements.

## Le carcinome basocellulaire

### Les facteurs de risque

L'apparition du carcinome basocellulaire est en relation avec une accumulation d'exposition chronique aux rayons ultraviolets. Le phototype 1, des lentignes pendant l'enfance, les brûlures sévères au soleil pendant l'enfance, ainsi que des antécédents familiaux de cancers de la peau sont des facteurs prédictifs pour les carcinomes basocellulaires.

D'autres facteurs de risque sont [36] :

- le rayonnement ionique ;
- un régime alimentaire riche en graisse ;
- une alimentation pauvre en vitamines ;
- une variation de produits chimiques et poussière ;
- une exposition à l'arsenic.

Un nouveau groupe de patients s'annonce c'est-à-dire les patients immunodéprimés : selon une étude néerlandaise, les patients transplantés ont un risque 10 fois plus grand de développer des carcinomes basocellulaires.

Certaines anomalies génétiques prédisposent au développement, comme l'albinisme, la *xeroderma pigmentosa* [49], le syndrome Bax et le syndrome de Gorlin [50].

### La génétique moléculaire

Deux phénotypes semblent particulièrement intéressants à analyser dans la prédisposition pour le développement du carcinome basocellulaire :

- le patient présentant des plages étendues de carcinomes basocellulaires ;
- le patient présentant des carcinomes basocellulaires au niveau du tronc.

À présent la recherche a mis en évidence chez ces patients :

- des gènes : cytochrome P-450, CYP2D6, glutathione S-tranférase GSTT1 ;
- des récepteurs pour la vitamine D ;
- le TNF.

Chez les patients avec des plages étendues de carcinomes basocellulaires, on a remarqué en plus une association entre le cytochrome P-450 et le génotype CYP2D6 EM.

Le rayonnement ultraviolet B, responsable des dommages de l'ADN et de la mutation du p53 gène suppression de tumeur, provoque ainsi les cancers de la peau.

Des anomalies au site chromosomique 9q22, hébergeant le gène suppresseur PTCH1, ont été retrouvées chez des patients présentant le syndrome de Gorlin.

## Clinique et diagnostic

Le carcinome basocellulaire est une tumeur qui croît en général très lentement mais qui peut être localement très invasive surtout quand elle se situe dans la région cervico-faciale (80 %). Le carcinome basocellulaire apparaît préférentiellement dans les régions du corps exposées au soleil : la face, le cou, les épaules, le dos et le thorax et les extrémités inférieures chez les femmes.

Le carcinome basocellulaire peut s'exprimer sous différentes formes cliniques :

- lésion plane et cicatricielle ;
- plaque au centre atrophique, bordée d'une lisière perlée caractéristique. L'infiltration ne dépasse pas la lésion visible ;
- lésion pagétoïde : plaque érythématosquameuse peu infiltrée souvent multilobulaire ;
- lésion nodulaire : nodule ferme, unique, entouré de télangiectasies ;
- lésion pigmentée : un tatouage partiel d'une forme précédente ou plaque homogène pigmentée ;
- lésion ulcéreuse d'évolution mutilante bordée d'un reste d'une lisière perlée ;
- lésion sclérodermiforme : plaque blanche, nacré, dure et enchâssée, de grande étendue.

L'histologie tranchera face aux diagnostics différentiels.

Certains carcinomes basocellulaires ont un potentiel de récurrence et d'envahissement et sont même métastatiques quoique ce risque se calcule de 0,0028 % à 0,55 % [41]. Ces carcinomes basocellulaires à haut risque sont d'un côté déterminés par un sous-type histologiquement plus agressif et/ou par leur localisation (la partie centrale de la tête : zone de fusion embryologique) et/ou par la grande taille de la lésion. La résistance aux traitements préalablement réalisés donne également une idée de l'agressivité.

Le pourcentage total de ces sous-types agressifs (sclérodermiforme, infiltrant ou micronodulaire) se calcule à plus ou moins 20 % de tous carcinomes basocellulaires.

Ces sous-types demandent donc plus d'attention dans la résection comme nous allons le discuter dans le paragraphe suivant.

Les patients ont un risque de développer :

- un autre carcinome basocellulaire dans 33 % à 77 % dans les 3 ans ;
- un carcinome spinocellulaire associé dans 6 % dans les 3 ans ;
- un mélanome malin dans 2,2 % à 2,64 % avec un risque quatre fois plus grand pour la femme.

Différentes options sont possibles :

- chirurgicale ;
- radiothérapie ;
- cryothérapie ;
- thérapie photodynamique ;
- traitement topique = fluorouracil, imiquinod [38-40].

L'utilisation d'injections intralésionnelles d'interféron alpha reste un traitement expérimental.

---

## Le traitement est spécifique selon le type histologique

### Les carcinomes basocellulaires de type solide et kystique

Le carcinome basocellulaire solide représente à peu près 70 % des carcinomes basocellulaires. Au départ, la lésion est caractérisée par son apparence nodulaire : lésion très ferme et d'aspect lisse entourée de télangiectasies. Quand la lésion croît, une dépression centrale ou même une ulcération se produit et un bord perlé s'installe.

Le carcinome basocellulaire kystique est souvent une lésion multinodulaire composée de petits nodules translucides et couverts de petits vaisseaux.

Ces deux types de carcinomes basocellulaires doivent être différenciés des carcinomes spinocellulaires, du kérato-acantome, de la maladie de Bowen hypertrophique, du mélanome malin amélanique et dans le cas de carcinomes basocellulaires kystiques, des kystes épidermiques ou de néoplasie lymphatique.

La thérapie de choix est une excision chirurgicale avec un bord de peau saine de 2 à 3 mm. La radiothérapie constitue une alternative thérapeutique valable et est indiquée par des lésions de taille moyenne éventuellement localisées au niveau de la face de personnes âgées. Certains endroits doivent être évités pour la radiothérapie comme l'oreille, la face dorsale de la main, la jambe, à cause des effets secondaires possibles de radionécrose.

Certains auteurs ont utilisé également l'injection intralésionnelle d'interféron qui semble être un traitement également efficace.

---

### Le carcinome basocellulaire ulcéré : *ulcus rodens* et *ulcus terebrans*

Ces deux types histologiques sont caractérisés par la grandeur de ces lésions qui souvent se développent au niveau du cuir chevelu ou de la face. La lésion est caractérisée par une grande ulcération centrale, un bord perlé autour et des vaisseaux couvrant les marges. Il s'agit souvent d'une lésion non douloureuse et souvent négligée par les patients. Des saignements spontanés se manifestent. *L'ulcus rodens* est plutôt une lésion à croissance centrifuge avec une extension horizontale tandis que *l'ulcus terebrans* est plutôt une lésion d'envahissement vertical. Cette variante peut être extrêmement étendue et provoquer des défigurations. Elle peut envahir les zones adjacentes comme le crâne, les sinus, les yeux et de cette façon devenir très mutilante. Malgré l'extension de ces lésions, des métastases sont rares. Le traitement est un traitement chirurgical large avec reconstruction si nécessaire et parfois radiothérapie adjuvante.

---

## Le carcinome basocellulaire sclérodermique

Ce type histologique est caractérisé par un aspect nacré en plaques ayant souvent l'apparence d'une cicatrice atrophique et blanche dans la peau. Des télangiectasies ou de temps en temps un petit bord perlé peuvent être remarqués. Ces lésions sont surtout présentes au niveau de la face et présentent un envahissement local profond se propageant dans le derme loin au-delà des marges superficielles de cette lésion. Pour cette raison, les lésions sont souvent sous-estimées. Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale avec contrôle microscopique anatomopathologique en peropératoire ou la chirurgie de MOHS. La radiothérapie n'est pas recommandée dans ces lésions.

---

## Le carcinome basocellulaire multifocal superficiel

Contrairement aux autres types de carcinomes basocellulaires, de multiples lésions apparaissent en même temps au niveau du tronc ou des membres. Cette variante histologique est souvent observée chez les patients qui, 20 ou 30 ans au préalable, étaient traités à l'arsenic [43], chez des patients qui ont subi une radiothérapie pour des tumeurs à localisation interne ou encore chez des patients qui ont été exposés d'une façon chronique au soleil (travailleurs manuels à l'extérieur). Ces lésions sont souvent planes, sous forme de plaques bien définies, parfois entourées d'un fin bord perlé.

Le carcinome basocellulaire superficiel doit être différencié de toute pathologie inflammatoire de la peau, des lésions psoriasiques ou d'eczéma mais le diagnostic différentiel doit également être fait avec une maladie de Bowen.

Les carcinomes basocellulaires superficiels peuvent être traités par différentes techniques : une excision chirurgicale, un traitement de cryochirurgie guidé, un traitement photodynamique ou l'application de pommade à base de 5-FU 5 %, l'application d'imiquimod 5 % [38-40].

---

## Le carcinome basocellulaire pigmenté

Il s'agit d'une variante pigmentée du carcinome basocellaire de type solide. Le diagnostic différentiel est à faire avec un mélanome malin de type nodulaire ou SSM (*superficial spreading melanoma*).

D'autres diagnostics différentiels sont le kératoacanthome pigmenté, le nævus et l'angiokératome. Le traitement de ce subtype est comparable au traitement des carcinomes basocellulaires solides, c'est-à-dire exérèse chirurgicale ou radiothérapie.

## Pronostic

Comme déjà décrite, la fréquence de récurrence dépend du sous-type clinique et histologique des carcinomes basocellulaires mais également du choix du traitement. La fréquence de récurrence se situe entre 5 à 10 % selon les auteurs. Les carcinomes basocellulaires de la face, plus particulièrement du nez et des sillons nasogéniens, ont tendance à récidiver [37]. La résection chirurgicale contrôlée par examen anatomopathologique peropératoire réduit la fréquence de récurrence à 1 %.

Les métastases de carcinomes basocellulaires sont rares et leur fréquence est estimée de 0,0028 % à 0,55 % de tous les carcinomes basocellulaires. Les lésions à potentiel métastatique sont les lésions larges ou les grandes lésions ulcérées de type *ulcus rodens* ou *terebrans* envahissant également les structures osseuses.

Les métastases de carcinomes basocellulaires se dispersent par les canaux lymphatiques pour atteindre les ganglions reliés au site de drainage. Ultérieurement, les poumons [41] et le foie peuvent être atteints.

L'intervalle moyen entre le diagnostic du carcinome basocellulaire et la détection de métastases est de 7 à 34 ans (moyenne de 9 ans) avec une survie à 5 ans de 10 %.

## La survie et la prévention

Le traitement oral par rétinoïde, contrairement au  $\beta$ -carotène, peut prévenir voire différer l'apparition de carcinomes basocellulaires. Cette thérapie a surtout été utilisée dans le syndrome de Gorlin, chez les transplantés rénaux et dans le cadre de patients atteints de multiples kératoses actiniques.

Il est également prudent de suivre les patients régulièrement, de les informer des attitudes à prendre vis-à-vis du soleil et du rayonnement ultraviolet.

## Le carcinome spinocellulaire

### Incidence

La fréquence d'apparition du carcinome spinocellulaire est variable d'un endroit du monde à l'autre. Elle est différente d'une race à l'autre et variable selon les habitudes et les occupations de chaque population (tableau V).

**Tableau V**

|      | Race / Ethnies            | Femme/100 000 | Homme/100 000 |
|------|---------------------------|---------------|---------------|
| 1963 | Caucasiens aux Etats-Unis | 6,7           | 12,1          |
|      | Caucasiens à Honolulu     | 62            |               |
| 1983 | Caucasiens aux États-Unis | 41,4          |               |

L'incidence du carcinome spino-cellulaire augmente et est plus fréquente dans la race à carnation blanche.

En altitude, l'apparition du carcinome spino-cellulaire est plus grande que celle du baso-cellulaire.

## Les facteurs de risque

Le carcinome spino-cellulaire est plus fréquent parmi les albinos.

Des mutations du gène de suppression de tumeur p53 sont fréquemment retrouvées parmi les patients atteints de carcinome spino-cellulaire.

Les patients traités par rayons ultraviolets et psoralènes (PUVA) sont à plus haut risque.

Un tiers des tumeurs cutanées, développées dans les parties du corps préalablement traitées par la radiothérapie, sont des carcinomes spino-cellulaires. Une incidence plus élevée est également présente chez les patients immunodéprimés.

Plus récemment, certains carcinomes spino-cellulaires de la région anogénitale et péri-unguéal ont été liés à une étiologie infectieuse induite par certains HPV (16,18, et moins fréquents 31, 33, 35, 45).

## Clinique et diagnostic

Le carcinome spino-cellulaire peut se développer *de novo* dans la peau endommagée par le soleil ou chroniquement irritée ou se former à partir d'une lésion précancéreuse, telle que la kératose actinique, la maladie de Bowen, la radiodermite induite par la radiothérapie, une fistule chronique (par exemple sur une ostéomyélite) ou dans une séquelle de brûlure (ulcère de Marjolin). Nous pouvons également les retrouver dans les ulcères chroniques variqueux ou un ulcère chronique ailleurs, qui présente soudainement une prolifération tissulaire autre à côté du tissu de granulation typique de ces lésions.

Au départ, on aperçoit une lésion sous forme d'une plaque ou papule dans la peau : indurée, indolore, rouge ou couleur de la peau.

Très fréquemment, la peau qui l'entoure présente des signes d'atteinte actinique. Quand la lésion progresse, et elle le fait très vite comparé au carcinome baso-cellulaire, elle devient plus nodulaire et plus ferme. Des croûtes et des ulcérations se produisent. Dans certains cas, surtout pour des carcinomes spino-cellulaires kératosiques, la lésion est dominée par une corne d'aspect très dur et surélevée du restant de la peau.

Le diagnostic différentiel du carcinome spino-cellulaire comprend la kératose actinique, la maladie de Bowen (carcinome spino-cellulaire *in situ*), le kérato-acantome (cette lésion bénigne présente une régression spontanée en contraste avec le carcinome spino-cellulaire), le carcinome verruqueux (retrouvé surtout au niveau de la plante des pieds des hommes quoique d'autres localisations incluent la face, les fesses, la cavité buccale, le tronc et les extrémités), la tumeur de Buschke-Löwenstein ou carcinome verruqueux du gland pénien chez les hommes et du

vagin, la vulve et le col utérin (provoquée par le HPV 6 et 11), le mélanome malin amélanotique ou éventuellement une métastase cutanée d'une tumeur viscérale. L'exérèse de la lésion et l'examen histopathologique nous apportera le diagnostic.

### Traitement

Le traitement du carcinome spino-cellulaire est comparable à celui du carcinome basocellulaire. L'exérèse chirurgicale est la thérapie de choix. Une marge macroscopique de 4 à 6 mm est recommandée. Un examen microscopique extemporané avec contrôle des marges chirurgicales en peropératoire est recommandé.

La radiothérapie est efficace et peut être considérée pour des endroits difficiles à traiter comme le nez ou la lèvre chez les patients âgés. La radiothérapie est considérée comme contre-indiquée dans des lésions de carcinomes spino-cellulaires associés à l'HPV (mais les données à ce sujet ne sont pas encore fort concluantes) et dans les sites préalablement irradiés.

Le traitement photodynamique ainsi que l'application intralésionnelle d'interféron alpha sont des modalités thérapeutiques encore tout à fait expérimentales et doivent être uniquement réalisés dans le cadre d'études cliniques randomisées.

L'application d'imi-quimod peut être bénéfique dans la maladie de Bowen.

### Pronostic

Après le traitement, un suivi à long terme est recommandé, car 30 % des patients, présentant des carcinomes spino-cellulaires, vont développer une tumeur secondaire dans l'intervalle médian de quatre ans.

Les carcinomes spino-cellulaires à potentiel élevé de récurrence ou à potentiel métastatique sont caractérisés par :

- leur localisation : la région temporale, la face dorsale de la main, la lèvre, le front et l'oreille ;
- le diamètre : les tumeurs plus grandes que 2 cm ;
- la différenciation et l'infiltration du derme cutané ;
- les terrains de traumatisme chronique ;
- une évolution rapide et récidivante ;
- le patient à risque (par exemple, les patients immunodéprimés).

La fréquence d'apparition de métastases est de 0,5 % à 16 %. 85 % des carcinomes spino-cellulaires métastatiques s'expriment par un envahissement lymphatique régional. Pour ces derniers patients, la survie à cinq ans est réduite à 25 %.

---

## Les carcinomes cutanés : formes particulières

### Chez les patients à risque particulier

L'incidence des carcinomes cutanés est 500 000 fois plus élevée chez des patients immunodéprimés après transplantation d'organe.

L'évolution atypique des carcinomes basocellulaires à manifestation clinique exceptionnelle et même avec développement métastatique a été reportée aussi chez les patients HIV positifs.

Chez le patient porteur d'HPV, le développement du carcinome spinocellulaire est plus fréquent et relié à l'association entre l'exposition au soleil et le HPV comme cofacteur oncogénique. L'HPV oncogénique, comme les HPV sous-types 16 et 18, semble initier un processus carcinogénique multiphasique.

### **Le carcinome basocellulaire métatypique [60]**

Le carcinome peut être interprété comme une nouvelle entité parmi les tumeurs cutanées. Il est intermédiaire entre le carcinome basocellulaire et le spinocellulaire. Il affecte plus les hommes que les femmes (62,5 % *versus* 37,5 %). La région cervicofaciale est la plus affectée (71,7 %), ensuite le tronc (10 %), les membres inférieurs (9,6 %) et le crâne (3,7 %). Vu que ce carcinome est plus agressif que le carcinome basocellulaire, une excision plus large est recommandée.

### ***Epidermodysplasia verruciformis***

Il s'agit d'une forme rare, multifactorielle, génétique, immunologique et extrinsèque (UVB) en combinaison avec une infection à HPV. L'affection débute dans l'enfance jusqu'à 30 à 40 ans sous forme de lésions papuleuses et verruqueuses dispersées au niveau de la face, du cou, de la face dorsale des mains et des pieds. Un tiers des patients peuvent développer aussi bien des multiples carcinomes *in situ* et/ou des carcinomes spinocellulaires. Une fois que les carcinomes se développent, une excision chirurgicale doit être envisagée.

### **Le syndrome de Gorlin – la nævomatose basocellulaire – *Nevoid basal cell carcinoma syndrome* [50]**

Il s'agit d'une maladie héréditaire de transmission autosomique dominante, à pénétrance complète et à expressivité variable.

Les manifestations cliniques sont :

- de nombreux carcinomes basocellulaires ;
- des kératokystes odontogéniques des mâchoires ;
- des nævi basocellulaires ;
- de l'hyperkératose palmoplantaire ;
- des anomalies du squelette ;
- des calcifications ectopiques intracrâniennes ;
- de la dysmorphie faciale avec macrocéphalies.

Un retard mental est observé chez 5 % des patients. Deux équipes ont identifié en 1996 le gène du syndrome de Gorlin sur le chromosome 9q22.3. Il s'agit du gène *Patched1* PTCH1.

Parmi les patients présentant un carcinome basocellulaire, 1/200 est atteint du syndrome.

## Les endroits particuliers du corps

Les carcinomes cutanés de l'oreille externe [37] surtout de la conque peuvent être très agressifs et envahissants. Le traitement est en dehors de l'ablation de la tumeur (comprenant une pétrectomie, une parotidectomie superficielle et un curage cervical), associé à une radiothérapie (surtout dans les carcinomes spinocellulaires).

## Carcinomes cutanés rares

### Tumeurs annexielles malignes

Au sein des cancers cutanés, les tumeurs annexielles malignes sont les moins fréquentes. Le diagnostic est rarement posé cliniquement en raison d'une absence de trait clinique spécifique. Ces tumeurs primitives d'origine annexielle sont néanmoins dotées d'un potentiel métastatique (spécialement les carcinomes eccrines et sébacés). Ces tumeurs sont classiquement différenciées en quatre catégories : apocrines [62], eccrines [61], sébacées [63] et pileuses (tableau VI).

**Tableau VI**

|                  |                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Origine pileuse  | Pilomatricome malin<br>Carcinome tricholemmal                                                                                                                                                                           |
| Origine sébacée  | Épithélioma sébacé<br>Carcinome sébacé                                                                                                                                                                                  |
| Origine apocrine | Adénocarcinome apocrine<br>Maladie de Paget extramammaire                                                                                                                                                               |
| Origine eccrine  | Porocarcinome eccrine<br>Hidradénocarcinome<br>Tumeur mixte cutanée<br>Spiradénome malin<br>Cylindrome malin<br>Carcinome canalaire eccrine<br>Épithélioma eccrine<br>Carcinome adénoïde cystique<br>Carcinome mucineux |

### Diagnostic et traitement

Le diagnostic est surtout basé sur la pathologie et les caractéristiques morphologiques au microscope. Le traitement de l'ensemble des tumeurs annexielles malignes est similaire et consiste en une exérèse chirurgicale complète en marges saines (sans marge de sécurité de principe) avec un évidement ganglionnaire régional thérapeutique si la clinique suggère une dissémination à ce niveau. La radiothérapie a été appliquée occasionnellement pour le traitement de récurrences locales mais le contrôle local de la tumeur est mieux assuré par la chirurgie radicale avec un contrôle histologique des marges de résection, ou par la chirurgie de Mohs.

## **Dermatofibrosarcome protuberans [64-67]**

Le dermatofibrosarcome protuberans (DFSP) est une tumeur conjonctive qui se situe tant du point de vue clinique qu'histologique entre le dermatofibrome (bénin) et le fibrosarcome. Cette tumeur se développe plus fréquemment chez l'adulte jeune et est plus souvent rencontrée chez l'homme. L'incidence réelle est inconnue. Les sites anatomiques de présentation sont le tronc (80 %), la tête et le cou (15 %) et les extrémités (5 %). La tumeur est presque toujours primitive bien que le rôle étiologique d'un traumatisme antérieur ait parfois été évoqué. Le DFSP se présente classiquement comme une tumeur à croissance lente, ferme et fixée à la peau. Il peut s'agir d'une plaque ou de lésions nodulaires. L'épiderme sus-jacent, souvent aminci, peut localement s'ulcérer. Si l'évolution est très prolongée, la tumeur peut atteindre plusieurs centimètres de diamètre et peser plusieurs kilos. À ce stade, des phénomènes de nécrose et de compression peuvent s'observer. Une variante de DFSP à différenciation fibrosarcomateuse a été décrite plus récemment et semble associée à un pronostic plus réservé. Un sous-type pigmenté existe (tumeur de Bednar), cependant elle ne semble pas différente dans son pronostic de DFSP classique. L'évolution spontanée de la tumeur est essentiellement locale et extrêmement lente. Les métastases ganglionnaires ou à distance sont très rares et ne surviennent le plus souvent qu'après une ou plusieurs récives. Le traitement est basé sur une exérèse chirurgicale radicale de la tumeur. Des marges de 5 cm de tissus sains au niveau du tronc et des extrémités, et de 2 cm au niveau tête et cou, sont nécessaires. La résection doit emporter le plan aponévrotique sous-jacent. Le développement d'un traitement moléculaire orienté a été introduit dans le traitement des dermatofibromes non réséquables mais récidivants et/ou métastasiants : il s'agit de l'imatinib mésylate utilisé dans le traitement de leucémies myéloïdes chroniques. L'imatinib mésylate est un inhibiteur spécifique de différentes protéine-tyrosine kinases. Un réarrangement du gène PDGFRB avec le gène COL1A1 amenant une surexpression du PDGFRB est généralement retrouvé. L'analyse cytogénétique ou immunohistochimique peut compléter l'investigation pour déterminer la pertinence d'un traitement à l'imatinib.

La radiothérapie a une place limitée dans le traitement : elle est recommandée chez les patients dont les marges restent envahies après l'excision. Néanmoins, un suivi de très près est nécessaire après la radiothérapie car la tumeur peut devenir plus agressive. Les évidements ganglionnaires ne sont nécessaires qu'à titre thérapeutique. La chirurgie de Mohs offre de bons résultats dans le contrôle de cette tumeur.

## **Tumeur de Merkel [68]**

Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur neuroendocrine primitivement cutanée qui pose d'importants problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Il s'agit d'une tumeur rare avec environ 600 cas rapportés. L'incidence réelle est cependant inconnue. Cette tumeur survient surtout chez l'adulte de plus de 65 ans mais a été décrite à tout âge. La moitié des cas se présentent au niveau de la tête et du cou,

40 % au niveau des extrémités et 10 % au niveau du tronc. Cliniquement, il s'agit d'un nodule ou d'une plaque indurée, rouge violacée, présentant des téléangiectasies fines. L'épiderme sus-jacent peut être le siège d'ulcérations. Cet aspect clinique est malheureusement peu spécifique et le diagnostic reste anatomopathologique. Il s'agit d'une tumeur de mauvais pronostic avec une grande fréquence de récurrences locales et de dissémination à distance. Les métastases ganglionnaires surviennent chez 50 à 75 % des patients et plus de 30 % vont présenter des métastases à distance. Le pronostic à long terme est sombre : 50 % de survie à trois ans. Le traitement est radiochirurgical et associe une exérèse large avec 3 cm de marges de sécurité et une radiothérapie externe de la zone d'exérèse et du territoire ganglionnaire de drainage. La chimiothérapie systémique est sans valeur à titre préventif et n'offre que des réponses partielles temporaires en cas de maladie disséminée. Une surveillance rapprochée doit être appliquée impérativement dans le suivi de cette affection.

### Carcinome verruqueux cutané [70, 71]

Le carcinome verruqueux est un épithélioma spinocellulaire de bas grade décrit initialement par Ackerman au niveau de la cavité buccale. Il se présente également dans la région anogénitale où il fut décrit sous le nom de condylome acuminé géant. Une autre localisation est la face plantaire du pied où il est connu comme le *carcinomata cinnuculatum*. L'incidence exacte de cette localisation est inconnue. Plusieurs facteurs étiologiques ont été avancés, dont le fait de chiquer du tabac (basé sur les descriptions d'Ackerman). Une étiologie virale a été suggérée en rapport avec les condylomes et des infections virales ont été décrites dans les cas cutanés. L'existence d'infections chroniques et de cicatrices de longue durée représente un facteur de risque important également. Cliniquement, il s'agit d'une lésion exophytique bien délimitée à croissance lente et asymptomatique. La confrontation de la pathologie et de la clinique confirmera le diagnostic. Le traitement est chirurgical. Aucune marge de sécurité n'est nécessaire mais la lésion doit être enlevée en totalité. Seul deux cas furent décrits avec des métastases à distance.

Le carcinome cutané est considéré comme une épidémie en émergence chez les Caucasiens.

- L'incidence d'apparition des carcinomes cutanés varie avec le temps d'exposition au rayonnement UV mais dépend également du phototype du patient.
- Le traitement est spécifique pour chaque type histologique.
- Les patients transplantés, immunodéprimés, porteur d'HIV et HPV sont plus à risque de développer un carcinome cutané.
- La recherche génétique apportera des données spécifiques.

## Références

1. National Cancer Institute of Canada (1992-2008) Canadian Cancer Statistics, NCIE, Toronto
2. Homer MJ, Ries LAG, Krapcho M *et al.* (2009) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/CSR/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/CSR/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site
3. International Agency for Research on Cancer (1992) Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; Ultraviolet Radiation vol. 55, Lyon : IARC
4. Elwood JM (1992) Melanoma and sun exposure: contrasts between intermittent and chronic exposure. *World J Surg* 16: 157-65
5. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ (1992) Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight exposure habits. *J Natl Cancer Inst* 76: 403-14
6. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ *et al.* (1998) The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II: Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 42: 319-24
7. Kohl HK, Caruso A, Gage I *et al.* (1990) Evaluation of melanoma/skin cancer screening in Massachusetts. Preliminary results. *Cancer* 65: 375-9
8. Bolognia JL, Berwick M, Fine JA (1990) Complete follow-up and evaluation of a skin cancer screening in Connecticut. *J Am Acad Dermatol* 23: 1098-106
9. Gree A, Leslie D, Weedon D (1988) Diagnosis of skin cancer in the general population: clinical accuracy in the Nambour survey. *Med J Aust* 148: 447-50
10. Cassileth BR, Clark WH Jr, Lusk EJ *et al.* (1986) How well do physicians recognize melanoma and other problem lesions. *J Am Acad Dermatol* 14: 555-60
11. Ramsay DL, Fox AB (1981) The ability of primary care physicians to recognize the common dermatoses. *Arch Dermatol* 117: 620-2
12. Wagner RF Jr, Wagner D, Tomich JM *et al.* (1985) Diagnoses of skin disease: dermatologists vs. Nondermatologists. *J Dermatol Surg Oncol* 11: 476-749
13. Lee G, Massa MC, Welykyj S *et al.* (1991) Yield from total skin examination and effectiveness of skin cancer awareness program. Findings in 874 new dermatology patients. *Cancer* 67: 202-5
14. Keefe M, Dick DC, Wakeel RA (1990) A study of the value of the seven-point checklist in distinguishing benign pigmented lesions from melanoma. *Clin Exp Dermatol* 15: 167-71
15. MacKie RM, Holde D (1992) Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *BMJ* 304: 1012-5
16. Thompson SC, Jolley D, Marks R (1993) Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 329: 1149-51
17. Hunter DJ, Golditz GA, Stampfer MJ *et al.* (1990) Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women. *Ann Epidemiol* 1: 13-23

18. Beitner H, Norell SE, Ringborg U *et al.* (1990) Malignant melanoma : actiological importance of individual pigmentation and sun exposure. *Br J Dermatol* 122: 43-51
19. Robinson JK (1992) Compensation strategies in sun protection behaviours by a population with nonmelanoma skin cancer. *Prev Med* 21: 754-65
20. US Preventive Services Task Force (1989) Guide to Clinical Preventive Services : an Assessment of the Effectiveness of 169 Interventions. Willimans & Wilkins, Baltimore, Md, 9: 71-5
21. Burg G (2000) Atlas of cancer of the skin, Churchill Livigstone
22. Armstrong BK (1994) Stratospheric ozone and health. *Intl J Epidemiol* 23: 873-85
23. Berger D, Robertson DF *et al.* (1975) Filed measurements of biologically effective UV radiation. In impacts of Climatic Change of the Biosphere. CIAP Monograph I, Department of Transportation DOT-TST-75-55, Springfield, VA NTIS: 2: 235-63
24. Farman JC, Gardiner BG, Shanklin JD (1985) Large losses of total ozone in Antarctica reveal seasonal ClOxNOx interaction. *Nature* 315: 207-10
25. Green AES, Hedinger RA (1978) Models relating ultraviolet light and non-melanoma skin cancer incidence. *Photochem Photobiol* 28: 283-91
26. Kricger A, Amrstron BK, English Dr (1994) Sun exposure and non melanocytic skin cancer. *Cancer Causes Control* 5: 367-92
27. Kripke ML (1990) Effects of UV radiation on tumor immunity. *J Natl Cancer Inst* 82 17: 1392-96
28. Roan S (1990) Ozone Crisis, The 15-year Evolution of a Sudden Global Emergency, New-York: Wiley & Sonc Inc
29. Rundel RD, Nachtwey DS (1983) Projections of increased non-melanoma skin cancer incidence due to ozone depletion. *Photochem Photobiol* (38) 18: 557-91
30. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr (1982) Solar radiation. *Cancer Epidemiology and Prevention* (Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds). W.B. Saunders Company, Philadelphia, p 254-76
31. Scotto J, Fears Tr (1987) The association of solar ultraviolet and skin melanoma incidence among Caucasians in the United States. *Cancer Invest* 5: 275-83
32. Scotto J, Fears TR, Gori GB (1976) Measurements of Ultraviolet Radiation in the United States and Comparison with Skin Cancer Data. DHEW (NIH) n° 76-1029. Dethesda, MD. National Cancer Institute
33. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr (1983) Incidence of nonmelanoma skin cancer in the United States. *NCI NIH Publ.* n° 83-2433
34. Scotto J, Cotton G, Urbach F *et al.* (1988) Biologically effective ultraviolet radiations : surface measurements in the United States 1974 to 1985. *Science* 239: 762-4
35. World Meteorological Organization (WMO) (1989) Global Ozone Research and Monitoring Project-Report n° 20, Scientific assessment of stratospheric ozone. NASA
36. Wong CSM, Strange RC, LEAR JT (2003) Basal cell carcinoma. *BMJ* 327: 794-8

37. Yoon M, Chougule P, Dufresne R, Wanebo HJ (1992) Providence, Rhode Island. Localized carcinoma of the external ear is an unrecognized aggressive disease with a high propensity for local regional recurrence. *Am J Surg* 164: 154
38. Dahl MV (2000) Imiquimod : un modificateur de la réponse immunitaire. *J Am Acad Dermatol* 43: S1-5
39. Sauder DN (2000) Immunomodulatrices et des propriétés pharmacologiques de l'imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 43: S6-11
40. Edwards L (2000) Imiquinod dans la pratique clinique. *J Am Acad Dermatol* 43: S12-17
41. Berardi RS, Korba J, Melton J, Chen H (1991) Pulmonary metastasis in nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Int Surg* 76: 64-6
42. Dunn JE Jr, Levin EA, Linden G *et al.* (1965) Skin cancer as a cause of death. *Calif Med* 102: 361-3
43. EPA Risk Assessment Forum (1988) Special report on ingested inorganic arsenic – Skin Cancer: Nutritional essentiality. US Environmental Protection Agency, EPA/625/3-87013, Washington, DC
44. Fears TR, Scotto J (1983) Estimating increases in skin cancer morbidity due to increases in ultraviolet radiation exposure. *Cancer Invest* 1: 119-26
45. Fleming ID, Barnawell JR, Burlison PE *et al.* (1975) Skin cancer in black patients. *Cancer* 35: 600-5
46. Glass AG, Hoover RN (1989) The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 262: 2097-100
47. Green MH, Fraumeni JF Jr (1979) The hereditary variant of malignant melanoma. In: Clarck WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ (eds.) *Human Malignant Melanoma*. New York: Grune and Stratton
48. Kipling MD, Waldron HA (1976) Polycyclic aromatic hydrocarbons in mineral oil, tar, and pitch, excluding petroleum pitch. *Prev Med* 5: 262-78
49. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J (1984) DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis* 5: 511-4
50. Lacombe D (1997) Le syndrome de Gorlin. *Encyclopédie Orphanet*
51. Lindquist C (1979) Risk factors in lip cancer: a questionnaire survey. *Am J Epidemiol* 109: 521-30
52. Malik MOA, Hidayatalla A, Daoud EH *et al.* (1974) Superficial cancer in the Sudan – A study of 1225 primary malignant superficial tumours. *Br J Cancer* 30: 355-64
53. Marks R, Rennie G, Selwood TS (1988) Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1 (8589) 9: 795-7
54. Marks R, Jolley D, Dorevitch AP *et al.* (1989) The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population : results of a five-years prospective study. *Med J Aust* 150: 475-8
55. Mc Calmont TH (1996) A call for logic in the classification of adnexal neoplasms. *Guest Editorial, Am J of Dermatopath* 18: 103-9
56. NIH Consensus Development Conferences Statement (1989) Sunlight, Ultraviolet Radiation and the Skin 7(8)
57. Santa Cruz DJ (1987) Sweet gland carcinoma: a comprehensive review. *Seminars in Diagnostic Pathologic* 4: 38-74

58. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr (1983) Incidence of non melanoma skin cancer in the United States. NCI NIH Publ. n° 83-2433
59. Scotto J, Fraumeni JF Jr (1982) Skin (other than melanoma) In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds) Cancer Epidemiology and Prevention. W.B. Saunders, Philadelphia
60. Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S *et al.* (2008) Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. J Exp Clin Cancer Res 27: 65
61. Weedon D (1984) Eccrine tumors. A selective review. J Cutan Pathol 11: 431-36
62. Paties C, Taccagni GL, Papotte M *et al.* (1993) Apocrine carcinoma of the skin Cancer 71: 375-81
63. Priolean SF, Santa Cruz DJ (1984) Sebaceous gland neoplasm. J Cutan Pathol 11: 396-414
64. Chen CSJ, Siegel DM (2007) Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment & medication. @Medecine – update
65. Taylor HB, Helwig EB (1965) Dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 115 cases. Cancer 15: 717-25
66. Rich JD, Zbylski JR, Larossa DD (1980) Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. Am Surgeon 46: 208-15
67. Fish FS (1996) Soft tissue sarcoma in dermatology. Dermatol Surg 22: 268-73
68. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM (1993) Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 29: 143-56
69. Haag ML, Glass LF, Fenske NA (1995) Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. Dermatol Surg 32: 1-21
70. Aton JK, Kinstrey TE (1981) Verrucous carcinoma arising from a burn scar. Int J Dermatol 20: 359-61
71. Klima M, Kurtis B, Jordan Jr PH (1980) Verrucous carcinoma of skin. J Cutan Pathol 7: 88-98

Le lien entre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les néoplasies a été mis en évidence en 1981 à l'occasion de la première description de cas de maladie de Kaposi chez des jeunes hommes homosexuels caucasiens qui présentaient une sévère immunodépression, attribuée par la suite au sida. En plus de cette maladie tumorale définissant originellement le stade sida, d'autres pathologies malignes telles que les lymphomes non hodgkiniens (LNH) de haut grade et les cancers du col invasifs ont été retrouvés avec une prévalence accrue chez les individus atteints de l'infection à VIH et ont été également classés comme tumeurs définissant le stade sida [1]. L'avènement des traitements antirétroviraux dits optimaux, qui a débuté en 1996 avec l'introduction d'inhibiteurs de protéase, a profondément modifié non seulement la morbi-mortalité due au VIH, mais également le spectre des différentes néoplasies. Si certaines des néoplasies directement liées à l'infection à VIH ont significativement diminué, d'autres tumeurs considérées comme ne définissant pas le stade sida sont apparues chez une proportion de patients plus importante que dans la population générale : maladie de Hodgkin, cancer du canal anal, cancer du poumon, cancers cutanés et hépatocarcinomes pour ne citer que les principaux cancers [2]. En outre, ces pathologies malignes paraissent plus invasives et étendues, survenant dans une population plus jeune par rapport à la population générale, avec un pronostic souvent plus défavorable et un taux de mortalité plus élevé.

L'augmentation de la durée de vie des patients infectés par le VIH peut expliquer l'incidence croissante de ces maladies, mais elle ne peut pas entièrement expliquer l'augmentation des taux de cancer. La pathogenèse de ces tumeurs paraît hautement variable, certaines sont liées à des virus tels que l'herpès virus 8 (HHV8), l'Epstein-Barr (EBV), le papillomavirus humain (HPV) ; d'autres sont liées à des facteurs environnementaux tels que l'exposition au soleil ou au tabac. Une récente méta-analyse comparant deux populations immunodéprimées (patients infectés par le VIH et transplantés) suggère que le risque accru de cancer dû aux infections peut être attribué à l'immunodéficience [3]. En vue d'optimiser la prise en charge des patients et d'améliorer le pronostic, la prise en charge des patients infectés par le VIH et atteints d'un cancer concomitant doit être multidisciplinaire et impliquer une expertise du VIH, de l'oncologie et de la pharmacologie.

## Épidémiologie

L'infection à VIH est associée à un risque accru de développer la maladie de Kaposi, lymphomes cérébraux primitifs (LNH) et cancers du col utérin. Ces trois cancers définissent le stade sida [1]. La question de la relation entre l'infection à VIH, l'immunodépression qui en résulte et les autres types de cancer a été étudiée dans plusieurs études de cohortes avant 1996 et jusqu'à l'avènement des thérapies antirétrovirales combinées [3-5]. Dans ces études, les ratios d'incidence standardisée ont été estimés [4], mais il faut garder à l'esprit que ces ratios sous-estiment le risque relatif réel des patients VIH/sida par rapport à celui des patients non exposés au virus. Depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales optimales, quatre grandes études comparatives sont recensées à ce jour. Ces études dégagent les mêmes tendances évolutives. Parmi les cancers définissant le stade sida, les incidences du lymphome non hodgkinien et de la maladie de Kaposi ont significativement diminué depuis l'utilisation des combinaisons d'antirétroviraux, tandis que le taux d'incidence des cancers cervicaux est resté stable dans le temps. Le risque de ces trois cancers est pourtant toujours élevé comparativement à ce qu'il est dans la population générale [2, 5-7]. Globalement, les trois principales études sont en accord, avec un ratio d'incidence estimé des cancers ne définissant pas le stade sida variant de 2 à 3 et restant stable dans le temps, avec des résultats différents selon le type de cancer [6]. En revanche, le taux d'incidence spécifique des lymphomes hodgkiniens a augmenté à partir du moment où l'on a utilisé les antirétroviraux combinés, de manière cohérente dans l'ensemble des études. Pour d'autres cancers ne définissant pas le stade sida, il n'y a pas d'impact clair de l'utilisation des combinaisons d'antirétroviraux sur les taux d'incidence spécifique. Les patients infectés par le VIH ont également des risques augmentés de cancer du poumon, dus en partie à l'exposition plus importante au tabac [8], d'hépatocarcinome, lié aux co-infections par le VHB et le VHC, ainsi qu'un risque accru de cancer anal lié à l'infection à HPV. Dans une récente méta-analyse incluant sept études avec des patients séropositifs ou au stade sida (sans distinguer les maladies apparues avant et après l'ère des antirétroviraux combinés) et cinq études d'individus transplantés [3], on a constaté une augmentation du risque de cancers dans les deux sous-groupes par rapport à la population générale, dont la plupart étaient dus à une cause infectieuse (LNH, Hodgkin, Kaposi, foie, col utérin, anus), à l'exception du cancer du poumon.

En France, dans l'étude de mortalité 2005 [9], une des trois causes de décès chez les patients infectés par le VIH était une pathologie néoplasique, dont 42 % de maladie définissant le stade sida. Dans une étude récente, Biggar *et al.* [10] ont décrit la survie après le diagnostic de cancer chez les patients atteints de sida à New York. Entre 1996 et 2000, le taux de survie à deux ans chez les patients au stade sida était de 58 % pour la maladie de Kaposi, de 41 % pour les LNH systémiques, de 29 % pour les LNH cérébraux, de 64 % pour les cancers cervicaux, de 10 % pour les cancers du poumon, de 55 % pour la maladie de Hodgkin et de 76 % pour les cancers du canal anal. Il n'y avait pas de résultat pour les cancers hépatiques.

## Néoplasies définissant le stade sida

### Maladie de Kaposi

Bien que son incidence ait beaucoup diminué depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales combinées, elle demeure la deuxième tumeur la plus fréquente chez les patients infectés par le VIH [11]. Dans la base de données de l'infection à VIH de la Fédération française hospitalière, son incidence entre 1994 et après 1999 est passée de 32 cas à 3 cas pour 1 000 personnes par an, avec une certaine stabilité jusqu'en 2006 [12]. Le risque d'atteinte viscérale diminue de plus de 50 %, et celui de la localisation cutanée de moins de 30 %. Les individus infectés par le VIH ont une prévalence importante de co-infection par le virus HHV8 [13] identifiée soit par la virémie ou par la sérologie, et associée à un risque élevé de maladie de Kaposi. De plus, des mesures de l'immunodépression liée au VIH et de la réplication virale, reflétées par un taux bas de lymphocytes T CD4+ et un niveau élevé de réplication virale, sont fortement prédictives de la maladie de Kaposi [13, 14]. Maurer *et al.* ont cependant rapporté des cas de maladie persistante malgré un taux élevé de CD4 et une charge virale basse [15]. Ce phénomène risque d'être de plus en plus fréquent avec le vieillissement de la population infectée par le VIH. Une surveillance attentive est donc recommandée pour ce groupe de patients. La maladie de Kaposi est le plus souvent classifiée selon le système du groupe des essais cliniques de l'ACTG, qui définit des groupes de bon et de mauvais pronostic selon trois critères, le volume tumoral, la fonction immunitaire mesurée par le taux de lymphocytes CD4 et le caractère systémique de la maladie [16]. Depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales, une évaluation prospective de cette classification a montré que seule la combinaison d'une tumeur de stade avancé et d'une maladie systémique permet d'identifier les patients de mauvais pronostic [17]. La combinaison des thérapies antirétrovirales a montré un réel bénéfice non seulement dans le contrôle de la réplication du VIH mais aussi dans la régression de la taille et du nombre des lésions de la maladie de Kaposi. Ainsi, le traitement antirétroviral est devenu le traitement de base de cette maladie. Les bénéfices sont l'inhibition de la réplication du VIH, la diminution de la production de la protéine Tat trans-activatrice du VIH, l'amélioration de la réponse immunitaire vis-à-vis de HHV8 et l'activité anti-angiogénique directe de certains inhibiteurs de protéase [18]. Chez les patients avec des lésions cutanées limitées et une CV basse, une thérapie antirétrovirale efficace peut représenter le premier palier de traitement de cette maladie. Cette information pourrait être utilisée à l'initiation d'une thérapie antirétrovirale chez les patients naïfs de traitement ou lors du recours à une thérapie plus active dans le cadre d'un échec de traitement avec une résistance virale. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique systémique est nécessaire chez les patients avec une maladie avancée ou rapidement progressive. La décision d'instaurer une chimiothérapie n'est pas fondée seulement sur l'extension de la maladie de Kaposi, mais aussi sur des paramètres comme le performance status, les co-morbidités, le degré d'immunosuppression et les traitements concomitants [18]. De larges études randomisées ont établi comme première ligne de chimiothérapie les anthracyclines liposomales (doxorubicine liposomale 20 mg/m<sup>2</sup>/3 semaines, daunorubicine liposomale 40 mg/m<sup>2</sup>/2 semaines) avec, selon les études,

une tolérance meilleure ou des taux et des durées de réponse meilleurs que pour l'association de cytotoxiques (bléomycine + vincristine + doxorubicine) [19-21]. Le paclitaxel est l'agent cytotoxique le plus récemment approuvé dans la maladie de Kaposi. Il a démontré une efficacité importante, même chez les patients ayant une maladie résistante aux anthracyclines, avec des taux de réponse compris entre 60 et 70 % dans les études de phase II [22, 23]. Par rapport aux autres chimiothérapies, la durée de réponse avec le paclitaxel (environ dix mois) reste parmi les plus longues observées. Étant donné qu'il peut exister de nombreuses interactions avec les thérapies antirétrovirales combinées, des réductions de la dose de paclitaxel peuvent être nécessaires quand il est administré avec des médicaments métabolisés par les voies du cytochrome P450. Bien que l'expérience clinique avec le docétaxel soit plus limitée, des petites études suggèrent que cette alternative peut produire des réponses significatives [24, 25].

Pour les patients ayant retrouvé une immunité appropriée avec les thérapies antirétrovirales combinées mais présentant des lésions cutanées résiduelles, l'interféron  $\alpha$  reste intéressant, avec des réponses chez 20 à 40 % des patients [26]. Cependant, les traitements avec de hautes doses d'interféron sont souvent associés à des effets indésirables importants. Des récentes avancées dans la compréhension de la pathogenèse de la maladie de Kaposi (infection des cellules endothéliales par HHV8) ont mené au développement de nouveaux agents ciblés, comme des inhibiteurs de métalloprotéases (Col-3), des inhibiteurs d'angiogenèse (thalidomide, fumagilline), des inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib mésylate), de PDGFR, c-kit et de m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), des thérapies antirétrovirales d'HHV8 (ganciclovir, foscarnet) [18].

## Lymphomes non hodgkiniens

Actuellement, les lymphomes non hodgkiniens représentent la pathologie maligne définissant le stade sida la plus fréquente et l'une des causes les plus fréquentes de mortalité chez les patients VIH. En France, dans une étude récente analysant les causes et les caractéristiques des décès chez les patients VIH avec une réponse immunologique et virologique aux thérapies antirétrovirales combinées, en 2000, sur les 149 décès enregistrés, 15 % étaient dus aux néoplasies secondaires au sida, et en premier lieu au lymphome non hodgkinien [27]. Inversement, l'incidence des lymphomes cérébraux primitifs secondaires au sida a beaucoup diminué depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales combinées. Dans la FHDH, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens systémiques a diminué entre 1993 et 2006 de 8,6 à 2,8 cas pour 1 000 personnes par an ( $p < 10^3$ ) [28]. Cette baisse a été observée en Europe et aux États-Unis.

L'OMS a réparti les LNH secondaires au sida en trois catégories : les lymphomes de type Burkitt, B à grandes cellules, ou des variantes immunoblastiques ou anaplasiques ; des lymphomes plus en relation avec le VIH, comme les lymphomes primitifs des séreuses ; et les lymphomes décrits également dans d'autres formes d'immunosuppressions, comme les désordres lymphoprolifératifs polymorphiques ou post-transplantation [29].

La plupart sont des lymphomes agressifs de haut grade. La présentation clinique classique est une maladie extraganglionnaire avec des localisations inhabituelles (anus, rectum, nez, peau, testicules, cavité buccale, tissus mous). L'autre présentation fréquente concerne les lymphomes des cavités, avec un tropisme spécifique pour les cavités séreuses. Ainsi, la présentation des lymphomes secondaires au sida est différente de celle observée dans la population générale : elle est associée à une incidence en diminution depuis 1996 ; cela suggère que le rôle de la fonction immunitaire dans les lymphomes secondaires au sida est différent [30]. Le taux de cellules CD4 est peut-être prédictif du risque de développement de lymphomes secondaires au sida, et la reconstitution immunitaire avec les thérapies antirétrovirales combinées peut être responsable de la diminution de leur incidence [30]. Bien que l'incidence des LNH ait beaucoup diminué, certains facteurs pronostiques restent bien identifiés : un taux bas de cellules CD4, une CV élevée, un âge avancé, un sexe masculin, ces facteurs devant être pris en compte dans la surveillance des patients. D'autres facteurs, comme un âge supérieur à 35 ans, un taux de CD4 < 100/mm<sup>3</sup>, l'index pronostique des lymphomes (IPI) et le contrôle de la réplication du VIH par les thérapies antirétrovirales combinées, ont démontré qu'ils étaient des facteurs pronostiques. Pour l'instant, dans une récente étude de cohorte, le bénéfice des thérapies antirétrovirales combinées sur la réplication virale est apparu comme associé de façon indépendante à une augmentation de la survie chez les patients présentant des lymphomes traités depuis deux ans [31].

En termes de thérapie, grâce aux thérapies antirétrovirales combinées, le traitement peut être réalisé avec des doses standards sans augmenter la toxicité [30]. La question de l'utilisation concomitante ou juste après la chimiothérapie des thérapies antirétrovirales combinées est toujours débattue. Dans tous les cas, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques, comme le G-CSF ou l'érythropoïétine, permet de prévenir la diminution des doses de chimiothérapie et les complications hématologiques, sans oublier la prophylaxie des infections opportunistes, comme la toxoplasmose ou la pneumocystose. Le patient peut être traité selon un protocole CHOP à des doses optimales, avec ou sans rituximab ou avec de l'étoposide, la prednisonne, la vincristine, du cyclophosphamide et la doxorubicine (EPOCH) [31-33] à des doses adaptées.

Concernant l'utilisation du rituximab, il faut signaler des résultats contradictoires. Kaplan *et al.* ont rapporté, dans l'essai 010 de l'AIDS Malignancies Consortium, que 15 décès sur 16 par infection étaient survenus dans le bras rituximab [34]. En revanche, dans une autre étude [35], la plupart des décès étaient secondaires à une progression du lymphome. Ces résultats différents sont peut-être dus au fait que les taux de cellules CD4 étaient différents dans les deux études. Il est difficile de déterminer le rôle respectif de l'ajout du rituximab et de la meilleure prise en charge globale de la maladie chez ces patients.

Les intensifications avec ou sans greffe de cellules souches ont été étudiées. Il a ainsi été montré que les thérapies antirétrovirales combinées n'étaient pas contre-indiquées dans le cadre des greffes. Dans un récent rapport, des patients restaient en rémission après deux ans de suivi, sans effet indésirable supplémentaire par rapport à la population générale [36]. En effet, aujourd'hui, dans la période suivant l'avènement des thérapies antirétrovirales combinées, les patients avec des lymphomes secondaires au VIH présentent une survie médiane nettement plus

longue. Cette amélioration de la survie globale semble corrélée à la réponse virologique à la thérapie antirétrovirale et à une diminution de la mortalité secondaire au sida. Dans une étude française, le R-CHOP a montré une efficacité chez les patients présentant des lymphomes B à grandes cellules associés au VIH, avec un taux de réponse complète de 77 % et un taux de survie globale à deux ans de 75 % [34]. De plus, dans une autre étude française récente, la survie globale à cinq ans chez 200 patients traités après l'avènement des thérapies antirétrovirales combinées était de 45 %, alors qu'elle n'était que de 24 % chez les 65 patients traités avant les thérapies antirétrovirales combinées. Dans cette étude, la survie globale atteint 56 % chez les patients ne présentant plus de réplication du VIH, ce qui est proche de ce qui est observé dans la population générale présentant des lymphomes agressifs de pronostic défavorable. Cela suggère donc que les patients atteints de lymphomes secondaires au sida doivent être traités comme les patients non infectés afin d'atteindre les mêmes survies médianes [30, 37]. Pour les lymphomes cérébraux primitifs, la radiothérapie avec des corticostéroïdes reste une approche standard, avec ou sans protocole de méthotrexate haute dose, associée à la poursuite de la thérapie antirétrovirale combinée [38].

### Cancer du col

Chez les patientes VIH, il est bien connu que les femmes ont un risque accru de cancer du col utérin, si bien que depuis 1993, le Center for Disease Control a décidé d'inclure les femmes infectées par le VIH présentant un cancer du col utérin dans la définition du stade sida. Clifford *et al.* ont trouvé une augmentation statistiquement significative du cancer du col utérin chez les femmes infectées par le VIH [5]. Aucun n'a été observé chez les patientes sous thérapie antirétrovirale combinée.

Dans une étude prospective française incluant 1 124 femmes infectées par le VIH, le taux d'incidence du cancer du col était de 1,1 cas pour 1 000 personnes par an ce qui est 10 fois plus important que dans la population générale [39]. L'immunosuppression et la co-infection HPV jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de cette maladie. Les génotypes jamais ou rarement retrouvés dans les cancers du col utérin sont définis comme des sous-types de bas risque : ils incluent les HPV 6 et 11. Les types à haut risque, qui incluent les HPV 16, 18, 45 et 31, sont fréquents dans les cancers du col utérin. Les infections persistantes avec des types de haut risque, comme HPV 16, sont des déterminants majeurs de cancer du col utérin [40]. L'utilisation des thérapies antirétrovirales combinées ne semble pas avoir d'effets sur l'évolution de ces infections liées à l'HPV et ne semble pas permettre de réduire l'incidence. Inversement, il y a une augmentation significative de néoplasies intraépithéliales cervicales chez les patientes infectées par le VIH, ce qui renforce le rôle des programmes de dépistage dans cette population de patientes [41]. L'infection HPV représente la cause la plus importante de néoplasies pré-invasives du col et reste responsable d'une progression rapide à partir des lésions évoluant vers une forme infiltrante [42].

Les femmes infectées par le VIH et atteintes de néoplasies du col ont par ailleurs des présentations spécifiques : maladie avancée au diagnostic, taux de rechute élevé et cytotoxicités inhabituelles [43]. En fonction du statut de la mala-

die, les recommandations concernant la prise en charge des cancers du col utérin chez les femmes infectées par le VIH sont les mêmes que pour la population générale, avec cependant quelques particularités, notamment en ce qui concerne les interactions entre les thérapies antirétrovirales combinées et les cytotoxiques. Les patientes infectées par le VIH et atteintes d'un cancer du col risquent davantage de mourir de celui-ci que d'une autre maladie liée au VIH. Il est donc important d'augmenter les programmes de dépistage pour réduire l'incidence et le taux de mortalité, tout particulièrement vis-à-vis des lésions préneoplasiques.

---

## Néoplasies ne définissant pas le stade sida

Les patients infectés par le VIH semblent risquer davantage de développer des cancers ne faisant pas partie de la définition du sida : maladie de Hodgkin, cancers du canal anal, du poumon, cancers cutanés et carcinome hépatocellulaire, parmi les principaux. Les ratios d'incidence standardisés pour ces cancers vont de 2 à 3, avec des résultats différents selon le type de cancer [2, 5-7]. Dans une étude rétrospective, les facteurs prédictifs des cancers ne définissant pas le stade sida étaient un âge supérieur à 40 ans, une longue durée d'infection VIH et des antécédents d'infection opportuniste [44].

---

## La maladie de Hodgkin (ou lymphomes de Hodgkin)

La maladie de Hodgkin est devenue la néoplasie ne définissant pas le stade sida la plus fréquente. Les risques relatifs par rapport à la population générale sont plus considérables et varient entre 5 et 25 [45]. Depuis les thérapies antirétrovirales combinées [5, 6], la FHDH [28] montre que l'incidence des lymphomes de Hodgkin est de 1 cas pour 1 000 personnes par an, ce qui correspond à un risque relatif 25 fois plus important chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale, ce taux augmentant avec le temps. Cela peut s'expliquer par le fait que de plus en plus de patients ont des taux élevés de CD4.

La maladie de Hodgkin est différente chez les patients infectés par le VIH et chez les patients non infectés. Les patients infectés par le VIH présentent plus fréquemment un sous-type défavorable (cellularité mixte ou déplétion en lymphocytes), des symptômes B, des stades avancés de la maladie, une maladie extraganglionnaire. La maladie de Hodgkin chez les patients infectés par le VIH est associée dans presque tous les cas à l'EBV, à la différence de ce qui est observé dans la population générale, dans laquelle cette association est observée dans seulement 20 à 50 % des cas selon le type histologique et l'âge au diagnostic [46]. L'envahissement médullaire est fréquent, il est retrouvé dans plus de 50 % des cas et dans 20 % au diagnostic ; une biopsie ostéoméduleuse est donc indispensable au diagnostic. Le traitement optimal de la maladie de Hodgkin chez les patients infectés par le VIH n'est actuellement pas défini. Malgré l'effet de l'association des thérapies antirétrovirales et des chimiothérapies sur le devenir et la survie des patients infectés par le VIH, la médiane de survie reste plus faible que dans la

population générale : elle était de 19 mois avant les thérapies antirétrovirales combinées, et n'a pas augmenté depuis leur apparition [37]. Les protocoles standards de chimiothérapie n'ont pas changé après l'arrivée des thérapies antirétrovirales combinées, bien que le schéma MOPP/ABV (méchlo-réthamine, vincristine, procarbazine, remplacée par le cyclophosphamide depuis 2000, et prednisone, adriamycine, bléomycine, vinblastine) soit une alternative possible au protocole standard ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) [47]. L'expérience initiale suggère que les antirétroviraux peuvent être utilisés concomitamment aux protocoles intensifiés, dont le BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) [48]. L'utilisation concomitante des thérapies antirétrovirales combinées avec le protocole Stanford V (doxorubicine, vinblastine, méchloréthamine, étoposide, vincristine, bléomycine, prednisone et irradiation pour les maladies du type *bulky*) a montré un taux de réponse complète élevé (81 %) au prix d'une myélosuppression très importante et d'une neurotoxicité. La chimioradiothérapie combinée avec les thérapies antirétrovirales a montré un meilleur résultat sur la survie, avec des facteurs pronostiques indépendants comme la réponse aux thérapies antirétrovirales combinées, une rémission complète, un âge inférieur à 45 ans [49]. Selon une étude récente portant sur 108 patients infectés par le VIH, les patients traités depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales combinées ont des taux de réponse objective faiblement augmentés (74,5 % contre 64,5 %) et une survie à deux ans significativement plus longue (45 % avant vs 62 % après les thérapies antirétrovirales ;  $p = 0,03$ ) [37]. Cette augmentation de survie a aussi été associée à une diminution des décès liés au sida. Manifestement, les patients traités par les thérapies antirétrovirales dites optimales ont une meilleure survie globale et une survie sans progression que les patients ne recevant pas ces thérapies.

### Cancer du canal anal

L'incidence du cancer du canal anal a significativement augmenté chez les patients infectés par le VIH, et, comme pour les cancers cervicaux, cette augmentation est fortement associée à l'HPV. Dans les registres français des patients VIH, les taux d'incidence globale du cancer du canal anal ont augmenté de 10,5 à 18,4 pour 100 000 personnes-années en 2004. La combinaison de traitements antirétroviraux ne prévient pas le cancer du canal anal chez ces patients. Comme pour les cancers du col, le cancer du canal anal pourrait être prévenu grâce à l'identification et au traitement des lésions intraépithéliales de haut grade. Ces cancers surviennent plus précocement chez les patients séropositifs que dans la population générale, et sont porteurs d'un pronostic plus sombre, marqué par un risque augmenté de rechute et de décès [50]. Dans une récente étude transversale, Abramowitz *et al.* ont montré que 23 % des 473 patients infectés par le VIH avaient des lésions dues à HPV confirmées histologiquement (36 % et 25 % d'hommes homo- ou bisexuels et 11 % de femmes) [50]. Dans cette étude comme dans d'autres séries, le point primordial reste que, même si les hommes homo- et bisexuels séropositifs ont un risque d'infection persistante à HPV et de cancer anal lié à l'HPV plus élevé, les hommes et les femmes non homosexuels sont également à risque. Ces résultats sont à prendre en considération dans les programmes de

dépistage des cancers. D'après Goldie *et al.* [51], le dépistage des patients homo- et bisexuels séropositifs par un test cytologique anal pourrait fournir un bénéfice clinique substantiel, avec un coût comparable à celui des autres programmes de dépistage préventif existant.

Le traitement standard comporte une association de chimiothérapie à base de 5-FU, mitomycine C (ou cisplatine) et de radiothérapie. Peu de données prospectives sont exploitables dans la réponse thérapeutique des patients séropositifs, exceptés les résultats de la plus grande étude décrivant le cancer anal lié au VIH dans l'ère des thérapies antirétrovirales optimales [53]. Cette étude a montré que le taux de survie à deux ans était similaire chez les patients séropositifs (77 %) et négatifs (75 %) pour les patients atteints de carcinome épidermoïde du canal anal.

En analysant de très petites cohortes de patients, certains auteurs ont montré qu'il n'y avait pas de différence en termes de survie globale dans les cancers de l'anus depuis l'introduction de la combinaison de traitements antirétroviraux [54], d'autres séries plus larges ont rapporté des résultats favorables en termes de traitement et de toxicité, en comparaison avec les résultats dans la population générale [55]. Il est clair aujourd'hui que de nombreux efforts doivent être entrepris dans le domaine de la prévention : frottis anal, anoscopie et biopsie anale restent nécessaires pour diagnostiquer des lésions intraépithéliales anales ou de réels cancers invasifs [50]. De plus, chaque personne dont le diagnostic de cancer anal est établi, surtout s'il s'agit d'un homme de moins de 70 ans, devrait être dépistée pour le VIH.

## Cancer du poumon

Le cancer du poumon a une incidence croissante chez les patients infectés par le VIH, principalement chez les plus jeunes fumeurs en regard de la population générale. L'explication la plus plausible semble être le tabac plutôt qu'un effet direct de l'infection par le VIH. Les patients infectés par le VIH et atteints de cancer bronchique présentent des caractéristiques spécifiques : âge plus bas et stade avancé de la maladie au diagnostic (compromettant l'utilisation de stratégies thérapeutiques optimales telles que la chirurgie), et le type histologique (adénocarcinome est le plus fréquent dans certaines séries). Pour la prise en charge, il n'existe pas de recommandations spécifiques. La chirurgie reste le traitement de choix lorsque la maladie est localisée. Dans plusieurs études portant sur un petit nombre de patients séropositifs atteints d'un cancer du poumon (entre 10 et 36), la médiane de survie globale va de 3 à 8 mois [56-58] et ont un pronostic beaucoup plus péjoratif et une progression de la maladie généralement plus rapide par rapport à la population générale. Néanmoins, les médecins responsables des patients infectés par le VIH doivent prêter davantage attention à la prise en charge clinique et doivent faire des efforts de prévention contre le tabac [57].

## Autres cancers non spécifiques

Possible conséquence de la prolongation de la survie attendue chez les patients infectés par le VIH, d'autres pathologies malignes ont été rapportées dans cette population. Ces maladies incluent les cancers cutanés non mélanomateux, surtout les carcinomes basocellulaires marqués par des localisations atypiques au moment du diagnostic, la plupart du temps sur le tronc, qui surviennent dans une population plus jeune, avec une augmentation des récurrences et plus de complications liées aux traitements, et ainsi un pronostic moins bon. Les patients doivent être traités comme s'ils étaient séronégatifs.

Pour l'hépatocarcinome, un ratio d'incidence statistiquement plus élevé est noté chez les sujets séropositifs, sans différence significative entre les utilisateurs d'antirétroviraux combinés et les autres [5]. Dans une étude suisse, le taux d'incidence standardisé pour le cancer primitif du foie, était plus élevé pour les utilisateurs de drogue intraveineuse que pour les autres catégories à risque (homosexuels ou bisexuels). Dans les deux études, les taux d'incidence standardisés étaient stables à travers le temps. La combinaison de l'infection par le VHB ou le VHC et par le VIH est responsable d'un risque plus élevé de transformation d'une cirrhose en hépatocarcinome. Le traitement optimal pour ces patients peut être similaire à celui de la population générale, excepté pour la transplantation, qui est rarement possible [59].

Parmi les autres tumeurs solides décrites chez les patients séropositifs, on citera les cancers conjonctifs (particulièrement en Afrique), les sarcomes, les mélanomes et les tumeurs germinales. Les hémopathies malignes ne définissant pas le stade sida rapporté dans la littérature, outre la maladie de Hodgkin, sont des dysmyélopoïèses, des myélomes et des leucémies, pour lesquels des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'accéder à des stratégies thérapeutiques optimales.

---

## Interactions entre antirétroviraux et agents cytotoxiques

Les patients recevant une association chimiothérapie et traitements antirétroviraux pourraient bénéficier de taux de réponse et de taux de survie plus élevés que les patients traités par chimiothérapie seule. La probabilité d'interaction entre les différents traitements est cependant élevée [60], puisque les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse utilisés sont potentiellement inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 [61]. Puisque plusieurs traitements antinéoplasiques sont aussi métabolisés par le cytochrome P450, la co-administration avec des traitements antirétroviraux pourrait aboutir à une accumulation des deux molécules et à une possible majoration de leur toxicité, ou au contraire à une diminution d'efficacité de l'un des deux produits.

---

## Taxanes (paclitaxel et docétaxel)

Ils sont tous deux métabolisés par le cytochrome P450, bien qu'il existe des différences au niveau des isoenzymes impliquées. Plusieurs études décrivent une toxicité sévère du paclitaxel lorsqu'il est utilisé en combinaison avec les traitements antirétroviraux [23, 62]. Chez deux patients traités pour une maladie de Kaposi, la combinaison du paclitaxel avec des antirétroviraux (nelfinavir ou indinavir) était relativement bien tolérée, mais l'utilisation ultérieure d'autres antirétroviraux (saquinavir, delavirdine et didanosine) était compliquée de sévères mycoses et de neutropénies fébriles [62]. De la même manière, des neutropénies fébriles mortelles ont été décrites chez deux patients recevant du paclitaxel avec des antirétroviraux (lopinavir/ritonavir ou indinavir/ritonavir) [23]. Pour le docétaxel, dont le métabolisme est exclusivement médié par le cytochrome P450 3A4, les interactions entre traitements pourraient être potentiellement dangereuses.

De manière similaire, les vinca-alcaloïdes qui sont des substrats du cytochrome P450 3A4. Un taux significativement plus élevé de neuropathies de grade 3-4 a été observé chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien lié au sida, recevant un CHOP en plus du traitement antirétroviral, en comparaison avec des patients recevant un CHOP seul, dans une étude rétrospective [33]. Des interactions possiblement fatales ont été décrites entre les thérapies antirétrovirales et la vinblastine : un cas de neutropénie profonde a été observé chez un patient avec un lymphome de Hodgkin de stade IVB traité par ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) et par lopinavir/ritonavir [63].

---

## Autres agents cytotoxiques

D'autres agents cytotoxiques, comme les épipodo-phyllotoxines (étoposide et téniposide), la camptothécine (irinotécan et topotécan) et les agents alkylants (cyclophosphamide et ifosfamide), utilisés communément dans le traitement de néoplasies liées au sida, sont susceptibles d'interagir avec les antirétroviraux par leur métabolisme médié par le cytochrome P450 3A4 [60]. Cependant, les études pharmacocinétiques avec les antirétroviraux sont trop rares. Une prise en charge prudente est donc recommandée quand un de ces agents cytotoxiques est administré avec une combinaison de traitements antirétroviraux.

## Anthracyclines

Quant au métabolisme des anthracyclines (doxorubicine et daunorubicine), les données suggèrent que des interactions ne sont pas attendues lors de la co-administration d'antirétroviraux, le cytochrome P450 n'étant pas la principale voie de métabolisme et semblant être impliqué dans la formation de radicaux libres [60]. Les données limitées de pharmacocinétique ne sont pas exploitables pour les anthracyclines concomitantes aux antirétroviraux. La combinaison d'antirétroviraux n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la doxorubicine chez

19 patients séropositifs atteints d'un lymphome de Hodgkin traité par CHOP avec ou sans antirétroviraux [64]. De la même manière, la pharmacocinétique de la daunorubicine liposomale n'était pas modifiée par les antirétroviraux chez 23 patients atteints de maladie de Kaposi [65]. Au total, l'administration concomitante de traitements antirétroviraux et d'une chimiothérapie est aussi associée à un risque augmenté de toxicité cumulée des molécules. Des toxicités communes ont été observées entre les INTI et les agents cytotoxiques, telles que l'augmentation de la myélosuppression avec la zidovudine [66] ou l'augmentation du risque de neuropathie périphérique et de leur sévérité avec la didanosine, la stavudine ou la zalcitabine [67].

---

## Conclusion

L'émergence maintenant constatée de néoplasies, spécialement celles ne définissant pas le stade sida, représente un nouveau défi dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Ces pathologies malignes ont des risques multifactoriels, environnementaux, issus des habitudes de vie (tabagisme) ou dus à des virus oncogènes (HPV, EBV, HHV8). Sur le plan thérapeutique, les patients atteints de néoplasies ne définissant pas le stade sida, particulièrement ceux avec des CD4 élevés, devraient être pris en charge de la même manière que la population générale. Davantage d'études prospectives évaluant les approches thérapeutiques optimales chez un nombre significatif de patients VIH en comparaison avec des patients séronégatifs pourraient aider à développer des recommandations spécifiques [68]. Les médecins doivent prêter attention aux risques d'interactions entre les traitements. Les traitements antinéoplasiques, nécessitant l'action du cytochrome P450 pour la bioactivation, devraient être utilisés avec prudence avec les antirétroviraux modifiant les systèmes enzymatiques, pour éviter de compromettre leur efficacité et diminuer leur toxicité. Beaucoup d'efforts doivent maintenant être réalisés dans les stratégies de prévention. La prévention primaire chez les individus séropositifs devrait inciter à des efforts pour réduire le tabagisme et promouvoir la protection contre le soleil. Les stratégies de prévention secondaire devraient inclure des examens soigneux et réguliers, ainsi que des biopsies précoces des lésions cutanées et muqueuses suspectes. Le suivi doit aussi se concentrer sur la détection du cancer du canal anal, de l'hépatocarcinome et des cancers bronchiques.

## Références

1. Ancelle-Park E (1993) Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 341: 441
2. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R *et al.* (2003) Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol* 21: 3447-3453

3. Grulich AE, Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 370: 59-67
4. Jones ME, Swerdlow AJ (1998) Bias in the standardized mortality ratio when using general population rates to estimate expected number of deaths. *Am J Epidemiol* 148: 1012-7
5. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M *et al.* (2005) Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: Associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 97: 425-32
6. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ *et al.* (2006) Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 20: 1645-1654
7. Hessel NA, Pipikina S, Schwarcz S *et al.* (2007) The impact of highly active antiretroviral therapy on non-AIDS-defining cancers among adults with AIDS. *Am J Epidemiol* 165: 1143-53
8. Savès M, Chêne G, Ducimetière P *et al.* (2003) Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Infect Dis* 37:292-298
9. Lewden C, May T, Rosenthal E *et al.* (2006) Causes of death among HIV-infected adults in France in 2005 and evolution since 2000. *BEH* 48: 379-82
10. Biggar RJ, Engels EA, Ly S *et al.* (2005) Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39:293-9
11. Spano JP, Costagliola D, Katlama C *et al.* (2008) AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol* 26: 4834-42. Epub 2008 Jun 30
12. Grabar S, Abraham B, Mahamat A *et al.* (2006) Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol* 24: 3408-14
13. Schwartz EJ, Dorfman RE, Kohler S (2003) Human herpesvirus-8 latent nuclear antigen-1 expression in endemic Kaposi sarcoma: an immunohistochemical study of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 27: 1546-50
14. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M *et al.* (2006) A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 367: 1495-502
15. Maurer T, Ponte M, Leslie K (2007) HIV-associated Kaposi's sarcoma with a high CD4 count and a low viral load. *N Engl J Med* 357: 1352-3
16. Krown SE, Metroka C, Wernz JC (1989) Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 7: 1201-7
17. Nasti G, Talamini R, Antinori A *et al.* (2003) AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the HAART Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol* 21: 2876-82
18. Di Lorenzo G, Konstantinopoulos PA, Pantanowitz L *et al.* (2007) Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet Oncol* 8: 167-76

19. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA *et al.* (1998) Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 16: 2445-51
20. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD *et al.* (1998) Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 16: 683-91
21. Gill PS, Wernz J, Scadden DT *et al.* (1996) Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 14: 2353-64
22. Gill PS, Tulpule A, Espina BM *et al.* (1999) Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 17: 1876-83
23. Welles L, Saville MW, Lietzau J *et al.* (1998) Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 16: 1112-21
24. Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM (2005) Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Cancer* 103: 417-21
25. Autier J, Picart-Dahan C, Marinho E *et al.* (2005) Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Br J Dermatol* 152: 1026-9
26. Tirelli U, Bernardi D, Spina M *et al.* (2002) AIDS-related tumors: integrating antiviral and anticancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 41: 299-315
27. May T, Lewden C, Bonnet F *et al.* (2004) Causes and characteristics of death among HIV-1 infected patients with immunovirologic response to antiretroviral treatment. *Presse Med* 33: 1487-92
28. Besson C, Goubar A, Gabarre J *et al.* (2001) Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 98: 2339-44
29. Raphael M, Borish B, Jaffe ES (2001) Lymphomas associated with infection by the human immunodeficiency virus. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon
30. Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C (2007) Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol* 136:685-98
31. Hoffman C, Wolf E, Faetkenheuer G (2003) Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS related lymphoma. *AIDS* 17: 1521-9
32. Vaccher E, Spina M, di Gennaro G (2001) Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related non- Hodgkin lymphoma. *Cancer* 91: 155-63

33. Little RF, Pittaluga S, Grant N *et al.* (2003) Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose adjusted EPOCH: Impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 101: 4653-9
34. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF *et al.* (2005) Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 106:1538-43
35. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C *et al.* (2006) Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 24: 4123-8
36. Krishnan A, Molina A, Forman SJ (2002) Organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 347: 1802
37. Gérard L, Galicier L, Boulanger E *et al.* (2003) Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 17: 81-7
38. Hoffman C, Tabrizian S, Wolf E (2001) Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 15: 2119-27
39. Heard I, Foulot H, Potard V *et al.* (2006) Cervical cancer in HIV-positive women. 23rd International Papillomavirus Conference
40. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA *et al.* (1999) Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 91: 226-36
41. Bower M, Mazhar D, Stebbing J (2006) Should cervical cancer be an acquired immunodeficiency syndrome-defining cancer? *J Clin Oncol* 24: 2417-9
42. Fontaine J, Hankins C, Mayrand MH *et al.* (2005) High levels of HPV-16 DNA are associated with high-grade cervical lesions in women at risk or infected with HIV. *AIDS* 19: 785-94
43. Robinson W (2000) Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Semin Oncol* 27: 463-70
44. Burgi A, Brodine S, Wegner S *et al.* (2005) Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 104: 1505-11
45. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ *et al.* (2006) Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 108: 3786-91
46. Spina M, Berreta M, Tirelli U (2003) Hodgkin's disease in HIV. *Hematol Oncol Clin North Am* 17: 843-58
47. Vaccher E, Spina M, Tirelli U (2001) Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumors in HIV-infected individuals. *Eur J Cancer* 37: 1306-15
48. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P *et al.* (2007) Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92: 191-8
49. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B *et al.* (2003) BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 14: 1562-9

50. Spina M, Gabarre J, Rossi G *et al.* (2002) Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 100: 1984-8
51. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P *et al.* (2007) Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *AIDS* 21: 1457-65
52. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC *et al.* (1999) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 281: 1822-9
53. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB (2008) Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus; epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 26: 474-9
54. Kauh J, Koshy M, Gunthel C *et al.* (2005) Management of anal cancer in the HIV-positive population. *Oncology* 19: 1634-8
55. Kinsella TJ, Kinsella MT, Reynolds H, Remick S (2005) Comparable tumor response and acute/late normal tissue toxicities with standard combined modality treatment for anal squamous cell carcinomas in HIV+ and HIV- patients. Vol. 63. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63: S16
56. Spano JP, Massiani MA, Bentata M *et al.* (2004) Lung cancer in patients with HIV infection and review of the literature. *Med Oncology* 21: 109-15
57. Cadranel J, Garfield D, Lavole A *et al.* (2006) Lung cancer in HIV patients: Facts, questions and challenges. *Thorax* 61: 1000-8
58. Vyzula R, Remick SC (1996) Lung cancer in patients with HIV-infection. *Lung Cancer* 15: 325-39
59. Alshafie MT, Donaldson B, Oluwole SF (1997) Human immunodeficiency virus and lung cancer. *Br J Surg* 84: 1068-71
60. Antoniou T, Tseng AL (2005) Interactions between antiretrovirals and anti-neoplastic drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 44:111-45
61. Walubo A (2007) The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 3: 583-98
62. Schwartz JD, Howard W, Scadden DT (1999) Potential interaction of antiretroviral therapy with paclitaxel in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 13: 283
63. Makinson A, Martelli N, Peyrière H *et al.* (2007) Profound neutropenia resulting from interaction between antiretroviral therapy and vinblastine in a patient with HIV-associated Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 78: 358-60
64. Toffoli G, Corona G, Cattarossi G *et al.* (2004) Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 15: 1805-9
65. Fumagalli L, Zucchetti M, Parisi I *et al.* (2000) The pharmacokinetics of liposomal encapsulated daunorubicin are not modified by HAART in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 45: 495-501

66. Walker RE, Parker RI, Kovacs JA *et al.* (1988) Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and Kaposi sarcoma with zidovudine. *Ann Intern Med* 108: 372-6
67. Moyle GJ, Sadler M (1998) Peripheral neuropathy with nucleoside antiretroviral: risk factors, incidence and management. *Drug Saf* 19: 481-94
68. Spano JP, Atlan D, Breau JL *et al.* (2002) AIDS and non-AIDS related malignancies: A new vexing challenge in HIV-positive patients: Cervical and anal squamous epithelial lesions, lung cancer, testicular germ cell cancers, and skin cancers. *Eur J Intern Med* 13: 227-32



**Partie XIII**  
-  
**Hématologie**



E. Corre, J. P. Marie, B. Rio et O. Legrand

Les leucémies aiguës sont caractérisées par un dysfonctionnement acquis portant sur la maturation et la prolifération des cellules hématopoïétiques normales. On distingue les leucémies aiguës myéloïdes et les lymphoïdes, en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint. La classification FAB (franco-américano-britannique) a été remplacée par une nouvelle classification (OMS ou WHO) qui repose sur les différentes entités représentées par les anomalies cytogénétiques récurrentes. Cette classification prend en compte les outils de l'immunophénotypage, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire.

Elle est représentée pour les LAM et les LAL dans le tableau I.

**Tableau I** – Classification WHO 2008 des leucémies aiguës.

#### **LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes**

LAM avec t (8 ; 21) (q22 ; q22) ; RUNX1-RUNX1T1

LAM avec inv (16) (p13.1 q22) ou t (16 ; 16) (p13.1 ; q22) ; CBFβ-MYH11

LAP avec t (15 ; 17) (q22 ; q12) ; PML-RAR A

LAM avec t (9 ; 11) (p22 ; q23) ; MLLT3-MLL

LAM avec t (6 ; 9) (p23 ; q34) ; DEK-NUP214

LAM avec inv (3) (q21 q26.2) ; ou t (3 ; 3) (q21 ; q26.2) ; RPN1-EV11

LAM (mégacaryoblastique) avec t (1 ; 22) (p13 ; q13) ; RBM15-MKLL1

#### **LAM avec signes de myélodysplasie**

##### **LAM secondaires à des thérapeutiques**

##### **LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes**

LAM avec différenciation minimale

LAM sans maturation

LAM avec maturation

LAM avec différenciation myélo-monocytaire

LAM avec différenciation monocytaire/monoblastique

LAM avec différenciation érythroblastique

LAM avec différenciation mégacaryocytaire

LAM avec différenciation basophile

LAM avec myélofibrose

##### **Sarcome myéloïde**

##### **Hémopathies myéloïdes liées au syndrome de Down**

Anomalies transitoires de la myélopoïèse

LAM associée au syndrome de Down

##### **LA de lignée ambiguë**

Leucémie aiguë indifférenciée

LA de phénotype mixte avec t (9 ; 22) (q34 ; q11.2) ; BCR-ABL1

LA de phénotype mixte avec t (v ; 11 q23) ; réarrangement MLL

LA de phénotype mixte, B-myéloïde

LA de phénotype mixte, T-myéloïde

**LA et lymphome lymphoblastique B****LA et lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes**

LA et lymphome lymphoblastique B avec t (9 ; 22) (q34 ; q11.2) ; BCR-ABL1

LA et lymphome lymphoblastique B avec t (v ; 11 q23) ; réarrangement MLL

LA et lymphome lymphoblastique B avec t (12 ; 21) (p13 ; q22) ; TEL-AML1

LA et lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie

LA et lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie

LA et lymphome lymphoblastique B avec t (5 ; 14) (q31 ; q32) ; IL3-IGH

LA et lymphome lymphoblastique B avec t (1 ; 19) (q23 ; p13.3) ; TCF3-PBX<sub>1</sub>

**LA et lymphome lymphoblastique****Leucémies aiguës myéloïdes****Principes généraux**

Depuis les vingt dernières années, l'approche thérapeutique globale des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) est peu changée. Les deux facteurs pronostiques majeurs qui sont l'âge du patient et la cytogénétique conditionnent l'approche thérapeutique. Les translocations t (8 ; 21) (q22 ; q22), t (15 ; 17) (q22 ; q12) et l'inversion du chromosome 16 : inv (16) (p13.1 ; q22) sont de bon pronostic. À l'inverse, la monosomie du chromosome 7 ou la délétion du bras long du chromosome 7, ainsi que les mêmes anomalies sur le chromosome 5, et les Caryotypes complexes (plus de trois anomalies chromosomiques) sont de pronostic défavorable. Il en est de même pour l'inversion du chromosome 3 inv (3) (q21 ; q26.2), la t (6 ; 9) (p23 ; q34). Les LAM à caryotype normal et les autres anomalies chromosomiques sont de pronostic intermédiaire.

Les anomalies moléculaires peuvent correspondre aux anomalies cytogénétiques sus-citées, c'est-à-dire les translocations t (15 ; 17), t (8 ; 21) et l'inversion du chromosome 16, ainsi que le réarrangement du gène *MLL* situé en 11q23.

Récemment, de nouveaux marqueurs moléculaires ayant une valeur pronostique ont été mis en évidence. Il faut mentionner par exemple la valeur pronostique péjorative de la duplication de la tyrosine kinase *Flt3*. La duplication en tandem du gène *MLL* affecte également le pronostic des LAM. L'hyperexpression du gène *BAALC* (exprimé dans les précurseurs hématopoïétiques) est un facteur pronostique défavorable indépendant. Enfin, l'hyperexpression du gène *ERG* (facteur de transcription impliqué dans la régulation et de la différenciation) est également associée à un pronostic défavorable.

Les mutations de la nucléophosmine (NPM) ont une influence pronostique favorable si elles ne sont pas associées à une anomalie de *Flt3* [1]. De même, les mutations de *CEBP alpha* (codant pour une protéine membre d'une famille de facteurs de transcription intervenant dans la granulopoïèse) sont associées à un pronostic favorable.

Le marqueur *WT1* (Wilms tumor gene) peut être surexprimé chez certains patients, et est associé à un pronostic péjoratif.

## Traitement d'induction

Chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, l'approche thérapeutique comporte plusieurs phases. La première phase est une chimiothérapie d'induction dont l'objectif principal est l'obtention de la rémission complète qui est définie par un taux de blastes médullaires inférieur à 5 % dans une moelle de richesse normale, avec la récupération hématologique sanguine (plaquettes supérieures à 100 G/L et polynucléaires neutrophiles supérieurs à 1 G/L). Le standard de la chimiothérapie correspond à l'administration de 7 jours d'aracytine et 3 jours d'anthracyclines. Selon les schémas, les doses d'aracytine peuvent varier, ainsi que le type d'anthracycline. Certains protocoles comportent l'adjonction d'étoposide. (Les essais cliniques principaux sont résumés dans le tableau II.)

La chimiothérapie d'induction permet d'obtenir des taux de rémission complète de 80 % à 90 % chez les sujets jeunes.

**Tableau II** – Principaux essais cliniques dans la LAM.

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CALGB         | AML (âge > 60) : dauno/ara-C vs dauno/ ara-C/oblimersen<br>AML (âge < 60) : dauno/ara-C/VP16, puis chimiothérapie/autogreffe, puis IL-2 vs surveillance                                                                                                                                                                                                                            |
| ECOG          | AML (âge > 60) : dauno/ara-C +/- modulateur de la Pgp<br>AML (âge < 60) : dauno (45 mg /m <sup>2</sup> × 3 j)/ara-C vs daunorubicine (90 mg /m <sup>2</sup> × 3j) /ara-C, puis +/- mylotarg avant autogreffe si absence de donneur apparenté                                                                                                                                       |
| SWOG          | AML (âge > 55) : ara-C en perfusion continue/ara-C +/- ciclosporine A puis allogreffe à conditionnement atténué si donneur apparenté<br>AML (âge < 55) : daun/ara-C vs dauno /ara-C/mylotarg                                                                                                                                                                                       |
| EORTC         | AML (âge > 60) : ida/ara-C vs ida/ara-C/mylotarg<br>AML (âge < 60) : ida/ara-C vs ida/ara-C forte dose, puis consolidation intensive/greffe allogénique, puis entretien par IL-2 (essai AML12)<br>AML (âge < 60) : ida/ara-C/VP16 vs dauno/ara-C/VP16 vs mitoxantrone/ara-C/VP16 (essai AML10) en induction et consolidation puis allogreffe si donneur apparenté sinon autogreffe |
| HOVON         | AML (âge > 60) : dauno (45 mg /m <sup>2</sup> )/ara-C vs dauno (90 mg/m <sup>2</sup> )/ ara-C puis doses intermédiaires d'ara-C, puis mylotarg × 4 vs surveillance<br>AML (âge < 60) : ida/ara-C +/- G-CSF vs ida/ara-C forte dose +/- G-CSF, puis mitoxantrone/VP16 (faible risque) ou mitoxantrone/VP16 vs autogreffe ou allogreffe si donneur apparenté                         |
| MRC           | AML (âge > 60) : chimiothérapie intensive (dauno/ara-C à dose variable) vs non intensive (hydréa/ara-C faible dose +/- ATRA)<br>AML (âge < 60) : dauno/ara-C forte dose/purinéthol vs fludarabine/ara-C/G-CSF/ida +/- mylotarg, puis allogreffe (si donneur apparenté et non myéloablatif si âge > 50)                                                                             |
| US Intergroup | APL : induction avec ATRA/daunorubicin/ara-C, puis consolidation par As2O3 + daunorubicin/ATRA × 2 vs daunorubicin/ATRA × 2, puis entretien par ATRA/purinéthol/méthotrexate vs ATRA × 1 an                                                                                                                                                                                        |
| MRC           | APL : ATRA/dauno/ara-C forte dose/purinéthol (MRC) vs ATRA/ida (Espagne)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

APL : leucémie aiguë promyélocytaire, ATRA : acide trans rétinoïque, ara-C : aracytine, AML : leucémie aiguë myéloïde, G-CSF : granulocyte colony stimulating factor, dauno : daunorubicine, ida : idarubicine.

## Options thérapeutiques en post-induction

Une fois la rémission complète obtenue, un traitement complémentaire dit de consolidation est nécessaire afin de poursuivre la réduction de la masse tumorale.

Une ou deux cures de chimiothérapie de consolidation comportant de l'aracytine et des anthracyclines peuvent être réalisées. Les traitements sont conditionnés par les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la LAM.

### *LAM avec pronostic favorable*

Dans le cas des LAM avec cytogénétique favorable, c'est-à-dire avec t (8 ; 21) (q22 ; q22) ou avec inv 16 (p13 ; q22), une consolidation puis un traitement d'entretien comportant des fortes doses d'aracytine ont fait la preuve de leur efficacité [2]. Le nombre de cures nécessaires est débattu, néanmoins trois ou quatre cures sont en général réalisées [3].

Chez ces patients présentant une cytogénétique favorable, il n'y a pas de place en première intention pour une intensification thérapeutique comportant une allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, qui est réalisée si possible en deuxième rémission complète.

En résumé, la prise en charge des LAM chez l'adulte jeune est donc dépendante des facteurs pronostiques. Le traitement de consolidation est adapté aux facteurs de risque de rechute. Pour les LAM avec bon pronostic, le schéma recommandé comporte une induction, une consolidation, et un traitement d'entretien par de l'aracytine à forte dose ou une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

### *LAM avec pronostic intermédiaire*

En cas de risque intermédiaire, le traitement dépend de la biologie moléculaire. Si le patient présente une mutation NPM sans duplication de Flt3, l'allogreffe n'est pas recommandée. Il en est de même si le patient présente une mutation de CEBP alpha sans duplication de Flt3. L'allogreffe semble en fait bénéficier au groupe (majoritaire) de patients avec une duplication de Flt3, ou ne présentant pas de mutation de NPM ou de CEBP alpha quel que soit le statut pour Flt3 [4].

### *LAM avec pronostic défavorable*

En cas de pronostic défavorable, chez le sujet jeune, la séquence des traitements comporte une induction, une ou deux consolidations et une allogreffe si celle-ci est possible.

Chez le sujet âgé, la situation est différente. En effet, en cas de facteurs pronostiques (caryotypiques) défavorables au diagnostic, le bénéfice d'une chimiothérapie conventionnelle est souvent faible, au détriment d'une toxicité lourde.

Le risque de rechute [5] dépend de plusieurs facteurs, à savoir l'âge du patient tout d'abord. Il existe un seuil critique de 60 ans au-delà duquel le taux de réponse et la survie globale diminuent de façon importante. Les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires influent également. Le taux de globules blancs au diagnostic est aussi un facteur de risque de rechute s'il est supérieur à 20 G/L. La résistance

à la chimiothérapie, *via* l'augmentation de l'expression de la Pgp (protéine de membrane à la surface des cellules leucémiques entraînant un efflux de la chimiothérapie), accroît également le risque de rechute.

Par ailleurs, dans le cas des rechutes, le pronostic du patient est aussi conditionné par certains facteurs. Lowenberg *et al.* [6] ont proposé un index pronostique à partir de l'analyse de 667 patients âgés de 15 à 60 ans présentant une LAM en première rechute. La durée entre l'obtention de la rémission complète et la rechute, la cytogénétique au diagnostic, l'âge au moment de la rechute et la réalisation préalable d'une greffe de CSP permettent de définir trois groupes à risque favorable (survie globale à 70 % à 1 an et 46 % à 5 ans), intermédiaire (survie globale à 49 % à 1 an et 18 % à 5 ans), et défavorable (survie globale à 16 % à 1 an et 4 % à 5 ans).

### LAM du sujet âgé

Pour les sujets âgés, l'obtention de la rémission complète est plus difficile en raison d'une moins bonne sensibilité au traitement, ainsi que d'une moins bonne tolérance de la chimiothérapie. Les traitements intensifs sont voisins de ceux des sujets jeunes. En cas de maladie peu proliférative, des chimiothérapies à faible dose comme l'aracytine peuvent être utilisées, voire des chimiothérapies *per os* (hydroxyurée, étoposide, purinéthol) sans espoir d'obtenir ainsi une rémission complète, chez les patients très âgés (au-delà de 80 ans) et/ou en mauvais état général. Récemment, la place de la 5 azacytidine, avec laquelle la toxicité est moins importante, a été mise en évidence. En pratique, le choix dépend de l'état clinique du patient et des données pronostiques. En effet, pour un sujet même sans comorbidité majeure mais présentant une LAM avec des caractéristiques défavorables, le bénéfice d'une chimiothérapie lourde est quasi nul. Dans ce cas, un traitement à visée différenciante par 5 azacytidine sera plus bénéfique et moins toxique.

### Cas particulier de la LAM 3

Il faut souligner le cas particulier des patients présentant une leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) caractérisée par la translocation t (15 ;17) (q22 ; q12).

Au diagnostic, la CIVD est quasiment constante. La prise en charge doit alors comporter des transfusions plaquettaires et une anticoagulation à faibles doses (l'intérêt de cette anticoagulation est discuté). Le contrôle de la CIVD est obtenu en général avec l'introduction de l'acide tout transrétinoïque (ATRA), utilisé en traitement d'induction en complément des anthracyclines et éventuellement de l'aracytine [7, 8]. La rémission complète peut être obtenue par ATRA seul mais le risque de rechute est trop élevé dans ce cas. La place de l'aracytine dans le traitement d'induction et de consolidation est actuellement débattue [9]. Le protocole français de traitement des LAM 3 APL 2000 [9] avait pour but de comparer deux schémas d'induction et de consolidation comportant tous deux de l'ATRA et de la daunorubicine, mais avec aracytine *versus* sans aracytine pour le traitement d'induction et les deux consolidations. Le taux de rémission complète était de 96,5 %, sans différence significative entre les deux groupes. En revanche, l'utilisation de

l'aracytine semble apporter un bénéfice, avec une diminution significative des taux de rechute à 2 ans (4,7 % *versus* 15,9 %) et une survie à 2 ans de 93 % *versus* 77 %. Une autre particularité de la LAM 3 est la nécessité d'un traitement d'entretien comportant du purinéthol et du méthotrexate ainsi que de l'ATRA. L'analyse du groupe APL avec le protocole APL 93 [10] a en effet montré le bénéfice de l'ATRA à la fois à la phase précoce du traitement, mais également en entretien (taux de rechute à 2 ans de 13 % si ATRA en entretien *versus* 25 % sans ATRA).

L'arsenic [11] permet d'obtenir des réponses chez des patients en rechute même lourdement pré-traités dans le cadre des LAM 3. Comme l'ATRA, l'arsenic induit la dégradation de l'oncogène PML-RARa. Si l'acide rétinoïque agit sur la partie RAR de la fusion, l'arsenic agit quant à lui sur la partie PML. Son mode d'action, contrairement à l'ATRA qui induit la différenciation cellulaire, est d'induire l'apoptose. Ces deux traitements agissent donc de manière distincte. Cela explique que l'arsenic agisse dans les cas de résistance aux rétinoïdes. Sa place est actuellement évaluée en rechute chez les patients atteints de LAM 3, mais également en première ligne lors des traitements de consolidation.

### **Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de l'autogreffe de cellules souches périphériques (CSP)**

Dans la dernière décennie, les indications de l'allogreffe de CSH se sont élargies, notamment par l'augmentation des donneurs inscrits sur les registres de donneurs volontaires et avec le développement de la greffe de sang placentaire. La greffe de CSP, plutôt que de moelle osseuse, est de recueil plus aisé et permet également une reconstitution hématologique plus rapide. L'amélioration des soins de support et le maniement des nouveaux immunosuppresseurs ont également un impact sur la diminution de la toxicité de ce procédé. Enfin, la réalisation de greffes avec un conditionnement d'intensité réduite a permis d'élargir les indications de l'allogreffe, jusqu'à l'âge de 65 ans sauf si des comorbidités l'empêchent. L'allogreffe de moelle est indiquée en première rémission complète pour les malades ayant un donneur HLA identique, avec des facteurs pronostiques péjoratifs. Cependant, l'élargissement des sources de greffe (donneur HLA non identique et sang placentaire) peut se discuter, surtout si la rémission complète a été difficile à obtenir ou si la LAM est de pronostic défavorable. Néanmoins, les résultats de l'allogreffe dans ce cas sont également moins bons, étant donné la fréquence accrue des rechutes.

L'autogreffe de CSP comme l'allogreffe ont été comparées à la chimiothérapie de consolidation intensive chez des patients en première rémission complète [12]. La survie sans maladie est augmentée pour les patients ayant reçu une autogreffe, sans toutefois une amélioration de la survie globale.

### **Traitements ciblés**

Au cours de ces dernières années, la meilleure compréhension de la physiopathologie des LAM a conduit à la mise en place de nouvelles thérapeutiques dites ciblées.

Le succès thérapeutique de l'imatinib dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique a entraîné la recherche d'agents similaires actifs dans les LAM. L'intérêt de l'utilisation de ces agents seuls ou en association avec une chimiothérapie conventionnelle est débattu pour le moment.

### **Anticorps monoclonaux**

Les anticorps monoclonaux, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, ont pris place dans le traitement standard de nombreux cancers, comme l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans le traitement des lymphomes.

Le gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) est un anticorps recombinant humanisé dirigé contre le CD33 couplé à la calichéamicine (anthracycline) qui permet la destruction ciblée des cellules tumorales exprimant le CD33. Ce marqueur est exprimé sur les cellules blastiques chez plus de 90 % des patients atteints de LAM. Des études de phase II ont testé l'utilisation du gemtuzumab ozogamicin à la dose de 9 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J15, avec l'obtention d'un taux de réponse de 26 % au prix d'une toxicité hématologique et hépatique importante [13]. Le fractionnement des doses a donc été évalué sur la base d'études *in vitro*, à la posologie de 3 mg/m<sup>2</sup> à J1, J4 et J7. Un taux de réponse complète de 26 % et de réponse partielle de 7 % a été observé chez des patients présentant une LAM en première rechute, avec une toxicité hématologique acceptable sans maladie veino-occlusive. De nombreux essais de phase III sont actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de cette molécule. Il faut signaler également l'intérêt de l'utilisation du gemtuzumab ozogamicin pour le traitement des LAM 3 en rechute.

### **Régulateurs de l'expression génique**

Le déplacement de groupements méthyl sur certaines bases nucléiques de l'ADN et l'acétylation de certaines histones permettent la transformation et la maturation d'une cellule peu différenciée. Cela provoque un changement de la conformation de l'ADN, permettant de rétablir la transcription de certains gènes jusqu'alors réprimés.

L'apparition des agents déméthylants a récemment permis de traiter des patients âgés pour qui une chimiothérapie intensive serait difficile, compte tenu de leurs comorbidités.

L'utilisation de l'azacitidine est actuellement reconnue dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques [14, 15] et des LAM avec un pourcentage de blastes compris entre 20 et 30 %. Il s'agit d'un agent hypométhylant qui change la conformation de l'ADN. Le but de cette hypométhylation est de restaurer la fonction normale des gènes cruciaux pour la prolifération et la différenciation. De la même façon, la dépakine est utilisée par certains et ajoutée au traitement pour son effet inhibiteur de l'histone désacétylase.

### ***Inhibiteurs de la transduction du signal de prolifération***

Le mécanisme par lequel les cellules reçoivent et transmettent le signal de prolifération est complexe et fait intervenir de nombreuses protéines, provoquant une transduction en cascade du signal. La cellule leucémique peut être le siège d'une hyperactivation de certaines protéines, ce qui peut représenter une cible pour les traitements. Les mutations de certaines protéines de la famille RAS ont été décrites chez 10 à 50 % des patients atteints de LAM. Les inhibiteurs des farnésyl transférasas comme le tipifarnib ont une action sur des lignées de cellules mutées pour RAS *in vitro* [16]. Les inhibiteurs de la voie d'activation et de signalisation m Tor sont également évalués.

Les mutations de la tyrosine kinase Flt3 (fms like tyrosine kinase) sont de deux types : les duplications en tandem, ou les mutations ponctuelles dans la boucle d'activation. Les duplications en tandem correspondent à un pronostic très défavorable. La duplication de Flt3 a donc une valeur pronostique péjorative mais constitue également une cible thérapeutique. Des inhibiteurs de Flt3 ont été testés avec une réponse clinique qui semble peu importante. En effet, ces agents semblent avoir une activité biologique contre la LAM, mais ils ne permettent pas, utilisés seuls, d'obtenir une rémission complète ou durable [17]. Il semble qu'AC 220, inhibiteur de deuxième génération, soit prometteur, de par ses propriétés pharmacocinétiques et sa meilleure sélectivité vis-à-vis de la tyrosine kinase [18]. L'évaluation de ces inhibiteurs associés à la chimiothérapie en première ligne de traitement est en cours.

### ***Modulateurs de la résistance aux chimiothérapies***

Étant donné que les cellules blastiques de certains patients expriment des gènes capables de favoriser la résistance aux chimiothérapies, notamment en favorisant son efflux de la cellule, le développement d'inhibiteurs de cet efflux a été mis en place.

Les pompes ABC, qui sont des protéines membranaire, provoquent un efflux des cytostatiques hors des cellules normales et tumorales. Le polymorphisme de certaines protéines ABC, comme ABCB1 ou ABCG2, peut influencer la capacité de ces protéines ABC à effluer ou non certains cytostatiques comme les anthracyclines. De plus, certains polymorphismes influencent l'expression d'ABCB1. Dans les LAM, la fonctionnalité des pompes ABC, ainsi que leur polymorphisme, sont associés à une baisse du taux de rémission complète, également à une diminution de la survie globale et de la DFS.

Les études sur les protéines ABC ont conduit à des essais thérapeutiques testant différents inhibiteurs. Les essais concernant l'inhibiteur PSC-833 n'ont pas apporté la preuve d'une efficacité, mais ont par contre mis en évidence la toxicité de cet inhibiteur [19].

L'efficacité de la ciclosporine A, un inhibiteur compétitif de la fonction de transport de ces protéines membranaires, a été testée en association à la chimiothérapie et reste débattue. Certains auteurs rapportent un bénéfice en termes de survie sans rechute et de survie globale. [20]. Le manque d'efficacité peut être expliqué par l'existence d'autres protéines ABC (il en existe 49 dans l'espèce humaine).

## Soins de support

Enfin, la place des soins de support doit être soulignée dans le traitement des LAM, à la fois dans le traitement curatif, et dans la prise en charge palliative. La meilleure gestion des traitements antibiotiques et l'apparition de nouveaux traitements antifongiques ont permis de réduire considérablement les complications infectieuses chez les patients.

La chimiothérapie intensive n'apporte qu'un bénéfice limité dans la prise en charge des LAM des sujets âgés. La prise en charge des patients repose alors sur le support transfusionnel et l'antibiothérapie si elle est nécessaire. Une place peut être accordée à la chimiothérapie à faible dose dans un but purement symptomatique notamment pour réduire l'hyperleucocytose dans les LAM très prolifératives.

## Leucémies aiguës lymphoblastiques

### Principes généraux

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ont une incidence très variable selon l'âge. Première cause de cancer chez l'enfant, elles représentent seulement 20 % de l'ensemble des leucémies aiguës de l'adulte.

Les principaux facteurs pronostiques des LAL sont l'âge, le taux de leucocytes initial, les anomalies cytogénétiques, la réponse au traitement, c'est-à-dire la corticosensibilité et l'obtention d'une rémission complète à l'issue de la chimiothérapie d'induction. Sur le plan des anomalies cytogénétiques, les hyperdiploïdies sont de bon pronostic chez l'enfant. À l'inverse, les hypodiploïdies sont de mauvais pronostic.

Il existe des anomalies cytogénétiques récurrentes dans la LAL B. La plus fréquente chez l'adulte est la t (9 ; 22) (q34 ; q11). Elle est retrouvée dans 25 % des cas. Elle est associée à un pronostic très défavorable qui est cependant susceptible d'être modifié par l'utilisation des thérapeutiques ciblées. Il faut également rapporter les translocations impliquant la bande 11q23 portant le gène *MLL* : t (4 ; 11) (q21 ; q23), t (9 ; 11) (p22 ; q23), t (11 ; 19) (q23 ; p13.1). Ces anomalies impliquant *MLL* sont présentes dans 10 % des LAL de l'adulte et confèrent un pronostic défavorable.

Rare chez l'adulte, la t (12 ; 21) (p13 ; q22) correspond au réarrangement TEL/*AML1* et à un pronostic favorable. Enfin la t (1 ; 19) (q23 ; p13.3) correspondant au réarrangement E2A/*PBX1* est retrouvée chez moins de 5 % des adultes et semble associée à un mauvais pronostic (mais non chez l'enfant).

Dans les LAL T, des anomalies de structure sont retrouvées dans la moitié des cas. Il s'agit principalement de translocations impliquant l'un des quatre loci du TCR sur le chromosome 7p. Les autres translocations récurrentes sont souvent cryptiques et nécessitent le recours à la biologie moléculaire ou à la FISH systématique. La majorité des gènes de fusion des LAL T impliquent essentiellement deux familles de gènes impliqués dans la lymphopoïèse T, les gènes *HOX* d'une part, et les *b HLH* d'autre part.

Jusqu'à 75 % des LAL de l'adulte sont considérées comme de mauvais pronostic, avec une survie sans rechute de l'ordre de 25 % à long terme. L'évolution des traitements a fait émerger la notion de réponse précoce au traitement, par l'évaluation de la corticosensibilité puis de la chimiosensibilité, comme facteurs pronostiques majeurs. L'évaluation de la maladie résiduelle, grâce aux marqueurs cytogénétiques et moléculaires, semble être un facteur prédictif important quant au risque de rechute. L'expérience des équipes pédiatriques a permis d'améliorer la prise en charge des LAL chez les adultes depuis quelques années par le renforcement des protocoles chez les adultes.

Un traitement curatif est proposé à tous les sujets âgés de moins de 60 ans. Il repose sur une polychimiothérapie administrée lors de la cure d'induction. Cette induction est suivie d'une consolidation, puis d'une intensification et/ou d'un traitement d'entretien. La rémission complète à l'issue de l'induction s'évalue de la même façon que dans les LAM. Les études, d'abord pédiatriques, puis chez les adultes, ont permis d'établir la valeur pronostique de la réponse précoce au traitement (cortico- et chimio-sensibilité). Cette approche permet une adaptation du traitement en cas de réponse insuffisante.

Une meilleure utilisation des agents antileucémiques et surtout l'intensification des traitements inspirée des traitements pédiatriques ont permis d'obtenir des taux de rémission complète supérieurs à 80 %, mais surtout de diminuer l'incidence des rechutes. La survie globale des patients reste cependant inférieure à 50 %. Les mécanismes d'action des agents cytotoxiques actuellement utilisés dans le traitement des LAL de l'adulte et les résultats des principales études figurent dans les deux tableaux suivants (tableaux III et IV). Les études pédiatriques ont montré l'importance des intensifications tardives dans le traitement. Les résultats de l'analyse du protocole GRAALL 2003 [31], qui s'est inspiré de la prise en charge pédiatrique, met en évidence les bénéfices obtenus en intensifiant les traitements. 225 patients adultes de 15 à 60 ans ont été traités pour une LAL ph<sup>-</sup>. Le taux de rémission complète est de 93,5 % avec une survie sans événement et une survie globale à 42 mois respectivement de 95 % et de 60 %. L'âge de 45 ans apparaît néanmoins comme un âge charnière au-delà duquel le pronostic est moins bon, surtout sur le plan de la toxicité du traitement.

Il faut souligner la place importante du traitement du système nerveux central. L'incidence d'une atteinte neuroméningée est rare au diagnostic (moins de 10 % des patients), mais augmente en l'absence de traitement spécifique, et se définit par une atteinte clinique et/ou la présence de lymphoblastes dans le LCR. Le traitement repose sur la chimiothérapie par voie intrathécale (corticoïdes, méthotrexate avec ou sans aracytine). La chimiothérapie intraveineuse à forte dose par l'aracytine et le méthotrexate a également une diffusion méningée. Cette chimiothérapie peut être associée à une irradiation prophylactique de l'encéphale.

**Tableau III** – Principaux agents anticancéreux utilisés dans le traitement des LAL de l'adulte et leur mécanisme d'action.

| Agent cytotoxique                                         | Mécanisme d'action                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glucocorticoïdes : prednisone, dexaméthasone              | Trans-régulation de l'expression des gènes par fixation sur le promoteur du complexe glucocorticoïde/glucocorticoïde récepteur                                          |
| Anthracyclines : daunorubicine, doxorubicine, idarubicine | Liaison à l'ADN par intercalation entre les brins de la double hélice entraînant un blocage de l'ADN polymérase et la formation d'un complexe avec la topo-isomérase II |
| Méthotrexate                                              | Inhibition de la dihydrofolate réductase et de la thymidine synthétase entraînant un défaut de synthèse de thymidine                                                    |
| Aracytine                                                 | Inhibition compétitive de l'ADN polymérase par incorporation dans l'ADN de l'Arac, analogue de base nucléotidique                                                       |
| Alkylants : cyclophosphamide                              | Altération de la structure et de la fonction de l'ADN par fixation sur le double brin ou fragmentation                                                                  |
| Asparaginase                                              | Inhibition de la synthèse protéique par hydrolyse et déplétion intracellulaire de l'asparagine et de la glutamine                                                       |
| Vincristine, vindésine                                    | Inhibition de la mitose par fixation sur les tubulines du fuseau mitotique                                                                                              |
| Épipodophyllotoxines : étoposide                          | Inhibition de la mitose, inhibition de la topo-isomérase II                                                                                                             |
| Thiopurines : 6-mercaptopurine                            | Diminution de la synthèse des purines                                                                                                                                   |

**Tableau IV** – Résultats des principales études cliniques dans les LAL de l'adulte.

| Études                             | Années    | n   | Âge médian (range) | RC | SSR %        |
|------------------------------------|-----------|-----|--------------------|----|--------------|
| Annino <i>et al.</i> 2002 [21]     | 1988-1994 | 778 | 27,5 (12-60)       | 82 | 29 à 9 ans   |
| Linker <i>et al.</i> 2002 [22]     | 1987-1998 | 84  | 27 (16-59)         | 93 | 53 à 5 ans   |
| Kantarjan <i>et al.</i> 2004 [23]  | 1992-2000 | 288 | 40 (15-92)         | 92 | 38 à 5 ans   |
| Takeuchi <i>et al.</i> 2002 [24]   | 1993-1999 | 263 | 31 (15-59)         | 78 | 30 à 6 ans   |
| Hallbook <i>et al.</i> 2002 [25]   | 1994-1998 | 153 | 42 (16-82)         | 86 | 36 à 3 ans   |
| Durrant <i>et al.</i> 1997 [26]    | 1985-1992 | 618 | > 15               | 88 | 28 à 5 ans   |
| Todeschini <i>et al.</i> 1998 [27] | 1989-1996 | 60  | 34 (14-71)         | 93 | 55 à 6 ans   |
| Thomas <i>et al.</i> 2004 [28]     | 1994-2002 | 922 | 33 (15-55)         | 84 | 36 à 5 ans   |
| Labar <i>et al.</i> 2004 [29]      | 1986-1996 | 340 | 33 (14-79)         | 67 | 33.5 à 6 ans |
| Hunault <i>et al.</i> 2004 [30]    | 1994-1998 | 198 | 33 (15-59)         | 86 | 41 à 6 ans   |

## LAL du sujet âgé

Bien que l'incidence des LAL soit moins élevée chez l'adulte par rapport à l'enfant, celle-ci augmente à nouveau après 60 ans. Il existe peu d'études cliniques sur le traitement spécifique des sujets âgés. Il est difficile de les traiter selon le même schéma que les adultes jeunes, étant donné la toxicité de ces traitements et la moins bonne tolérance chez les sujets âgés. Le tableau suivant (tableau V, référence [32]) montre l'effet de l'âge sur le pronostic de 759 adultes traités dans cinq étu-

**Tableau V** – Résultats des traitements selon l'âge dans les LAL de l'adulte. Selon Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: older patients and newer drugs. Hematology 2005.

| Groupe d'étude                      | Groupe d'âge Années | n   | RC | SSR % à 3 ans | SG % à 3 ans |
|-------------------------------------|---------------------|-----|----|---------------|--------------|
| CALGB                               | <30                 | 280 | 90 | 47            | 58           |
|                                     | 30-59               | 350 | 81 | 38            | 38           |
|                                     | >59                 | 129 | 57 | 18            | 12           |
| Hôpital<br>Edouard Herriot,<br>Lyon | <35                 | 192 | 84 | 35            | 39           |
|                                     | 35-60               | 118 | 85 | 31            | 34           |
|                                     | >60                 | 66  | 68 | 11            | 11           |

des successives du groupe CALGB entre 1988 et 2002. Le taux de rémission complète est de 57 %, et la survie à trois ans est estimée à 12 % chez les sujets de plus de 60 ans. Les facteurs pronostiques péjoratifs identifiés sont : la LAL pré B, une leucocytose initiale supérieure à 30 G/L, et la présence d'un chromosome Philadelphie. La tolérance de la chimiothérapie est moins bonne chez les sujets âgés et nécessite une surveillance particulière. Une approche palliative est parfois envisagée d'emblée si l'état général du patient et ses comorbidités ne permettent pas une chimiothérapie intensive, sur la base d'un support transfusionnel notamment. L'association entre la vincristine (bien tolérée et peu cytopénisante) et les corticoïdes peut également être proposée, et permet l'obtention d'un taux de rémission complète voisin de 50 %. La différence semble marquée entre les tranches d'âge 60-69 ans et plus de 70 ans. Une étude [33] a retrouvé en effet des taux de rémission complète passant de 67 % à 27 % entre ces deux catégories de patients et un taux de décès durant l'induction très différent (passant de 4 % à 38 %). La limite d'âge pour un traitement intensif pourrait donc se situer à ce niveau.

### Place des inhibiteurs de tyrosine kinase dans les LAL ph+

Le développement des inhibiteurs de tyrosine kinase, en premier lieu l'imatinib mésylate, a permis de modifier le pronostic particulièrement péjoratif des LAL avec expression du chromosome Philadelphie. La survie sans rechute à cinq ans de ces patients était inférieure à 10 %. La réalisation d'une allogreffe de moelle osseuse permettrait de réduire le risque de rechute (30 % à 5 ans) au prix de la mortalité liée à une telle procédure. L'imatinib mésylate ou, en cas d'échec, le dasatinib, inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération, sont associés à la chimiothérapie durant les phases d'induction ou de consolidation. Des études récentes montrent une augmentation significative de la survie sans rechute à la fois chez les sujets jeunes et les sujets âgés [34-36]. La capacité d'obtenir des guérisons à long terme avec cette association n'est cependant pas encore établie et il existe donc toujours une indication à réaliser une allogreffe chez les patients jeunes.

## Indication de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

L'intensification thérapeutique peut comporter une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'indication de l'allogreffe repose sur deux critères qui sont le pronostic de la LAL, et le degré de compatibilité HLA entre donneur et receveur. Le développement des conditionnements non myélo-ablatifs permet d'élargir les indications de l'allogreffe aux sujets plus âgés. Le bénéfice de l'allogreffe est clairement établi chez les patients avec une LAL à risque élevé de rechute, c'est-à-dire avec hyperleucocytose initiale, avec hypoploïdie, avec chromosome Philadelphie, avec une translocation t (4 ; 11) et avec une mauvaise réponse au traitement initial (corticorésistance ou chimiorésistance) [37].

Il n'existe quasiment plus d'indication à l'autogreffe de cellules souches périphériques, qui n'a pas montré de bénéfice supérieur à la chimiothérapie d'entretien [37].

## Prise en charge des rechutes et perspectives thérapeutiques

Le pronostic des LAL en rechute reste très sombre. Le taux d'obtention d'une deuxième RC est de 50 % avec une survie sans rechute inférieure à 10 %. Le traitement reprend les agents de chimiothérapie utilisés en première intention et repose surtout sur les fortes doses d'aracytine et l'allogreffe de CSH quand celle-ci est possible.

Il faut mentionner la place des anticorps monoclonaux couplés ou non à des agents cytotoxiques ou à des molécules radioactives qui représentent une autre voie de développement de thérapeutiques dites ciblées. Les molécules les plus utilisées actuellement sont l'anticorps anti CD20 (rituximab) dont l'efficacité a été prouvée en complément de la chimiothérapie dans la plupart des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. L'association du rituximab à une chimiothérapie classique n'augmente pas la toxicité du traitement et permet une meilleure réponse, en particulier chez les sujets âgés [38].

Il existe des essais thérapeutiques avec d'autres anticorps monoclonaux, notamment l'alemtuzumab, dirigé contre l'antigène CD52, qui est exprimé par la plupart des lymphoblastes T et B.

Enfin, la clofarabine est un nouvel analogue nucléosidique de structure proche de la fludarabine et de la cladribine. Son efficacité chez l'adulte est actuellement en cours d'évaluation, ainsi que l'intérêt de son association à l'aracytine. Une étude pédiatrique de phase II a montré sur 61 patients atteints de LAL réfractaire ou en rechute un taux de réponse globale de 30 % et une durée médiane de réponse de six semaines [39].

La nélarabine est un analogue nucléosidique qui est en cours d'évaluation pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes à cellules T.

De nouvelles formulations de molécules anciennes ont été mises au point sous forme pégylée ou liposomale afin d'en moduler l'efficacité et la tolérance. C'est le cas de l'asparaginase qui, utilisée sous forme conjuguée, permet l'augmentation de sa demi-vie et diminue son immunogénicité [40]. De même, l'utilisation de la vincristine sous forme liposomale assure une diminution respective de la neurotoxicité de cette molécule.

## Références

1. Falini B, Mecucci C, Tiacci E *et al.* (2005) Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a normal Karyotype. *N Engl J Med* 352: 254-66
2. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC *et al.* (1998) Frequency of prolonged remission duration after high dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Re* 58: 4173-9
3. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A *et al.* (1999) Patients with t(8; 21)(q22; q22) and acute myeloid leukemia have superior failure free and overall survival when repetitive cycles of high dose aracytine are administered. *J Clin Oncol* 17: 3767-75
4. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J *et al.* (2008) Treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 358: 1909-18
5. Lowenberg B (2001) Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract & Res Clin Haematol* 14: 65-75
6. Breems DA, Van Putten WLJ, Lowenberg B *et al.* (2005) Prognostic index for adults patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 23: 1969-78
7. Sanz MA, Martin G, Rayon C *et al.* (1999) For the PETHEMA Group. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML RAR positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 3015-21
8. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH *et al.* (2002) Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 99: 759-67
9. Ades L, Chevret S, Raffoux E *et al.* (2006) Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 24: 5703-10
10. Fenaux P, Chastang C, Chevret S *et al.* (1999) A randomized comparison of all trans retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 94: 1192-200
11. Soignet SL, Frankel SR, Douer D *et al.* (2001) United states multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19: 3852-60
12. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R *et al.* (1995) Autologous or allogenic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 332: 217-23
13. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA *et al.* (2004) Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD-33 positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 22: 1087-94
14. Fenaux P, Mufti GJ, Santini V *et al.* (2009) Efficacy of azacitidine compared with that conventional care regimens in the treatment of higher risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open label, phase III study. *Lancet Oncol* 10: 223-32
15. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL *et al.* (2002) Randomized controlled trial of Azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 20: 2429-40

16. Karp JE, Lancet JE, Kaufmann SH *et al.* (2001) Clinical and biological activity of the farnesyltransferase inhibitor r115777 in adults with refractory or relapsed acute leukemias: a phase I clinical laboratory correlative trial. *Blood* 97: 3361-9
17. Smith DB, Levis M, Beran M *et al.* (2004) Single agent CEP 701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 103: 3669-76
18. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD *et al.* (2009) AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood* 114: 2984-92
19. Baer MR, George SL, Dodge RK *et al.* (2002) Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group Study 9720. *Blood* 100: 1224-32
20. List AF, Kopecky KJ, Willman CL *et al.* (2001) Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 98: 3212-20
21. Annino L, Vegna ML, Camera A *et al.* (2002) Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: long term follow up of the GIMEMA ALL0288 randomized study. *Blood* 99: 863-71
22. Linker C, Damon L, Ries C *et al.* (2002) Identified and shortened cyclical chemotherapy for adult lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 20: 2464-71
23. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S *et al.* (2004) Long term follow up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 101: 2788-801
24. Takeuchi J, Kyo T, Naito K *et al.* (2002) Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 16: 1259-66
25. Hallbook H, Simonsson B, Ahlgren T *et al.* (2002) High dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 118: 748-54
26. Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM *et al.* (1997) Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 99: 84-92
27. Todeschini G, Tecchio C, Meneghini V *et al.* (1998) Estimated 6-year event-free survival of 55p.100 in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubicin. *Leukemia* 12: 144-9
28. Thomas X, Boiron JM, Huguet F *et al.* (2004) Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia : analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 22: 4075-86
29. Labar B, Suciú S, Zittoun R *et al.* (2004) Allogenic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients  $\leq 50$  years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 89: 809-17

30. Hunault M, Harousseau JL, Delain M *et al.* (2004) Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogenic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 104: 3028-37
31. Huguet F, Leguay T, Raffoux E *et al.* (2009) Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 27: 911-8
32. Larson RA *et al.* (2005) Acute lymphoblastic leukemia: older patients older patients and newer drugs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 131-6
33. Legrand O, Marie JP, Majanovic Z *et al.* (1997) Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 97: 596-602
34. Thomas DA, Faderl S, Cortes J *et al.* (2004) Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 103: 4396-407
35. De Labarthe A, Rousselot P, Huguet Rigal F *et al.* (2007) Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 109: 1408-13
36. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V *et al.* (2006) Imatinib and methylprednisolone alterned with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL-AFR09 study. *Leukemia* 20: 1526-32
37. Thomas X, Boiron JM, Huguet F *et al.* (2004) Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA 94 trial. *J Clin Oncol* 22: 4075-86
38. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S *et al.* (2006) Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 106: 1569-80
39. Kantarjan H, Gandhi V, Cortes J *et al.* (2003) Phase 2 clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 102: 2379-86
40. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP *et al.* (2002) A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 99: 1986-94

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par l'expansion néoplasique de la lignée myéloïde. De nos jours, c'est lors d'un hémogramme de routine où l'on note une hyperleucocytose asymptomatique que plus de la moitié des cas sont dépistés. Sur le frottis, on note volontiers une éosinophilie ou une basophilie ainsi qu'une myélémie étagée. La première description de leucémie en médecine moderne en 1845 a été faite presque simultanément par Bennett et Virchow [1]. Il s'agissait de malades présentant une splénomégalie massive associée à une leucocytose importante ; on pense qu'il s'agissait le plus probablement de cas de LMC. La compréhension de la pathogenèse de la maladie débute en 1960 avec l'observation de Nowell et Hungerford d'un chromosome anormalement petit nommé le chromosome de Philadelphie en l'honneur de leur ville de résidence [2]. En 1973, Rowley reconnaît que ce chromosome anormal est le résultat d'une translocation réciproque de matériel chromosomique entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 [3]. Cette observation lance la recherche des gènes participant à cet échange que Bartram et Groffen identifient après une dizaine d'années de travail comme *ABL* et *BCR* [4, 5]. Puis, on a compris rapidement le rôle central d'une fusion entre ces deux gènes générant le gène chimérique *BCR/ABL* qui a une activité de kinase de tyrosine autonome déclenchant une transformation maligne. Par la suite, Daley insère cette fusion dans un modèle de souris et confirme que cette translocation est nécessaire et probablement suffisante pour l'induction de la LMC en phase chronique [6]. La compréhension moléculaire de la pathogenèse permet à Druker *et al.* de cibler intelligemment le *BCR/ABL* pharmacologiquement, ce qui révolutionne au cours de la dernière décennie l'approche thérapeutique de la LMC [7]. La rapidité du développement est telle que ce chapitre est une mise à jour valable pour 2010. Compte tenu des changements rapides dans la thérapeutique, il est sage de recommander aux malades en phase plus avancée soit accélérée ou phase blastique de consulter un centre d'expertise dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Ce chapitre se concentre sur les traitements de la phase chronique de la LMC.

---

## Épidémiologie et présentation

La LMC est une maladie rare avec une distribution mondiale sans prédilection ethnique ni géographique. Aux États-Unis, l'incidence est de 1 à 2 cas par 100 000 de population par année, similaire au taux rapporté ailleurs dans le monde [8]. Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes (1,7 : 1). Le seul facteur de

risque bien établi pour cette maladie est la radiation ionisante avec un excès de cas identifiés parmi les survivants de l'attaque atomique au Japon [9]. Rare chez l'enfant, la LMC peut se développer à tout âge mais l'incidence augmente avec l'âge. Dans les pays occidentaux, le diagnostic est porté dans la majorité des cas à la suite d'un hémogramme de routine. Chez certains malades, le diagnostic est fait lors d'une consultation pour de la fatigue, de la fièvre, une perte de poids ou des douleurs abdominales (associées à une splénomégalie). On reconnaît trois phases à la leucémie myéloïde chronique, soit la phase chronique, la phase d'accélération et la phase blastique. Au cours de la phase chronique, le malade est peu symptomatique et stable. Tout au long de cette phase, les cellules myéloïdes anormales conservent des fonctions normales. Au diagnostic, 85 % des malades sont en phase chronique. Les définitions d'accélération et de phase blastique les plus répandues sont celles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) décrite dans le tableau I [8]. La maladie peut évoluer de la phase chronique vers la phase d'accélération puis la phase blastique mais il n'est pas rare d'observer qu'un malade en phase chronique passe directement à une phase blastique. Avant l'introduction des inhibiteurs de la kinase de tyrosine, l'espérance de vie d'un malade était de trois à cinq ans. Une fois transformée en phase blastique, la survie est de quelques mois.

**Tableau I** – Critère d'accélération et phase blastique du OMS.

**Accélération**

10 à 19 % de blaste (moelle ou sang)  
 Basophilie périphérique (> 20 %)  
 Thrombocytopenie (<100 000/ul) ou thrombocytose (>1 000 000/ul ;  
 les deux indépendants de traitement)  
 Splénomégalie progressive  
 Augmentation de leucocytes (malgré traitement)  
 Évolution cytogénétique

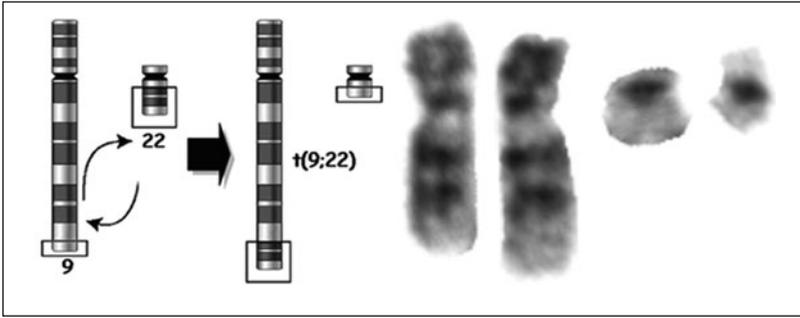
**Phase blastique**

> 20 % de blastes périphériques ou médullaires  
 Important regroupement de blastes sur la biopsie médullaire  
 Présence d'infiltration extramédullaire de blastes (chlorome ou sarcome myéloïde  
 (ou granulocyttaire)

Source : [8].

## La génétique et le diagnostic de la LMC

La LMC survient à la suite d'une translocation des chromosomes 9 et 22 (t(9;22)) (fig. 1). Le gène *ABL* est une kinase de tyrosine impliquée dans plusieurs fonctions cellulaires dont la réparation de l'ADN, les voies de signalisations d'intégrine, la régulation du cycle cellulaire et la signalisation des récepteurs membranaires [10]. La fonction d'*ABL* chez la souris est associée avec des pertes fœtales et des malformations. La fonction du gène *BCR*, l'autre partenaire, n'est pas connue mais a plusieurs domaines de fonction reconnus incluant une kinase sérine/thréonine, une transférase de guanine et un domaine de dimérisation. La fusion va typiquement donner une perte du premier exon d'*ABL* et une perte variable proximale de *BCR*.



**Fig. 1** – Idéogrammes et exemple de la translocation pathogénomique retrouvée dans la leucémie myéloïde chronique démontrant les segments télémériques des bras longs des chromosomes 9 et 22 qui subissent un réarrangement juxtaposant les gènes *ABL* dans la région q34 du chromosome 9 et *BCR* dans la région q22.1 du chromosome 22 pour créer le gène de fusion *BCR/ABL*. Les chromosomes normaux sont à gauche et les chromosomes dérivés sont à droites.

Ceci crée une fusion chimérique de la partie terminale d'*ABL* au début du gène *BCR*. La détection de ce gène chimérique *BCR/ABL* est essentielle pour porter le diagnostic de LMC. En clinique, il y a trois méthodes courantes pour identifier ce gène anormal, soit le caryotype standard, une analyse par sonde fluorescente, par hybridation *in situ* (FISH) ou une réaction en chaînes par polymérase (PCR). Le PCR peut être réalisé par analyse qualitative ou quantitative (*real time* en anglais).

### Le caryotype

L'étude des chromosomes est la méthode la plus ancienne et la mieux étudiée des trois. Elle consiste à observer des cellules malignes viables généralement de la moelle osseuse mais peut aussi être réalisée dans le sang périphérique ou avec des cellules spléniques ou d'un ganglion. Cette méthode qui sert à établir le diagnostic, à observer les changements secondaires (apparaissant lors des phases d'accélération ou blastiques) est aussi l'outil de base pour évaluer la réponse au traitement. Toutefois, la cytogénétique est un outil peu sensible, capable de détecter 1 cellule sur 100, et qui a l'inconvénient d'être lourde sur le plan technique et en ressources humaines. Elle est très utile pour distinguer la leucémie myéloïde chronique des autres syndromes myéloprolifératifs.

### L'hybridation par fluorescence *in situ*

Le FISH est une technique répandue et souvent accessible dans bon nombre d'hôpitaux. Il a l'avantage de pouvoir être réalisé sur des cellules qui ne sont pas en division. Il s'agit d'une technique qui est spécifique pour la détection de *BCR* et *ABL* avec une sensibilité d'environ 1 : 1 000 cellules. Au laboratoire, cette technique exige moins de ressources humaines.

## Réaction en chaînes par polymérase

L'étude par biologie moléculaire est la plus sensible des techniques actuellement disponibles pour l'identification de la fusion *BCR* et *ABL* (environ 1 : 100 000 – 1 : 1 000 000). Cette grande sensibilité a des écueils car les points de cassure minoritaire doivent être pris en compte chez un petit nombre de malades. Peu coûteuse et rapide, la méthode qualitative est largement disponible dans les milieux hospitaliers mais la méthode quantitative qui permet un suivi du traitement est moins souvent disponible et n'est pas encore largement standardisée au plan international [11]. En l'absence d'accès au standard international, le suivi d'un résultat doit être comparé à une référence obtenue de collaboration avec un réseau d'échanges d'échantillons ou obtenu sur une moyenne de résultats d'une cohorte d'au-moins 30 patients au diagnostic de la LMC en phase chronique. Si l'ajustement international n'est pas disponible, il est toujours préférable d'entreprendre le suivi d'un patient au même laboratoire.

---

## L'histoire des traitements disponibles

C'est au XVII<sup>e</sup> siècle qu'apparaît le premier traitement de la LMC avec une solution à base d'arsenic (solution de Fowler) [1]. Avec ce traitement, on observait une résolution des symptômes constitutionnels ainsi qu'une régression de la splénomégalie pour une durée de quelques mois. La solution de Fowler a été utilisée jusqu'en 1939. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, l'irradiation splénique s'est ajoutée à l'arsenal thérapeutique et amenait une bonne palliation bien que temporaire chez certains malades en phase chronique. À compter de 1910, le benzène a été utilisé avec succès comme agent myélosuppresseur. Après la deuxième guerre mondiale, dans les usines d'armes chimiques, on a observé des cas de myélosuppression chez les ouvriers en contact avec des agents alkylants. C'est après ces observations que les alkylants ont été utilisés pour le traitement de la LMC et le busulfan est devenu dans les années 1950 la thérapie standard de la LMC. Dans les années 1980, l'interféron devient le traitement de choix mais au prix d'importants effets secondaires [12]. Toutefois, l'interféron est le premier traitement qui a modifié l'histoire naturelle de la LMC en prolongeant la survie des malades qui obtenaient une réponse cytogénétique majeure (réduction du clone contenant le chromosome de Philadelphie à moins de 35 % des cellules analysées dans la moelle) ou complète (chromosome de Philadelphie indétectable) [13]. Plus tard, pour bonifier les effets de l'interféron, on y a combiné la cytarabine et observé des réponses encore meilleures qu'avec l'interféron seul [14]. À la fin des années 1990, arrive une révolution avec le premier inhibiteur de kinase de tyrosine, soit l'imatinib mélysilate (IM).

Parallèlement, au début des années 1980, la greffe médullaire allogénique avec un donneur apparenté s'établit comme le seul traitement à potentiel curatif surtout pour les jeunes malades. Toutefois, cette option thérapeutique est limitée à 20-30 % des malades avec LMC, par le manque de donneurs compatibles et les toxicités importantes. Avec les progrès de la greffe et les améliorations des soins de

support, le nombre de greffes était en nette progression jusqu'au résultat positif de la première étude avec l'imatinib chez les malades en phase réfractaire ou intolérants à l'interféron.

### Le traitement de première ligne

L'imatinib, le premier inhibiteur de la kinase de tyrosine ciblant en particulier le gène *ABL* est le traitement de choix des malades porteurs de LMC. Dans les études de phase 1 [7], on a observé des réponses hématologiques (normalisation de l'hémogramme) avec une dose quotidienne de 140 mg et des réponses cytogénétiques avec une dose de 300 mg. La toxicité était acceptable jusqu'à la dose maximale testée de 1 000 mg/jour. À ce jour, la dose maximale tolérée n'a pas été établie. C'est une dose de 400 mg une fois par jour qui a été choisie pour poursuivre l'étude de cette molécule. L'étude pivot de phase 3 chez les patients jamais traités comparant IM et interféron [15], IRIS (*International randomized study of interferon and STI571*), a démontré qu'IM donnait un taux significativement plus élevé de réponse hématologique (97 %), cytogénétique (89 % majeur et 83 % complet) et moléculaire avec moins de toxicité. Cette étude n'a pas permis de démontrer un avantage de survie car un « crossover » était permis chez les non-répondeurs. Des comparaisons historiques et rétrospectives confirment une amélioration de la survie pour les malades traités par imatinib en première intention [16, 17].

Pour les malades avec une phase accélérée ou blastique, la réponse obtenue avec IM est généralement peu durable et est utilisée dans l'attente d'une greffe médullaire allogénique. L'entretien avec IM après une greffe semble réduire le risque de rechute. Dès le début d'une phase accélérée, on majore IM à 600 mg/jour. Pour les patients en phase blastique, plusieurs protocoles de chimiothérapie d'induction avec et/ou suivi d'imatinib sont en évaluation. L'imatinib seul demeure encore une option valable ; les doses utilisées sont d'emblée supérieures à celles choisies en phase chronique.

### Suivi de la réponse

Avec l'imatinib, la majorité des malades ont une excellente réponse. Avec IM, la survie globale est de 85 % à 8 ans et de 93 % si l'on tient compte uniquement des décès secondaires à la LMC [18]. La réponse hématologique (normalisation de l'hémogramme) est généralement observée après quelques semaines. La réponse cytogénétique (obtenue chez 83 % des patients dans l'étude IRIS), le « gold standard » traditionnel pour prédire une survie sans événement conserve toujours sa valeur prédictive pour le maintien de la réponse. Toutefois, on observe par la méthode FISH et qPCR des réponses encore bien meilleures chez la majorité des malades. Par définition, une réponse moléculaire majeure est une réduction du transcrit *BCR/ABL* à 0,1 % (réduction de 3 log) du niveau de base. On parle de réponse moléculaire complète s'il y a absence de transcrit avec une analyse de sensibilité d'au moins 0,01 % à 0,001 % (réduction de 4 à 5 log).

Un suivi serré est essentiel afin d'identifier précocement les malades qui ont une réponse sous-optimale, en particulier si celui-ci est candidat à une allogreffe médullaire. Chez ces malades, on peut aussi majorer la dose d'imatinib ou opter pour une molécule de deuxième génération d'inhibiteur de kinase de tyrosine. Ces options thérapeutiques sont supérieures si l'intervention est faite avant la perte de la réponse hématologique. Les cibles thérapeutiques les plus reconnues en cours de traitement avec IM résultent d'un consensus international du European Leukemia Net (ELN) [43]. Ces cibles sont énumérées dans le tableau II. Un échec est défini par une absence de réponse hématologique à 3 mois, une absence de réponse hématologique complète à 6 mois, une absence de réponse cytogénétique partielle à 12 mois et une absence de réponse cytogénétique complète à 18 mois. Une réponse se situant entre les valeurs cibles optimales et l'échec est dite sous-optimale. La valeur des cibles recommandée a été bien documentée dans deux études rétrospectives [20, 21] avec des taux de survie sans progression et même de survie globale à quatre ans inférieure chez les patients avec des réponses sous-optimales.

**Tableau II** – Cibles thérapeutiques pour patients avec LMC traité avec inhibiteur de kinase de tyrosine.

Réponse hématologique complète à 3 mois  
 Réponse cytogénétique mineure à 6 mois  
 Réponse cytogénétique complète à 12 mois  
 Réponse moléculaire majeure à 18 mois

Source : [43].

### Les effets secondaires de l'imatinib

Il est essentiel de contrôler le plus rapidement possible la toxicité des inhibiteurs de kinase afin de poursuivre le traitement optimal de la LMC. En présence d'effets secondaires qu'ils trouvent trop lourds, les malades ne sont plus compliants et cessent leurs traitements. On observe souvent des résultats sous-optimaux ou fluctuants chez les malades qui ne prennent pas les doses prescrites [22]. Les inhibiteurs de kinase sont des substrats ou inhibiteurs du CYP3A4 et p-glycoprotéine et ont des interactions avec plusieurs médicaments. Bien toléré en général, l'imatinib entraîne chez la majorité des malades des effets secondaires légers ou modérés, de grade 1 et 2, mais très peu de réactions plus sévères [23]. Avec le temps, l'incidence de la toxicité diminue et son apparition après les premières années de traitement est rare. La grande majorité des effets secondaires disparaît spontanément ou avec des soins de support simples. La toxicité prédominante observée au cours de l'étude IRIS est notée dans le tableau III.

Les toxicités hématologiques bien qu'indésirables sont le plus souvent le résultat d'une réponse favorable. Plus la maladie est avancée, plus il y a eu perte des cellules souches normales [23]. Aussi, plus la maladie est avancée ou plus la phase chronique a été longue avant l'initiation du traitement, plus on observe de la toxi-

cité hématologique. Plusieurs schémas d'arrêt, reprise ou diminution du médicament sont disponibles en fonction de la phase de la maladie, la lignée atteinte, la durée de la cytopénie et l'agent utilisé. En règle générale, l'intensité du traitement doit être ajustée selon l'agressivité de la maladie. Si le malade a des facteurs de risque élevés (selon l'échelle de Sokal [24] par exemple), on doit éviter d'interrompre le traitement et ajouter un traitement de support transfusionnel ou un facteur de croissance. L'ajout de facteur de croissance n'a pas fait l'objet d'études formelles mais il existe des anecdotes suggérant qu'ils permettent le maintien de la thérapie avec une bonne évolution.

**Tableau III** – Toxicités non hématologiques d'imatinib mésylate.

|                            |      |
|----------------------------|------|
| Cedème superficiel         | 60 % |
| Nausée                     | 50 % |
| Crampe musculaire          | 49 % |
| Douleur musculosquelétique | 47 % |
| Diarrhée                   | 45 % |
| Éruption cutanée           | 40 % |
| Fatigue                    | 39 % |
| Céphalée                   | 37 % |
| Douleur abdominale         | 37 % |
| Douleur articulaire        | 31 % |

Source : [44].

Les toxicités non hématologiques avec l'IM sont très fréquentes mais tolérables. À cinq ans, moins de 5 % des malades sur IRIS ont cessé la médication pour cause de toxicité. Les effets gastro-intestinaux, nausées, diarrhées sont fréquents mais sont souvent résolus par la prise du médicament au moment du repas, en augmentant l'hydratation avec des antiémétiques ou des anti-diarrhéiques. Une des principales raisons d'arrêt du traitement est l'hépatotoxicité sévère ou multirécidivante qui ne répond pas à des diminutions ou arrêts temporaires de la médication. L'IM entraîne souvent des myalgies et des crampes principalement dans les membres mais il est rare qu'on doive arrêter la médication. Une bonne hydratation avec correction du magnésium et des suppléments de calcium peut suffire. La majorité des réactions cutanées est facilement contrôlable en poursuivant le traitement, au besoin additionné d'antihistaminiques et de corticostéroïde topique. Parfois des réactions cutanées sévères peuvent nécessiter une interruption du traitement, l'ajout de corticostéroïdes parentéraux ou même l'arrêt définitif de la médication (deuxième cause d'intolérance dans IRIS). Un syndrome de rétention liquidien (œdème péri-orbital mais aussi généralisé) peut survenir et répond bien aux mesures habituelles (diminution de l'apport du sodium, diminution de l'apport liquidien, voire l'utilisation d'un diurétique). La toxicité cardiaque a été rapportée dans un modèle animal [25] mais des analyses rétrospectives d'une plus grande population n'ont pas identifié un risque significatif [26]. Les malades avec cardiopathie préalable doivent avoir un suivi cardiologique approprié.

## Nouvelles avenues pour le traitement de première ligne

Afin d'améliorer les résultats du traitement de première ligne, plusieurs stratégies sont utilisées dans des études de phase III. Des études à quatre bras allemandes et françaises ont évalué le standard (IM 400 mg) à une dose augmentée (600 ou 800 mg) ou l'ajout de la cytarabine ou l'interféron à d'IM [27]. Cortes *et al.* 2010 ont fait une étude à deux bras comparant 400 mg vs 800 mg d'IM par jour (l'étude TOPS) [28]. Les résultats d'IRIS nous ont appris que le dosage d'imatinib à son nadir ( $C_{\min}$ ) joue un rôle dans l'obtention de la réponse [29]. On peut conclure qu'il est logique d'augmenter la dose d'IM puisqu'on peut espérer de meilleurs résultats. Bien que l'augmentation d'IM diminue l'intervalle avant l'atteinte des cibles thérapeutiques, il n'augmente pas le nombre de patients les atteignant. Dans l'étude française, l'ajout de l'interféron semblait améliorer la réponse avec un plus grand nombre de patients en rémission moléculaire mais il s'agit d'une observation précoce puisque le suivi est court et on sait que des réponses aussi bonnes arrivent plus tardivement chez les malades qui reçoivent des doses standards d'IM. Il y a actuellement trois inhibiteurs de kinase de tyrosine de deuxième génération en évaluation dans des études de phase II et III vis-à-vis d'IM. Chacun de ces inhibiteurs a une puissance d'inhibition d'*ABL* différente. Le nilotinib est un inhibiteur avec structure similaire mais 20 fois plus puissant que l'IM dans sa capacité d'inhibition de *BCR/ABL* [30]. Le dasatinib, structurellement différent d'IM, a une puissance d'inhibition 325 fois plus importante mais inhibe de plus des gènes de la famille SCR. Bosutinib a une capacité d'inhibition intermédiaire aux deux précédents mais inhibe aussi des gènes de la famille SRC [31]. En première ligne, des résultats préliminaires ont permis de constater qu'avec le nilotinib et le dasatinib, l'obtention des cibles thérapeutiques est beaucoup plus rapide. Les constatations préliminaires ont montré une diminution des taux de progression vers la phase accélérée ou blastique dans la première année de suivi avec le nilotinib [32]. Si elle est confirmée, cette observation est de bon augure puisque la progression en phase accélérée ou blastique est associée à un très mauvais pronostic.

---

## Traitement de la résistance et de l'intolérance à l'imatinib

En traitement de première intention, une faible proportion des malades en phase chronique et un plus grand pourcentage des malades en phase plus avancée seront soit résistants ou intolérants à l'imatinib. Si la résistance est primaire, les cibles visées ne seront pas atteintes dans les délais fixés. La perte de réponse en phase chronique de la maladie est rare et on considère qu'il s'agit d'une résistance secondaire ou acquise ; cette résistance secondaire est la norme lors d'un traitement de la phase accélérée ou blastique. Après deux ans de traitement à l'imatinib, 10 à 15 % des patients en phase chronique, 40 à 50 % des patients en phase accélérée et 80 % des patients en phase blastique seront résistants [33, 34]. Les étiologies de cette résistance sont multiples. D'abord par mutation, dans le domaine de la kinase d'*ABL*, par amplification du gène de fusion, par défaut de transport de la molécule dans la cellule, par l'activation de voies de signalisation secondaire ou encore par non-respect du programme thérapeutique [35].

Pour les malades jeunes qui ont un diagnostic récent, la greffe médullaire allogénique apparentée demeure une option thérapeutique très valable [36]. La survie à cinq ans post-greffe allogénique est de l'ordre de 55 à 65 %, les différences étant expliquées par le type de donneur et l'intervalle entre le diagnostic et la greffe [37].

C'est chez les malades intolérants ou résistants à l'imatinib que les inhibiteurs de kinase de deuxième génération ont fait leur entrée dans l'arsenal thérapeutique. Le dasatinib a fait l'objet d'une série d'études dans toutes les phases de la LMC. Le dasatinib à une dose de 100 mg par jour tout en minimisant les effets secondaires permet une survie globale à trois ans de 87 % [38]. Le nilotinib à 400 mg deux fois par jour a permis une survie globale de 88 % à 19 mois [39]. Même pour les malades intolérants à l'imatinib, ces deux molécules de deuxième génération sont très bien tolérées et le type de toxicité différent. Comme critère de réponse, on utilise les mêmes cibles établies par l'ELN et l'on observe que la réponse est obtenue beaucoup plus rapidement. Aucune étude n'a comparé directement l'efficacité entre ces deux agents de deuxième génération. Mise à part la mutation T315I du gène *ABL* qui confère une résistance de très haut niveau, les autres mutations d'*ABL* n'interfèrent pas avec l'action de ces deux molécules. Actuellement, de nombreuses études sont en cours avec des agents nouveaux incluant des inhibiteurs d'*ABL* dans un autre domaine que le site catalytique de la kinase ainsi que des inhibiteurs de kinase d'aurora, des inhibiteurs de la kinase P38 MAP, l'omacetaxine (l'homoharringtonine) et des stratégies de vaccination [40-42].

Exemple extraordinaire des progrès de la médecine moderne, l'histoire et le traitement de la LMC, partant de la reconnaissance d'une anomalie chromosomique et sa description génétique à un traitement ciblé est un paradigme de la médecine translationnelle. Dans la dernière décennie, une maladie mortelle pour la grande majorité des patients est devenue une maladie chronique. Ces progrès ont montré la voie pour amorcer des stratégies similaires dans d'autres pathologies néoplasiques. La recherche entreprise dans la LMC a grandement enrichi nos connaissances sur la cellule souche, en particulier son maintien de survie et ses mécanismes de transformation. Les efforts actuels nous permettent de prédire que la guérison de la majorité des malades est à portée de main. Chose certaine, la prochaine décennie sera tout aussi intéressante que la dernière.

---

## Remerciement

Ce manuscrit n'aurait pas été possible sans la généreuse et précieuse collaboration du Dr Yves Lapointe et Mme Chantal Goyer – Thank you.

## Références

1. Geary CG (2000) The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 110: 2-11
2. Nowell P, Hungerford D (1960) A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 132: 1497

3. Rowley JD (1973) Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 243: 290-3
4. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A *et al.* (1983) Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 306: 277-80
5. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N *et al.* (1984) Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 36: 93-9
6. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D (1991) Blast crisis in a murine model of chronic myelogenous leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 11335-8
7. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ *et al.* (2001) Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344: 1031-7
8. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J (2008) Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al.* (ed) *Tumors and Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon, p 15-59
9. Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA *et al.* (1960) Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15: 313-31
10. Van Etten RA (1999) Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-Abl. *Trends Cell Biol* 9: 179-86
11. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A *et al.* (2006) Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 108: 28-37
12. Talpaz M, Kantargian HM, McCredie KB *et al.* (1983) Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 314: 1065-9
13. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S *et al.* (1995) Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *The Leukemia Service. Ann Intern Med* 122: 254-61
14. Guilhot F, Chastang C, Michallet M *et al.* (1997) Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 337: 223-9
15. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG *et al.* (2006) Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355: 2408-17
16. Roy L, Guilhot J, Kranke T *et al.* (2006) Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 108: 1478-84
17. Kantargian HM, Talpaz M, O'Brien S *et al.* (2006) Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 108: 1835-40

18. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F *et al.* (2009) International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, Louisiane, 4-8 décembre
19. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G *et al.* (2009) Response definitions and European Leukemianet Management recommendations. *Best Pract Res Clin Haematol* 22: 331-41
20. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E *et al.* (2008) European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 112: 4437-44
21. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S *et al.* (2009) Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 115: 3709-18
22. Bazeos A, Khorashad J, Mahon F-X *et al.* (2009) Long Term Adherence to Imatinib Therapy Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Chronic Myeloid Leukemia Patients. ASH Annual Meeting, New Orleans, Louisiane, 4-8 décembre
23. Mauro MJ, Deininger MW (2009) Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 22: 409-29
24. Sokal JE, Cox EB, Baccarini M *et al.* (1984) Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 63: 789-99
25. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R *et al.* (2006) Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 12: 908-16
26. Atallah E, Durand JB, Kantarjian H, Cortes J (2007) Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 110: 1233-7
27. Guilhot F, Mahon F-X, Guilhot J *et al.* (2008) Randomized Comparison of Imatinib Versus Imatinib Combination Therapies in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients in Chronic Phase (CP): First Results of the Phase III (SPIRIT) Trial from the French CML Group (FILMC). ASH Annual Meeting, San Francisco, Californie, 5-9 décembre
28. Cortes JE, Baccarini M, Guilhot F *et al.* (2010) Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 28: 424-30
29. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F *et al.* (2008) Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood* 111: 4022-8
30. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP *et al.* (2005) In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* 65(11): 4500-5
31. Boschelli F, Arndt K, Gambacorti-Passerini C (2010) Bosutinib: a review of preclinical studies in chronic myelogenous leukaemia. *Eur J Cancer* 46: 1781-9

32. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S *et al.* (2009) 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 (Presentation LBA-1). American Society of Hematology Annual Meeting, New Orleans, Louisiane, 4-8 décembre
33. Kantarjian HM, Talpag M, O'Brien S *et al.* (2003) Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 101: 473-5
34. Soverini S, Martinelli G, Rosti G *et al.* (2005) ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 23: 4100-9
35. Apperley JF (2007) Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 8: 1018-29
36. Gratwohl A, Hermans J, Golman JM *et al.* (1998) Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 352: 1087-92
37. Arora M, Weisdorf DJ, Spellman SR *et al.* (2009) HLA-identical sibling compared with 8/8 matched and mismatched unrelated donor bone marrow transplant for chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 27: 1644-52
38. Stone RM, Kim DW, Kantarjian HM *et al.* (2009) Dasatinib dose-optimization study in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Three-year follow-up with dasatinib 100 mg once daily and landmark analysis of cytogenetic response and progression-free survival (PFS). American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Chicago, Illinois, 4-8 juin
39. Kantarjian H, Giles F, Bhalla K *et al.* (2009) Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib (IM) resistance or intolerance: Longer follow-up results of a phase II study. American Society of Clinical Oncology Annual meeting, Chicago, Illinois, 4-8 juin
40. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J (2007) Flying under the radar: the new wave of BCR-ABL inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 6: 834-48
41. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J (2009) Homoharringtonine, omacetaxine mepesuccinate, and chronic myeloid leukemia circa 2009. *Cancer* 115: 5382-93
42. Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E *et al.* (2005) Effect of a p210 multi-peptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet* 365: 657-62
43. Baccarani M, Cortes J, Pane F *et al.* (2009) Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 27: 6041-51
44. O'Brien SG, Guilhot F, Larson FA *et al.* (2003) Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 348: 994-1004

P. Fenaux, L. Ades et R. Itzykson

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches médullaires où celles-ci présentent une hématopoïèse inefficace aboutissant à des cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle riche, porteuse d'anomalies morphologiques [1]. De plus, les SMD évoluent dans 30 % des cas environ en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Environ quatre nouveaux cas de SMD sont diagnostiqués par 100 000 habitants et par an, soit environ 2 500 nouveaux cas par an en France. Il s'agit d'une affection prédominant chez les sujets âgés avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 65 à 70 ans, âge qui en plus des co-morbidités éventuelles est très souvent à prendre en compte dans les propositions thérapeutiques [2].

À ce jour, le seul traitement curatif des SMD est l'allogreffe de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques (allo CSH). Il ne peut toutefois être entrepris que chez une petite minorité de patients compte tenu de l'âge habituel des SMD [3]. Chez les autres patients, le traitement est basé en grande partie sur le score international IPSS [4]. Ce score repose sur la blastose médullaire, les anomalies cytogénétiques et le nombre de cytopénies (tableau I). Il permet de séparer les patients

**Tableau I** – Score IPSS.

| Blastes dans la moelle                                                     |        | Score              |
|----------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|
| 5 % ou moins                                                               |        | 0,0                |
| 5 à 10 %                                                                   |        | 0,5                |
| 11 à 20 %                                                                  |        | 1,5                |
| 21 à 30 %                                                                  |        | 2,0                |
| Étude cytogénétique                                                        |        |                    |
| Favorable                                                                  |        | 0,0                |
| Intermédiaire                                                              |        | 0,5                |
| Défavorable                                                                |        | 1,0                |
| Cytopénies                                                                 | Nombre | Score              |
| Neutrophiles < 1 800/mm <sup>3</sup>                                       | 0/1    | 0,0                |
| Hémoglobine < 10 g/dLL                                                     | 2/3    | 0,5                |
| Plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup>                                       |        |                    |
| Cytogénétique :                                                            |        |                    |
| favorable : normal, del 5q isolée, del 20q isolée,-Y ;                     |        |                    |
| défavorable : monosomie 7, caryotype complexe (au moins 3 anomalies)       |        |                    |
| intermédiaire : autres                                                     |        |                    |
| Selon le total obtenu, le patient se classe dans un des groupes suivants : |        |                    |
| – le groupe à faible risque :                                              |        | score 0            |
| – le groupe à risque intermédiaire 1 :                                     |        | score 0,5 à 1,0    |
| – le groupe à risque intermédiaire 2 :                                     |        | score 1,5 à 2,0    |
| – le groupe à haut risque :                                                |        | score plus de 2,0. |
| Le risque d'évolution augmente avec le score.                              |        |                    |

en quatre groupes au risque de transformation en LAM croissant et survie décroissante : faible, intermédiaire I, intermédiaire II, élevé. Ce score est imparfait puisque d'autres facteurs pronostiques peuvent être pris en compte dans certains cas comme l'importance de l'anémie, l'existence d'une myélobiose et peut-être à l'avenir l'existence d'une mutation génique, mais il reste pratique. L'habitude est de regrouper ensemble les risques faible et intermédiaire I en « faible risque », et les risques intermédiaire II et élevé en « haut risque ». Chez les patients de haut risque où la survie médiane n'est que de l'ordre de 15 mois, il est crucial d'éviter la transformation en LAM et d'améliorer la survie. Chez les patients de faible risque, où la survie est plus prolongée, et la moitié des décès au moins survient du fait de pathologies intercurrentes compte tenu de l'âge, le traitement s'efforcera surtout de corriger les cytopénies.

Enfin, quel que soit le type de SMD, un traitement symptomatique comportant des transfusions globulaires, parfois plaquettaires, et une prévention et un traitement des infections liées à la neutropénie sont souvent nécessaires. Les transfusions érythrocytaires, lorsqu'elles sont répétées, exposent à un risque d'hémochromatose secondaire, dont le traitement préventif est encore discuté [5].

---

### **L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo CSH)**

Elle reste donc le seul traitement curatif des patients atteints de SMD mais n'est applicable que chez une minorité d'entre eux, âgés de moins de 65 à 70 ans, et ayant un donneur HLA identique familial ou non apparenté. De plus, compte tenu des risques de toxicité mortelle liés à l'allogreffe (environ 20 %), elle est réservée aux SMD de haut risque (donc risque intermédiaire II ou élevé de l'IPSS) [6].

L'allogreffe est rarement de type « classique » avec conditionnement intensif. Ce type d'approche n'est réalisable que jusqu'à 45-50 ans environ et moins de 10 % des patients atteints de SMD ont 50 ans au moins. Le plus souvent, l'approche est à type de conditionnement atténué où le conditionnement avant greffe n'a pas pour but d'éliminer complètement la moelle anormale, mais simplement d'en réduire la quantité, permettant au greffon de s'implanter d'une part, et aux lymphocytes du donneur d'exercer leur rôle de « greffon contre leucémie », visant à éradiquer les cellules myélodysplasiques résiduelles d'autre part [3].

Avec ce traitement, environ 40 à 50 % des patients peuvent obtenir une rémission prolongée, 30 % vont rechuter et 20 % vont présenter un décès toxique lié notamment à la réaction greffon contre hôte.

En dehors des discussions sur le type de conditionnement avant allogreffe, le principal débat actuel est celui de la nécessité ou non d'effectuer un traitement avant l'allogreffe [7]. En l'absence d'études randomisées permettant de trancher, il est généralement reconnu que, chez les patients ayant un pourcentage de blastes médullaires inférieur à 5 à 10 %, l'allogreffe d'emblée peut être effectuée. Si la blastose médullaire est plus élevée, il convient d'essayer de la réduire avant allogreffe pour limiter le risque de rechute après celle-ci. Le traitement pré-greffe est alors soit une chimiothérapie intensive (conseillée en cas de caryotype médullaire nor-

mal ou tout au moins non défavorable, c'est-à-dire ne comportant pas d'anomalie du chromosome 7 ou complexe), soit un agent hypométhylant, en cas de caryotype anormal ou au minimum défavorable (voir ci-après).

Indépendamment de l'âge limite, généralement de 65 à 70 ans, les co-morbidités du patient doivent être prises en compte pour évaluer le risque de décès toxique après greffe. Un certain nombre de scores ont été établis pour essayer de colliger de la façon la plus objective possible ces co-morbidités [8].

L'allogreffe restant à ce jour le seul traitement curatif, un typage HLA des patients et de leur fratrie doit donc être envisagé assez rapidement dès lors que l'on pense que tôt ou tard le patient pourra éventuellement faire l'objet d'une telle approche (c'est-à-dire chez les patients de moins de 65 à 70 ans n'ayant pas de contre-indication manifeste à la greffe).

---

## **Le traitement des SMD de haut risque en dehors de l'allogreffe**

Compte tenu de la survie très faible dans ce groupe de patients, avec une médiane d'environ 15 mois, un traitement essayant de modifier le cours évolutif de la maladie doit être entrepris autant que possible sauf chez les rares patients très âgés porteurs d'importantes co-morbidités pour lesquels seul un traitement symptomatique est encore de nos jours envisagé. En dehors de l'allogreffe, les principaux traitements sont la chimiothérapie, intensive ou non, de moins en moins utilisée et les agents hypométhylants qui le sont de plus en plus.

### **Les options thérapeutiques**

#### ***La chimiothérapie***

##### **Chimiothérapie intensive**

On regroupe sous ce vocable des chimiothérapies proches de celles utilisées dans les LAM qui combinent généralement une anthracycline à la cytarabine. Paradoxalement, alors que le pourcentage de blastes est moins élevé dans les SMD que dans les LAM, ces chimiothérapies donnent des taux de rémission complète (RC) plus faibles que dans les LAM (40 à 50 % seulement) et surtout des RC beaucoup plus courtes avec une médiane de l'ordre de dix mois, et très peu de rémissions prolongées. De plus, ces chimiothérapies intensives donnent des taux très faibles de rémission complète en cas de caryotype défavorable (anomalies du chromosome 7, caryotype complexe) [9]. Elles sont enfin très myélotoxiques, responsables d'une hospitalisation prolongée et d'une mortalité de l'ordre de 10 à 15 %. La tendance est donc de plus en plus de restreindre ces chimiothérapies à des patients susceptibles ensuite d'avoir une allogreffe et qui n'ont pas de caryotype défavorable. En effet, cette chimiothérapie permet de réduire rapidement la blastose médullaire.

Des protocoles de chimiothérapie intensive alternatifs ont été proposés mais aucun d'eux ne s'est avéré supérieur à l'association classique : anthracycline-cytarabine.

### **Chimiothérapie à faible dose**

Elle est constituée pour l'essentiel par la cytarabine à faible dose. Celle-ci entraîne des taux de réponse complète et partielle, chacun d'environ 15 %, et des réponses généralement courtes. Comme pour la chimiothérapie intensive, les patients ayant un caryotype défavorable ont des taux très faibles de réponse. De plus, même à faible dose, cette drogue s'avère relativement myélosuppressive avec une mortalité atteignant 10 % dans certaines séries [10]. La comparaison en termes de survie et de toxicité effectuée dans l'essai AZA 001 (sur lequel on reviendra) entre cytarabine à faible dose et azacytidine, s'étant avéré nettement en faveur de cette dernière, la cytarabine à faible dose est actuellement pratiquement abandonnée en France, au moins dans cette indication [11].

D'autres chimiothérapies à faible dose sont actuellement en cours d'évaluation comme la clofarabine [12], un nouvel analogue des purines, mais leur effet sur la survie reste mal connu.

### **Les agents hypométhylants**

Ils sont constitués par l'azacytidine et la décitabine. Seule la première a actuellement l'AMM en Europe pour le traitement des SMD de haut risque. Leur effet s'exerce d'une part par hypométhylation de certains gènes dont la méthylation excessive contribuerait à la progression des SMD (on ne connaît que très partiellement les gènes en cause), d'autre part par un certain effet cytoréducteur, y compris aux doses assez faibles utilisées, voire par d'autres mécanismes.

L'azacytidine a obtenu une AMM en Europe et aux États-Unis grâce à un essai de phase III où elle était randomisée contre le traitement conventionnel qui pouvait être un traitement symptomatique pur, une chimiothérapie par cytarabine à faible dose ou une chimiothérapie intensive. Avec cet essai, la médiane de survie est passée de 15 mois avec le traitement conventionnel à 24,5 mois avec l'azacytidine [13]. De plus, l'azacytidine a réduit l'incidence de progression en LAM, a permis d'obtenir plus souvent (45 % des cas) une indépendance transfusionnelle en globules rouges et a entraîné une réduction des épisodes infectieux sévères et de la durée d'hospitalisation par rapport à la chimiothérapie. L'amélioration de survie avec l'azacytidine est observée aussi bien par rapport au traitement symptomatique que par rapport à la cytarabine à faible dose. En revanche, il y avait trop peu de patients traités par chimiothérapie intensive pour que l'on puisse faire une comparaison avec l'azacytidine en termes de survie mais, comme on l'a dit plus haut, la chimiothérapie intensive est maintenant plus rarement indiquée dans les SMD de haut risque.

Les autres faits marquants de cet essai étaient que la majorité des réponses avec l'azacytidine n'étaient pas des réponses complètes ou partielles mais simplement une amélioration des cytopénies notamment de l'anémie. Le simple fait d'obtenir une indépendance transfusionnelle même en l'absence de RC ou RP était associé à une amélioration de survie. Un autre fait était la lenteur des réponses, qui néces-

sitaient souvent trois à six cycles, ce qui est différent de ce que l'on observe généralement avec la chimiothérapie. Il paraît de ce fait important de ne pas conclure à un échec d'azacytidine avant six cycles, sauf progression manifeste. Enfin, il apparaît qu'un traitement prolongé par azacytidine soit nécessaire pour améliorer la survie et en pratique l'AMM actuelle recommande, chez les répondeurs, de ne pas arrêter tant que la réponse se poursuit.

Ce traitement, bien que moins myélosuppresseur que la chimiothérapie, entraîne tout de même une majoration des cytopénies pendant les premières cures, nécessitant des mesures préventives et un traitement symptomatique adéquat (voir ci-après).

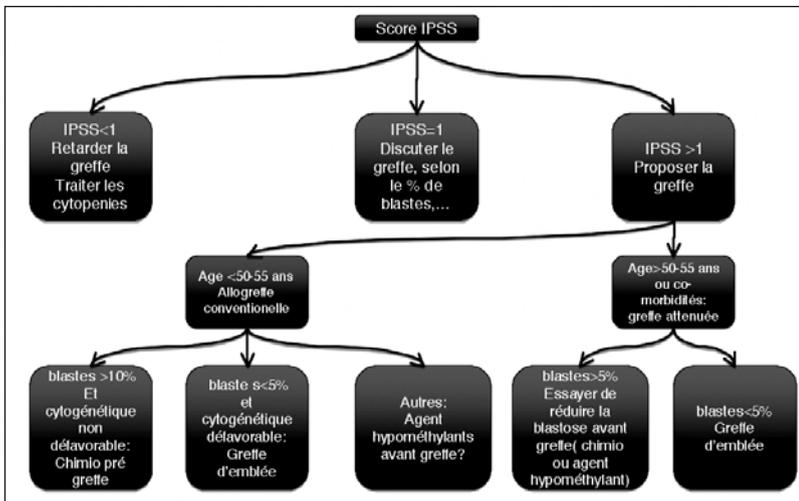
L'autre agent hypométhylant, la décitabine, semble donner autant de réponses que l'azacytidine mais les deux essais de phase III publiés n'ont pas conclu à un avantage significatif de survie par rapport à ce traitement symptomatique, peut-être parce que la durée du traitement était trop courte.

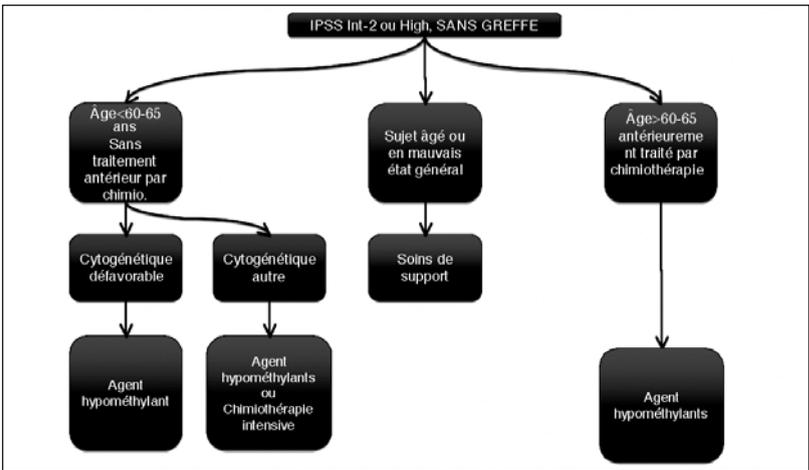
Du fait de cette amélioration de survie, l'azacytidine est devenue le traitement de référence des SMD de haut risque. Les perspectives actuelles sont d'essayer d'améliorer les résultats obtenus avec l'azacytidine en la combinant avec d'autres drogues comme les inhibiteurs d'histone déacétylase [14]. Des essais cliniques sont en cours dans ce sens.

### Conduite à tenir dans les SMD de haut risque

Elle est résumée dans les tableaux II et III. Chez les patients ayant moins de 65 à 70 ans, un donneur HLA identique (familial ou non), et ne présentant donc pas de contre-indication à la greffe (co-morbidités importantes...), une allogreffe doit être proposée. En cas de blastose médullaire excessive, la plupart des auteurs la font précéder soit par de la chimiothérapie intensive (en l'absence de caryotype défavorable) soit par un agent hypométhylant (surtout en cas de caryotype défavorable) même si cette attitude n'a pas été clairement validée prospectivement.

**Tableau II** – Indications de l'allogreffe dans les SMD.



**Tableau III** – Traitement des SMD de haut risque en dehors de l'allogreffe.

La majorité des patients ne peuvent toutefois pas être allogreffés. Dans ce cas, un agent hypométhylant (et plus précisément en Europe l'azacytidine puisqu'elle est la seule à avoir l'AMM) est généralement le traitement de première intention. La chimiothérapie intensive, en l'absence d'allogreffe ultérieure, a une place probablement de plus en plus limitée. Les autres traitements sont généralement envisagés en cas d'échec, dans le cadre d'essais cliniques.

## Traitement des SMD de faible risque

### Options thérapeutiques

Dans les SMD de faible risque, les objectifs sont principalement de corriger les cytopénies, généralement représentées par l'anémie. (En effet, la neutropénie et la thrombopénie sont rarement très importantes dans les SMD de faible risque.)

### Traitement de l'anémie

Le traitement de l'anémie, lorsqu'elle devient importante et symptomatique, pourrait se limiter à des transfusions globulaires répétées. Les inconvénients de cette pratique sont que les patients passent la plus grande partie du temps au-dessous de 10 g d'Hb, ce qui, outre la baisse de la qualité de vie, paraît assez bien corrélé à une augmentation du risque d'accident cardiovasculaire [2]. De plus, ils sont évidemment « dépendants » du corps médical et doivent effectuer des allers et retours réguliers à l'hôpital. Enfin, le coût des transfusions globulaires n'est pas négligeable puisque il a été évalué (en prenant en compte non seulement le coût des culots globulaires, mais aussi les transports à l'hôpital, les tests biologiques nécessaires, etc.) à 800 €/mois environ chez les patients régulièrement transfusés. C'est pourquoi, en tout cas dans les pays industrialisés, on fait généralement appel à des drogues visant à corriger l'anémie.

### Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)

Il s'agit en pratique de l'érythropoïétine (EPO alpha et bêta) et de la darbopoiétine alpha. Ces drogues donnent des taux de réponse érythroïde variant de 30 à 60 %, qui sont meilleurs chez les patients peu transfusés (moins de deux concentrés/mois) et dont le taux d'EPO sérique de base est inférieur à 500 U/L, ces deux facteurs constituant les deux facteurs pronostiques principaux de réponse aux ASE [15]. Les ASE, dans les SMD, doivent être administrés à forte dose (30 à 60 000 U/semaine pour l'EPO, 150 à 300 µg/semaine pour la darbopoiétine) mais sont bien tolérés. Alors que dans certaines tumeurs solides, les ASE ont pu être incriminés dans des progressions tumorales, il a été assez bien montré que dans les SMD ils n'accéléraient pas l'évolution en LAM et que, en revanche, ils pourraient améliorer la survie [15]. Cet effet est probablement lié au maintien d'un taux d'EPO plus élevé en permanence chez les patients, réduisant les accidents cardiovasculaires, et peut-être également à la moindre surcharge en fer liée aux transfusions (voir ci-après). La durée médiane de réponse aux ASE est de l'ordre de deux ans à deux ans et demi, de nombreux patients nécessitant donc des traitements de 2<sup>e</sup> ligne après un certain temps d'évolution.

Il est à noter que les ASE n'ont pas d'AMM dans les SMD mais qu'ils peuvent être assez largement utilisés en France dans cette indication, notamment dans le cadre de « programmes temporaires de traitement » mis au point avec l'AFSSAPS.

### Le lénalidomide

Il est particulièrement actif dans les SMD de faible risque porteurs de la délétion 5q où une indépendance transfusionnelle en globules rouges peut être observée dans deux tiers des cas [16]. Il est à noter que ce traitement, dans les premières semaines, induit une neutropénie ou une thrombopénie qui peuvent être sévères, identiques à celles observées avec des chimiothérapies relativement importantes, ce qui nécessite une étroite surveillance hématologique. Ce traitement n'a pas encore obtenu l'AMM, l'agence européenne (EMA) ayant considéré que l'on ne pouvait pas écarter le risque que, chez certains patients, le lénalidomide augmente le risque de transformation aiguë. Des études récentes suggèrent cependant que ce risque, s'il existe, est très limité, et le dossier d'AMM devrait pouvoir être rediscuté rapidement. En attendant, il ne peut être envisagé qu'en seconde ligne, en cas d'échec des ASE.

Dans les SMD de faible risque sans délétion 5q, le taux de réponse érythroïde est moins élevé (25 à 35 % des cas), et le lénalidomide est chez ces patients un traitement de seconde ligne [17].

### Les agents hypométhylants

L'azacytidine, si elle augmente la survie dans les SMD de haut risque, peut aussi dans les SMD de faible risque induire une indépendance transfusionnelle dans 35 à 40 % des cas, constituant un autre traitement de seconde ligne après échec des ASE [18].

### **Le traitement immunosuppresseur**

Il est basé sur le fait que, dans certains SMD de faible risque, il semble exister une composante dysimmunitaire responsable d'un effet inhibiteur sur l'hématopoïèse. Il s'agit le plus souvent de sujets de moins de 60 ans, porteurs d'une forme sans excès de blastes, à caryotype normal et avec plusieurs cytopénies. Chez ces patients, le sérum antilymphocytaire plus ou moins associé à la ciclosporine, voire l'alentuzumab (anticorps anti-CD 52, visant principalement les lymphocytes T), donne des réponses dans 30 % des cas environ [19].

### **Le thalidomide**

Agissant ici par un mécanisme encore incertain, il permet de corriger l'anémie dans un tiers des cas environ mais sa tolérance à court terme (sommolence, constipation) et à moyen terme (neuropathie périphérique) le rend d'utilisation difficile au long cours [20].

### **Traitement de la neutropénie et de la thrombopénie**

#### **La neutropénie**

Elle est donc rarement sévère dans les SMD de faible risque. Toutefois, lorsqu'elle est sévère, il peut exister un risque infectieux important, surtout du fait de la fréquence d'un déficit fonctionnel associé à des polynucléaires. L'utilisation de G-CSF au long cours n'est pas validée dans les SMD de faible risque neutropéniques et ne paraît pas justifiée. En pratique, on propose à ces patients une antibiothérapie à large spectre au moindre épisode infectieux (par exemple, amoxicilline, acide clavulanique, ciprofloxacine) avec possibilité d'utilisation de G-CSF pour de courtes durées.

#### **La thrombopénie**

Une thrombopénie importante ( $< 50\,000/\text{mm}^3$ ) est également peu fréquente dans les SMD de faible risque [21]. Le risque hémorragique, à taux de plaquettes égal, est toutefois plus important dans ces thrombopénies centrales que dans les thrombopénies périphériques (PTAI), surtout dans la mesure où, comme pour les polynucléaires, un déficit fonctionnel des plaquettes est fréquent dans les SMD (thrombopathie acquise). Lorsqu'elle la thrombopénie est sévère ( $< 30\,000/\text{mm}^3$  environ), il ne faut toutefois pas méconnaître une composante périphérique quelquefois présente dans les SMD et dont le traitement serait proche de celui des thrombopénies immunologiques. Par ailleurs, chez certains patients, les androgènes à forte dose type danazol peuvent améliorer la thrombopénie dans un tiers des cas, généralement de façon transitoire. L'espoir se fonde actuellement sur les agonistes du récepteur de la PPO. L'un d'entre eux, le romiplostim, est capable, à forte dose, d'améliorer la thrombopénie dans la moitié des cas, mais est encore en cours d'essai dans cette indication [22].

### **Transfusions globulaires et plaquettaires**

Même si les traitements essaient d'éviter la survenue d'une anémie et d'une thrombopénie, que ce soit dans les SMD de faible ou de haut risque, un grand nombre de patients atteints de SMD nécessitent soit de façon durable, soit au minimum à certains moments de leur évolution, des transfusions globulaires, et moins souvent plaquettaires.

Il n'y a pas de règle particulière à l'administration de ces transfusions dans les SMD. Il faut cependant tenir compte de l'âge élevé habituel des SMD et des fréquentes co-morbidités de ces patients.

Ainsi, pour les transfusions de globules rouges, si la règle est de transfuser pour un taux d'Hb inférieur à 8 g/dL, ce taux sera porté à 9 voire 10 g chez les sujets très âgés, porteurs de co-morbidités comme une insuffisance coronarienne, etc., ainsi qu'en fonction de la tolérance clinique.

Pour les plaquettes, il n'y a en général pas de transfusion prophylactique sauf si le patient reçoit en parallèle un traitement myélosuppresseur. Dans ce cas, on propose généralement des transfusions en dessous de 15 à 20 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>. En dehors de ce cas, les transfusions de plaquettes ne se font généralement qu'en cas de survenue d'un syndrome hémorragique.

### **Surcharge en fer et chélation du fer**

Un grand nombre de patients atteints de SMD sont donc à un moment ou à un autre de leur évolution, et souvent de façon très durable, transfusés. Chaque concentré érythrocytaire amène du fer qui, lorsque la transferrine est saturée, est constitué par du fer libre se déposant dans les organes notamment le cœur, le foie, les glandes endocrines. Chez les patients ayant reçu de nombreuses transfusions, par exemple plus de 80 à 100 concentrés, le caractère délétère de la surcharge en fer ne fait guère de doute. En revanche, la toxicité chez les patients ayant reçu moins de transfusions est plus discutée [5].

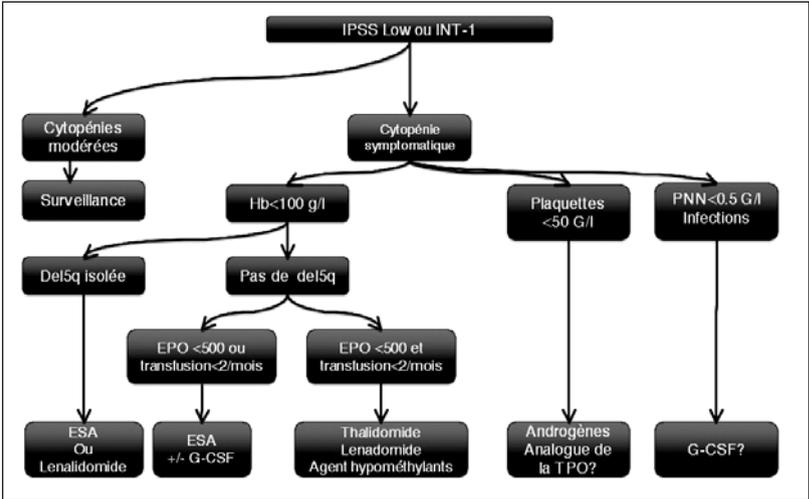
Il est cependant généralement considéré que les patients recevant plus de 30 à 40 concentrés, une ferritinémie qui dépasse 1 000 à 2 500 ng/mL selon les auteurs et qui ont un pronostic satisfaisant devraient bénéficier d'un traitement chélateur du fer. On dispose de la déféroxamine en perfusions ou injections sous-cutanées ou intraveineuses à la dose de 30 à 50 mg/kg/jour ou plus récemment du déférasirox utilisable par voie orale à la dose de départ d'environ de 20 à 30 mg/kg/jour. Du fait de la prise orale, le déférasirox tend à supplanter progressivement la déféroxamine [23]. Un troisième chélateur également utilisable par voie orale, la défériprone, n'a pas d'AMM en Europe dans les SMD.

### **Conduite thérapeutique dans les SMD de faible risque**

Elle est résumée dans le tableau IV. Le problème est donc généralement celui du traitement de l'anémie. Pour celle-ci, le traitement de première intention est généralement constitué par une ASE que l'on débute habituellement avant même que le patient ait des besoins transfusionnels, en pratique dès que le taux d'Hb est inférieur à 9 à 10 g/dL en fonction de la tolérance. En cas de non-réponse ou secon-

dairement en cas de récurrence, les traitements de seconde ligne sont constitués par le lénalidomide, les agents hypométhylants, le thalidomide et chez les patients relativement jeunes, sans excès de blastes, ayant au moins deux cytopénies et un caryotype normal, le traitement immunosuppresseur.

**Tableau IV** – traitement des SMD de faible risque.



Une exception est constituée par les formes avec délétion 5q qui répondent moins bien aux ASE [24]. Le traitement le plus efficace dans ces formes est le lénalidomide qui n'a toutefois pas encore l'AMM en Europe. Dans ce cas, il est utilisé soit après échec d'ASE, après information des patients du risque éventuel signalé par l'AFSSAPS, soit le cas échéant en première intention dans un essai thérapeutique.

Comme on l'a dit plus haut chez les patients multitransfusés, un traitement chélateur du fer mérite d'être mis en route au-delà d'un certain nombre de concentrés érythrocytaires (30 à 40) et de taux de ferritinémie (1 000 à 2 500 ng/mL). Le déférasirox est en principe un traitement de seconde ligne prévu en cas d'échec ou d'intolérance à la déféroxamine mais il est de plus en plus mis en route rapidement compte tenu de sa voie d'administration orale.

## Conclusion

Longtemps orphelins de traitement, en dehors de transfusions sanguines, les SMD ont bénéficié ces dernières années de plusieurs avancées, principalement : la possibilité d'effectuer des allogreffes de CSH (à conditionnement atténué) chez des sujets plus âgés, l'apport des agents hypométhylants, des agents stimulants l'érythropoïèse et du lénalidomide. L'avenir sera probablement constitué, comme pour les autres hémopathies malignes, par des associations de drogues.

## Références

1. Corey SJ, Minden MD, Barber DL *et al.* (2007) Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer* 7: 118-29
2. Goldberg SL, Chen E, Corral M *et al.* (2010) Incidence and Clinical Complications of Myelodysplastic Syndromes Among United States Medicare Beneficiaries, p. 2847-52
3. Valcarcel D, Martino R (2007) Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol* 19: 660-6
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM *et al.* (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89: 2079-88
5. Steensma DP (2009) Myelodysplasia paranoia: Iron as the new radon. *Leuk Res* 33: 1158-63
6. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P *et al.* (2004) A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 104: 579-85
7. Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R *et al.* (2006) Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica* 91: 1513-22
8. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE *et al.* (2007) Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 25: 4246-54
9. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J *et al.* (2006) Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 106: 1090-8
10. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG *et al.* (2007) A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109: 1114-24
11. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF *et al.* (2010) Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol* 149: 244-9. Epub 2010 Feb 5
12. Faderl S, Ravandi F, Huang X *et al.* (2008) A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 112: 1638-45
13. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E *et al.* (2009) Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 10: 223-32
14. Gore SD, Baylin S, Sugar E *et al.* (2006) Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms. *Cancer Res* 66: 6361-9

15. Park S, Grabar S, Kelaidi C *et al.* (2008) Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 111: 574-82
16. List A, Dewald G, Bennett J *et al.* (2006) Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 355: 1456-65
17. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ *et al.* (2008) Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 111: 86-93
18. Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS *et al.* (2009) Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 27: 1850-6
19. Sloand EM, Wu CO, Greenberg P *et al.* (2008) Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 26: 2505-11
20. Tamburini J, Elie C, Park S *et al.* (2009) Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 33: 547-50. Epub 2008 Jul 21
21. Kantarjian H, Giles F, List A *et al.* (2007) The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 109: 1705-14
22. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA *et al.* (2009) Safety and Efficacy of Romiplostim in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome and Thrombocytopenia, *J of Clin Oncol* 437-44
23. Gattermann N, Finelli C, Porta MD *et al.* (2010) Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 34: 1143-50 Epub 2010 May 6
24. Kelaidi C, Park S, Brechignac S *et al.* (2008) Treatment of myelodysplastic syndromes with 5q deletion before the lenalidomide era; the GFM experience with EPO and thalidomide. *Leuk Res* 32: 1049-53

---

## Introduction

Les prises en charge de la polyglobulie de Vaquez (PV) et de la thrombocytémie essentielle (TE) présentent de nombreux points communs du fait de grandes similitudes dans la physiopathologie, la présentation clinique et les complications de ces deux syndromes myéloprolifératifs (SMP) Philadelphie-négatifs. Par exemple, la mutation JAK2V617F est retrouvée dans plus de 90 % des PV et environ 60 % des TE, les deux pathologies peuvent se présenter avec une hyperleucocytose qui vient d'être récemment associée à un risque augmenté de thrombose au cours du suivi, et le traitement de ces deux SMP est justifié du fait d'un risque vasculaire élevé à court et moyen terme. Au long cours, ces deux hémopathies partagent également un risque d'évolution vers la myélofibrose (MF), un syndrome myélodysplasique (SMD) ou une leucémie aiguë (LA), ce risque pouvant être influencé par le traitement reçu pendant la phase chronique de la maladie. La prise en charge de ces patients consiste donc d'une part à évaluer le risque vasculaire afin de traiter efficacement par un agent cytoréducteur les patients à haut risque, et d'autre part à adapter la stratégie selon l'âge des patients au diagnostic pour éviter une exposition prolongée à des agents potentiellement leucémogènes. Parmi ces SMP Philadelphie-négatifs, la myélofibrose primitive (MFP) a une place à part du fait d'une présentation très hétérogène (notamment en ce qui concerne la numération formule sanguine – NFS) et d'un pronostic souvent bien plus péjoratif à court ou moyen terme, justifiant parfois le recours à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

---

## Espérance de vie

La plupart des études s'accordent pour montrer que l'espérance de vie des patients porteurs de PV est altérée par la maladie. Ainsi, un article récent a montré à partir d'une série rétrospective de 396 patients porteurs de PV que leur espérance de vie était diminuée par rapport à la population générale, avec une mortalité 1,6 fois plus importante [1]. Cette différence était encore plus marquée chez les patients de moins de 50 ans, avec une mortalité 3,3 fois plus importante que dans la population générale (pour un risque multiplié par 1,6 chez les plus de 50 ans). Néanmoins, nous avons publié l'analyse finale d'une étude prospective avec le plus long suivi moyen décrit à ce jour (11,4 ans) de 179 patients traités par pipobroman [2]. Dans cette étude, nous n'avons pas observé de différence de morta-

lité avec la population générale, quelle que soit la catégorie d'âge ou de sexe, suggérant qu'un suivi hématologique spécialisé au long cours et la surveillance, la prévention et le traitement rapides d'autres facteurs de risque cardiovasculaires associés (tabagisme, hypercholestérolémie, diabète, etc.) pourraient permettre d'obtenir une survie globale comparable à celle de la population générale.

Il est clair en revanche que la TE est le plus indolent des SMP, la plupart des études montrant que l'espérance de vie de ces patients n'est pas affectée par la maladie. Par exemple, l'étude citée ci-dessus [1] a montré chez 435 patients atteints de TE que le risque de décès était identique à celui de la population générale. Une étude rétrospective de la Mayo Clinic sur 322 patients TE avec un suivi médian de 13,6 ans montrait également une espérance de vie identique à celle de la population générale pendant les dix premières années, mais a aussi trouvé qu'après ce délai, la survie des TE devenait inférieure à celle de la population témoin [3].

Depuis la classification OMS de 2001, une nouvelle entité, initialement décrite comme ayant un plus mauvais pronostic, a été introduite sous la forme d'un stade pré-fibrotique de myélofibrose, qu'il s'agit de séparer des « vraies TE » sur des critères purement anatomopathologiques, puisque leur présentation clinique est très semblable. La révision de la classification OMS proposée en 2007 [4] a conservé cette entité, mais en introduisant des critères de diagnostic plus contraignants (présence d'au moins DEUX des critères suivants : leuco-érythroblastose, anémie, LDH élevées, splénomégalie clinique). Bien que décrite initialement comme une forme plus sévère que la « vraie TE », aucune différence d'évolution n'a été trouvée pour ces formes « pré-fibrotiques » dans la cohorte de patients inclus dans le protocole PT-1 [5].

En ce qui concerne la MFP, une étude internationale récente a permis de proposer une nouvelle classification pronostique basée sur le nombre de paramètres péjoratifs suivants : un âge supérieur à 65 ans, l'existence de signes généraux, une hémoglobine (Hb) inférieure à 10 g/dL, une leucocytose supérieure à  $25.10^9/L$ , et la présence de blastes sur la formule sanguine [6]. Selon cette classification de risque, la survie médiane des patients varie de 135 (groupe de faible risque, aucun facteur) à 27 mois (groupe de haut risque, plus de deux facteurs).

---

## Complications évolutives

Les complications évolutives de ces maladies sont de deux ordres : vasculaires (thromboses et hémorragies) à court et moyen terme, et hématologiques à plus long terme (évolution vers la MF, un SMD ou une LA) [7]. L'incidence des complications vasculaires est clairement plus élevée dans la PV que dans la TE. L'analyse de 1 638 patients porteurs de PV inclus dans l'étude ECLAP a montré un risque de survenue de thrombose majeure de 5,5 pour 100 patients-années au cours du suivi, alors qu'il est évalué autour de 2,5 % patients-années dans la TE [8, 9]. Dans cette étude (avec un suivi médian après l'inclusion de 2,8 ans seulement), la première cause de décès (41 %) était un événement thrombotique, majoritairement cardiaque (64 %) ou cérébral (20 %).

Si tous les territoires artériels ou veineux peuvent être touchés par les épisodes thrombotiques des SMP, il existe une association particulière et à ce jour inexplicquée entre SMP et thrombose dans le territoire splanchnique, sous la forme de thrombose des veines hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari (SBC), ou de thromboses portales ou mésentériques. Une étude récente a permis de réunir 240 patients porteurs de ce type de thromboses en Europe et a étudié à l'aide de tous les marqueurs moléculaires décrits à ce jour (mutations JAK2V617F et de l'exon 12, mutations MPL515) la prévalence précise des SMP chez ces patients et leur impact pronostique [10]. La mutation JAK2V617F était trouvée chez 39 % des patients porteurs de thrombose splanchnique en général, 45 % des patients porteurs de SBC et 34 % des thromboses portales. En combinant les résultats de JAK2V617F et de la BOM, la prévalence des SMP était de 53 % dans les Budd-Chiari et 37 % dans les thromboses portales, confirmant qu'il s'agit bien de la première étiologie à rechercher chez ces patients bien qu'ils aient une numération normale du fait d'un l'hypersplénisme constant, secondaire à la thrombose.

En ce qui concerne le risque de transformation hématologique, la situation fait débat. Le risque spontané de transition de la PV vers une LA a été historiquement établi autour de 1,5 % à partir des observations du bras « saignée » du protocole PVSG-01, qui comportait de nombreux biais. Par la suite, la grande majorité des études publiées, qu'elles soient rétrospectives ou prospectives mais avec un suivi médian de moins de dix ans, montrent un risque d'évolution sous traitement vers la MF, un SMD ou une LA relativement faible, de l'ordre de 5 % dans la PV et 2 % dans la TE [7]. Néanmoins, les résultats de trois études prospectives françaises avec un suivi médian supérieur à 11 ans indiquent que ce risque est probablement plus élevé au long cours [11]. Une évolution hématologique était observée chez 15 % et 19 % des patients dans les deux études de PV, et chez 11 % des TE au terme du suivi. De plus, il n'y avait pas de plateau dans le risque de survenue de ces SMD/LA, un tiers des cas étant observés après la douzième année de suivi, expliquant sans doute les chiffres nettement inférieurs rapportés auparavant. Enfin, la transformation en SMD/LA représentait la première cause de décès dans deux de ces études.

---

## Prise en charge pratique

### Aspirine pour tous ?

La première question à se poser dans la prise en charge d'un SMP concerne l'utilisation d'un traitement anti-agrégant par aspirine à faible dose. La réponse est clairement « oui » dans la PV. L'étude collaborative européenne ECLAP a en effet permis de montrer que 100 mg d'aspirine par jour permettaient de diminuer significativement le risque d'événements cardiovasculaires fatals ou non fatals, sans augmenter le risque hémorragique [12]. En l'absence de contre-indication formelle (rares à cette dose), tous les patients atteints de PV doivent donc recevoir de l'aspirine à faible dose. La réponse est moins formelle pour la TE, car il n'existe aucune étude équivalente à ECLAP dans cette maladie. Tous les experts s'accordent néanmoins pour proposer ce traitement à toutes les TE, par analogie aux

résultats obtenus dans la PV. La seule limite (en dehors des contre-indications) est le chiffre de plaquettes. En effet, l'aspirine administrée aux patients ayant plus de  $1\,500 \times 10^9/L$  plaquettes s'accompagne habituellement de manifestations hémorragiques, ces patients ayant déjà un risque de saignement augmenté (du fait de l'existence d'une maladie de Willebrand acquise). Dans la MFP, le risque thrombotique semble inférieur à celui des autres SMP, et le chiffre de plaquettes est souvent bas, ne rendant pas nécessaire en règle l'utilisation d'anti-agrégants.

### Indications pour débiter un traitement cytoréducteur

Ensuite, il faut déterminer si un traitement pour diminuer les chiffres des cellules sanguines est indispensable. Dans la PV, l'hématocrite est corrélé à la viscosité sanguine, et il faut ramener ce chiffre aux alentours de 45 % pour réduire la part de risque thrombotique lié à la viscosité. Pour cela, il est toujours possible de proposer des saignées (300 à 400 cc par saignées, avec ou sans compensation par du sérum physiologique, à renouveler toutes les 48 heures, ces paramètres étant variables en fonction de l'âge, de l'existence ou non de signes ischémiques, de la tolérance, etc.). Toute PV nouvellement diagnostiquée doit donc bénéficier rapidement de saignées pour réduire l'hématocrite et d'un traitement par aspirine à faible dose.

À ce jour, les recommandations internationales consistent à baser la décision de débiter un traitement cytoréducteur dans la PV et la TE sur l'évaluation du risque vasculaire [13]. Ceci est en grande partie dû au fait que nous ne disposons pas à ce jour de traitement curatif de la maladie ce qui implique un traitement « à vie », et qu'il existe un risque d'augmenter à long terme le risque d'évolution vers les SMD/LA avec l'exposition prolongée à certains des médicaments actuellement disponibles. Dans ce contexte, il faut essayer de détecter les patients de haut risque vasculaire afin de ne pas traiter inutilement ceux de faible risque. Comme nous l'avons vu plus haut, les facteurs de risque actuellement utilisés pour évaluer le risque de thrombose sont l'âge (supérieur à 60 ans) et l'existence d'un antécédent de thrombose. Il suffit que l'un de ces deux facteurs soit présent pour que le patient soit considéré de « haut risque ». À noter qu'un chiffre de plaquettes supérieur à  $1\,500 \times 10^9/L$  est considéré comme facteur suffisant pour définir un haut risque et débiter un traitement cytoréducteur dans la TE, mais il s'agit alors d'un risque paradoxal d'hémorragie et non de thrombose. En l'absence de ces facteurs, on peut faire intervenir les facteurs de risque cardiovasculaires classiques (HTA, diabète, etc.) pour mieux classer les patients, en introduisant une catégorie de risque dit « intermédiaire ». D'autres paramètres font néanmoins poser parfois l'indication d'un traitement cytoréducteur, peu cités dans les recommandations internationales, comme le développement d'une splénomégalie importante (en l'absence d'évolution avérée vers la myélofibrose) et symptomatique.

Une fois le risque vasculaire défini, la prise en charge de la PV et de la TE est schématiquement la suivante : « faible risque », traitement anti-agrégant seul, et saignées si PV ; « haut risque », aspirine et traitement cytoréducteur.

En ce qui concerne la MFP, en l'absence de traitement curatif (en dehors de la greffe de cellules souches hématopoïétiques), la nécessité de débiter un traitement cytoréducteur sera guidée par la NFS (hyperleucocytose ou thrombocytose), ou l'importance de la splénomégalie. Néanmoins, une grande proportion de ces patients est anémique, rendant délicate l'utilisation des cytoréducteurs.

### Principaux médicaments cytoréducteurs actuellement disponibles

Les traitements cytoréducteurs les plus utilisés dans les PV et TE actuellement sont l'HU, le pipobroman, l'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ), et l'anagrélide. Le busulfan et le phosphore 32 restent parfois utiles dans des situations particulières du fait de leur grande efficacité et facilité d'utilisation, mais sont clairement à éviter en première ou deuxième ligne car nettement plus leucémogènes.

L'hydroxyurée (HU) reste le traitement de référence international de la PV et de la TE quand une cytoréduction est indiquée. Bien toléré (10 % d'arrêts, pour toxicité cutanée ou muqueuse principalement), ce médicament est efficace dans 80 % à 90 % des cas pour réduire l'hématocrite mais aussi la leucocytose et la thrombocytose. C'est d'ailleurs parfois un facteur limitant pour quelques patients chez lesquels la cible d'hématocrite ne peut être atteinte du fait d'une neutropénie (ou beaucoup plus rarement d'une thrombopénie) empêchant d'augmenter les doses d'HU. Le pipobroman a un profil d'efficacité et de tolérance tout à fait comparable à l'HU. Mais, comme nous l'avons vu plus haut, le risque leucémogène de ces deux médicaments étant sans doute non négligeable après de nombreuses années d'exposition, des traitements alternatifs doivent être proposés aux patients les plus jeunes. De plus, une actualisation du protocole du *French Polycythemia Study Group* qui randomisait l'HU contre le pipobroman en première ligne dans la PV semble indiquer que le risque leucémogène du pipobroman est significativement supérieur à celui de l'HU au long cours, ce qui suggère de ne plus utiliser ce médicament en première ligne (Jean-Didier Rain, communication personnelle).

L'IFN- $\alpha$  est un médicament dont l'efficacité dans le traitement des SMP est connue depuis vingt ans, mais son utilisation était limitée par son mode d'administration parentérale, ses effets secondaires (20 à 30 % d'arrêts pour toxicité), et son coût. De plus, ce médicament n'a pas d'AMM dans les SMP. En revanche, plusieurs caractéristiques rendaient ce médicament intéressant dans ces indications, parmi lesquelles son caractère clairement non leucémogène. Il était donc réservé aux sujets de moins de 40-50 ans, et aux femmes enceintes quand un traitement cytoréducteur était indispensable en cours de grossesse (bien que n'ayant pas l'AMM dans cette situation, de nombreuses études ont montré sa sûreté d'utilisation). Une étude récente du groupe PV-Nord, l'étude PVN1 qui était un essai de phase 2 utilisant une forme pégylée de l'IFN- $\alpha$ -2a dans la PV, a montré une tolérance comparable à celle de l'HU, une excellente efficacité puisque tous les patients ont eu une réponse hématologique à l'interféron (dont 94 % de réponses hématologiques complètes) et surtout un probable effet spécifique sur le clone porteur de la mutation JAK2 chez 90 % des patients traités, relançant l'intérêt pour cette molécule [14]. Cet effet a été observé par le suivi séquentiel de la proportion d'allèles JAK2V617F circulante (% V617F), mesurée par PCR sur ADN

des polynucléaires purifiés, montrant une diminution importante du pourcentage d'allèles V617F circulant chez 90 % des patients. La mise à jour récente de cette étude a montré que le % V617F médian avait diminué de 45 % avant traitement à 3 % à 36 mois de suivi, et que la mutation JAK2V617F était finalement devenue indétectable chez 24 % des patients, un résultat persistant chez certains même après arrêt du peg-IFN $\alpha$ -2a (suivi maximum après arrêt de 36 mois sans réapparition de JAK2V617F). Ces résultats soulèvent de nouvelles perspectives dans le traitement de la PV et de la TE. Si une élimination du clone JAK2-muté est possible sans toxicité importante et en utilisant un produit non leucémogène, cela pourrait par exemple remettre en cause la stratification sur le risque vasculaire, et pourrait justifier de traiter plus tôt les patients, dans la perspective d'un traitement curatif.

L'anagrélide a une place particulière du fait de son effet spécifique sur la production plaquettaire. Son utilisation est donc limitée dans la PV (bien qu'induisant une discrète anémie chez les patients thrombocytémiques, mais par hémodilution). Il peut être parfois utile en association pour réduire une thrombocytose « réfractaire » ou éviter d'augmenter les doses d'HU à plus de 1,5 ou 2 g/jour souvent alors responsable de neutropénie. Sa principale indication est donc la TE de haut risque, dans laquelle ce médicament a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en seconde intention, en cas d'intolérance ou d'inefficacité à un autre traitement cytoréducteur. Comme l'interféron, il n'est pas leucémogène et son utilisation est donc recommandée chez les sujets jeunes. Son mode d'action original, empêchant la libération des plaquettes par le mégacaryocyte, pourrait devenir un handicap à son utilisation si les données concernant le rôle de la leucocytose se confirment. Néanmoins, il s'agit à ce jour du seul médicament pour lequel nous disposons des résultats d'une étude prospective randomisée contre l'HU, l'étude PT1 [15]. Dans cette étude, le bras de traitement par HU + aspirine a donné de meilleurs résultats que le bras anagrélide + aspirine. De nombreux biais dans le schéma de l'étude ont été longuement débattus. On peut garder en mémoire que l'objectif principal de l'essai était un objectif composite, regroupant notamment les événements de thrombose et d'hémorragie. Un nombre plus important d'hémorragies a été observé dans le bras anagrélide, peut-être simplement dû aux propriétés anti-agrégantes de l'anagrélide en synergie avec l'aspirine. En outre, le bras anagrélide, moins bon pour diminuer le risque de thrombose artérielle, s'est révélé meilleur pour réduire le risque de thrombose veineuse. Enfin, l'analyse faite en fonction du statut mutationnel JAK2 a montré que l'infériorité de l'anagrélide se manifestait uniquement chez les patients TE porteurs de la mutation JAK2V617F [16]. Une grande étude européenne est en cours (l'étude EXELS), qui a inclus plus de 3 500 patients porteurs de TE traités par un cytoréducteur dont 1 000 par anagrélide, dont le but est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'anagrélide après l'obtention de l'AMM. Ses résultats seront utiles pour confirmer ou pas les données de l'étude PT1.

## Médicaments en cours de développement

La découverte de la mutation JAK2V617F a bien entendu immédiatement donné le départ au développement de molécules ciblant JAK2, à l'image du développement de l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Le premier médicament de cette nouvelle classe, le ruxolitinib (INC424) [17] est ainsi en cours d'essai de phase 3 dans le but d'enregistrement dans la MFP de haut risque, et plusieurs autres molécules sont en cours d'essais précoces. Ces molécules ont des caractéristiques communes : administration orale, très bon profil de tolérance, effet inhibiteur non sélectif de la mutation V617F mais global sur JAK2 muté ou non muté, voire même effet sur les autres kinases de la famille JAK (notamment JAK1). Les études de phase 1 et 2 montrent des résultats spectaculaires en termes de diminution très rapide et majeure de la splénomégalie et de disparition des signes généraux. Notamment, la fièvre et les sueurs nocturnes sont très rapidement éteintes, les patients reprennent du poids et leur qualité de vie est très rapidement significativement améliorée. Aucun médicament disponible à ce jour ne donne de tels résultats dans la MFP, et il est clair que cette molécule va apporter un bénéfice majeur pour ces symptômes. En revanche, et au contraire de l'histoire de l'imatinib dans la LMC, aucun bénéfice significatif hématologique n'a été observé à ce jour dans les essais précoces. Ces médicaments semblent avoir un effet marginal sur l'anémie, et une toxicité hématologique (thrombopénie, neutropénie) peut se développer, limitant leur prise. De même, aucun effet sur la quantité d'allèles V617F circulant, ni sur la fibrose médullaire histologique n'a été observé après un suivi médian de 12 mois. De plus, les effets spectaculaires sur la splénomégalie et les signes généraux ne sont pas durables, et réapparaissent malheureusement très rapidement à l'arrêt du médicament. Les données actuelles semblent donc indiquer que ces inhibiteurs de JAK apporteront sans doute un bénéfice important et inédit en qualité de vie pour les patients porteurs de MFP, mais qu'ils ne conduiront pas seuls vers une amélioration significative du SMP lui-même. Des essais de phase 2 sont également en cours pour évaluer l'intérêt de ces molécules dans la PV et la TE.

Les immunomodulateurs de la famille des imids peuvent également donner des résultats intéressants dans la MFP. Les premiers résultats obtenus avec le thalidomide ont été améliorés par l'utilisation d'un dérivé de deuxième génération, le lénalidomide [18]. Un dérivé de troisième génération, le pomalidomide, semble donner dans un essai de phase 1 des résultats très prometteurs sur l'anémie des patients porteurs de MFP, et un essai international de phase 3 doit débuter en 2011 pour le démontrer.

---

## Conclusion

Les SMP sont des pathologies tumorales chroniques, dont le risque évolutif à court et moyen terme est marqué par les complications vasculaires. En l'absence de traitement curatif à ce jour, le but de la prise en charge consiste donc à limiter ce risque par l'association d'un traitement anti-agrégant et d'un cytoréducteur lorsque les patients sont à haut risque vasculaire.

Le choix du premier traitement cytoréducteur est en grande partie guidé par l'âge des patients. Chez les plus jeunes (moins de 40 ans selon les recommandations internationales, souvent moins de 50 ans en pratique...), on privilégiera l'IFN pour les PV, l'IFN ou l'anagrélide pour les TE. Au-delà de 60 ans, l'HU reste sans doute le traitement de première ligne à proposer. Néanmoins, il faut bien noter que ces choix seront sans doute modifiés dans les années à venir si, d'une part, l'efficacité spécifique sur le clone muté et la bonne tolérance de l'IFNa-2a pégylé sont confirmées, et d'autre part, si les inhibiteurs de JAK en cours de développement sont efficaces et bien tolérés.

## Références

1. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E *et al.* (2004) Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 117: 755-61
2. Kiladjian JJ, Gardin C, Renoux M *et al.* (2003) Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with pipobroman as initial therapy. *Hematol J* 4: 198-207
3. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF *et al.* (2006) Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 81: 159-66
4. Tefferi A, Thiele J, Orazi A *et al.* (2007) Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 110: 1092-7
5. Wilkins BS, Erber WN, Bareford D *et al.* (2007) Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: inter-observer reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood*
6. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A *et al.* (2008) A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*
7. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G (2008) Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 22: 905-14
8. Barbui T, Finazzi G (2005) When and how to treat essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 353: 85-6
9. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R *et al.* (2005) Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 23: 2224-2232
10. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW *et al.* (2008) The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 111: 4922-9
11. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF *et al.* (2006) Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 32: 417-21

12. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J *et al.* (2004) Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 350: 114-24
13. Finazzi G, Barbui T (2008) Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 22: 1494-502. Epub 2008 Jul 3.
14. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S *et al.* (2008) Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 112: 3065-72
15. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G *et al.* (2005) Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 353: 33-45
16. Campbell PJ, Scott LM, Buck G *et al.* (2005) Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 366: 1945-53
17. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA (2010) Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 363: 1117-27
18. Mesa RA, Yao X, Cripe LD *et al.* (2010) Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase-2 trial E4903. *Blood* 116: 4436-8



Le myélome multiple (MM) est une prolifération clonale de plasmocytes tumoraux qui s'accumulent au sein de la moelle osseuse. Le MM produit une immunoglobuline (Ig) monoclonale le plus souvent IgG ou IgA, véritable marqueur tumoral. Les manifestations cliniques variées, douleurs osseuses, complications fracturaires, anémie, hypercalcémie, insuffisance rénale, infections, hyperviscosité, justifient un traitement, dont les modalités ont considérablement évolué dans les dix dernières années, avec l'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques que l'on associe à la chimiothérapie classique.

---

## Épidémiologie [1]

Le myélome multiple représente 1 % des cancers et 10 % des hémopathies malignes, au deuxième rang après les lymphomes non hodgkiniens. Son incidence moyenne annuelle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, 4,7 pour 100 000 et 3,2 pour 100 000 respectivement, ce qui représente 2 700 nouveaux cas par an en France. Le MM est deux fois plus fréquent chez les Noirs américains, et plus rare chez les Asiatiques. Cette hémopathie s'observe rarement avant 40 ans (moins de 2 % des cas) et son incidence augmente progressivement avec l'âge quels que soient le sexe et la race pour un âge moyen au diagnostic de 70 ans. Cette incidence semble relativement stable depuis 1945 dans les pays très médicalisés. Néanmoins, le vieillissement de la population dans les pays occidentaux va entraîner une augmentation importante du nombre de myélomes, avec, dans les 50 ans à venir, un doublement du nombre de cas de plus de 65 ans et un quadruplement des cas de plus de 80 ans.

Entre 2000 et 2010, le pronostic des patients porteurs de MM s'est nettement amélioré avec l'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques. Néanmoins, les cas de guérison restent exceptionnels et moins de 5 % des patients vivent plus de quinze ans.

---

## Facteurs de risques environnementaux professionnels et non professionnels

[1, 2]

L'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque établi. Concernant les activités professionnelles, deux facteurs de risque ont été décrits, l'un lié à l'agriculture, principalement à l'activité de fermage ainsi qu'à l'utilisation des pesticides, l'autre plus discuté est l'exposition au benzène.

---

## Physiopathologie [3]

Les données les plus récentes cliniques et génétiques ont montré que la quasi-totalité des MM est précédée par une étape asymptomatique « pré-malin » caractérisée par une prolifération dans la moelle osseuse de plasmocytes monoclonaux, issus de cellules B du ganglion à un stade post-germinatif. Cette étape, quasi obligatoire, est appelée GMSI ou MGUS pour « gammopathie monoclonale de signification indéterminée » ou « *monoclonal gammopathy of unknown significance* », et peut se transformer en authentique MM avec un risque de 1 % par an. Dans le modèle actuel de myélomagenèse, un état de GMSI précède un état de MM asymptomatique (ou *smoldering* MM), puis un MM symptomatique avec une prolifération tumorale essentiellement médullaire et, dans l'évolution terminale de la maladie, celle-ci devient leucémique et extra-médullaire. Néanmoins, ce modèle n'est pas constamment vérifié en clinique. Chez de nombreux patients, le stade de GMSI ou de myélome indolent n'est jamais diagnostiqué de par sa nature asymptomatique, et la maladie n'est prise en charge qu'au stade de myélome symptomatique.

Les avancées biologiques ont montré que tous les cas de MM possèdent des anomalies génétiques. De façon constante, les plasmocytes malins possèdent soit des gains, soit des pertes de chromosomes dans différentes associations, ou des translocations spécifiques touchant préférentiellement le locus codant pour les chaînes lourdes d'Ig (IgH) en 14q32, qui juxtaposent de puissants *enhancers* au contact de gènes qui vont ensuite être dérégulés. Certaines de ces anomalies cytogénétiques sont d'importants facteurs pronostiques. En plus de ces dérégulations précoces, un grand nombre de modifications génétiques peuvent survenir au sein du clone anormal au cours du temps, à des stades plus avancés de la maladie, comme des mutations d'oncogènes de la famille RAS, translocations secondaires de MYC ou inactivation de gène suppresseur de tumeur comme p53.

---

## Facteurs pronostiques

L'un des paramètres biologiques les plus anciennement connus, et qui conserve toute sa valeur pronostique aujourd'hui, est le dosage sérique de la bêta-2 microglobuline ( $\beta$ 2m) [4]. La signification pronostique de ce dosage n'est sans doute pas univoque dans le myélome. Il est communément admis que ce dosage reflète

en grande partie la masse tumorale. En effet, la  $\beta 2m$  est exprimée à la surface des plasmocytes malins et est relarguée dans le sérum par clivage protéolytique. Ainsi, plus la masse tumorale sera importante, plus le taux de  $\beta 2m$  sera élevé. Mais il faut aussi tenir compte du mode d'élimination de la  $\beta 2m$ . Son élimination étant essentiellement rénale, toute atteinte de cette fonction, et plus particulièrement de la fonction tubulaire, aura une répercussion sur l'élimination de la  $\beta 2m$ . À masse tumorale égale, le taux sérique de  $\beta 2m$  sera ainsi plus élevé chez un patient présentant une insuffisance rénale que chez un patient ayant une fonction rénale normale. Cependant, l'insuffisance rénale ayant également un rôle pronostique dans le myélome, les taux sériques de  $\beta 2m$  restent pronostiques quelle que soit la fonction rénale. La valeur pronostique du taux de  $\beta 2m$  est linéaire. En pratique, un seuil à 5,5 mg/L identifiera des patients plus graves qu'un seuil à 3 mg/L.

Les autres paramètres classiques sont certainement moins importants pour la détermination du pronostic des patients. Parmi les facteurs de pronostic défavorable, on note l'hypoalbuminémie, l'élévation des LDH ou de la *C-reactive protein* (CRP), l'anémie (< 10 g/dL), la thrombopénie et l'insuffisance rénale. Une méta-analyse récente de différents essais thérapeutiques internationaux a permis de construire une classification pronostique internationale (ISS), basée sur le taux de  $\beta 2m$  et sur le taux d'albumine [5]. L'ISS (*International Staging System*) permet ainsi d'identifier trois groupes de patients avec des survies significativement différentes (tableau I).

**Tableau I** – Définition des stades de l'*International Staging System* (ISS) et impact sur la survie (d'après [5]).

| Stades | Définitions                                               | Survie médiane |
|--------|-----------------------------------------------------------|----------------|
| I      | $\beta 2$ -microglobuline < 3,5 mg/L<br>Albumine > 35 g/L | 62 mois        |
| II     | Ni stade I, ni stade III                                  | 44 mois        |
| III    | $\beta 2$ -microglobuline > 5,5 mg/L                      | 29 mois        |

Cependant, cette classification ne prend pas en compte les anomalies cytogénétiques et sera sans doute amenée à être révisée dans l'avenir. En effet, la cytogénétique est le facteur pronostique le plus important de nombreuses hémopathies malignes, et le MM n'échappe pas à cette règle. L'importance pronostique des anomalies chromosomiques n'a été identifiée qu'au cours des dix dernières années à cause de la difficulté à générer des métaphases clonales dans le myélome, du fait premièrement de l'infiltrat partiel de la moelle osseuse par les cellules plasmocytaires, et deuxièmement de leur index de prolifération extrêmement faible. De ce fait, les cariotypes dans le MM sont souvent en échec ou normaux. Il est important de réaliser qu'un cariotype normal ne signifie en rien l'absence d'anomalies chromosomiques dans les cellules tumorales. Ces métaphases normales proviennent en fait des cellules myéloïdes normales de la moelle osseuse et non des plasmocytes, qui présentent des anomalies chromosomiques dans tous les cas. Ainsi, les grandes études cytogénétiques dans le myélome sont relativement rares, expliquant le retard à la reconnaissance de l'impact pronostique de ces anomalies. Les

techniques modernes de cytogénétique, FISH, immuno-FISH, RT-PCR, CGH-arrays, ont permis de montrer que tous les patients présentent des anomalies chromosomiques (tableau II).

**Tableau II** – Fréquence des différentes anomalies chromosomiques dans le myélome et impact sur la survie.

| Anomalies chromosomiques | Fréquence | Impact pronostique      |
|--------------------------|-----------|-------------------------|
| Hyperdiploïdie           | 50-60 %   | Plutôt favorable        |
| Del(13)                  | 50%       | Globalement défavorable |
| Gains 1q                 | 30-40 %   | Globalement défavorable |
| t(11;14)                 | 20%       | Neutre                  |
| t(4;14)                  | 15%       | Défavorable             |
| Del(17p)                 | 10 %      | Défavorable             |
| t(14;16)                 | 2-5%      | Défavorable             |

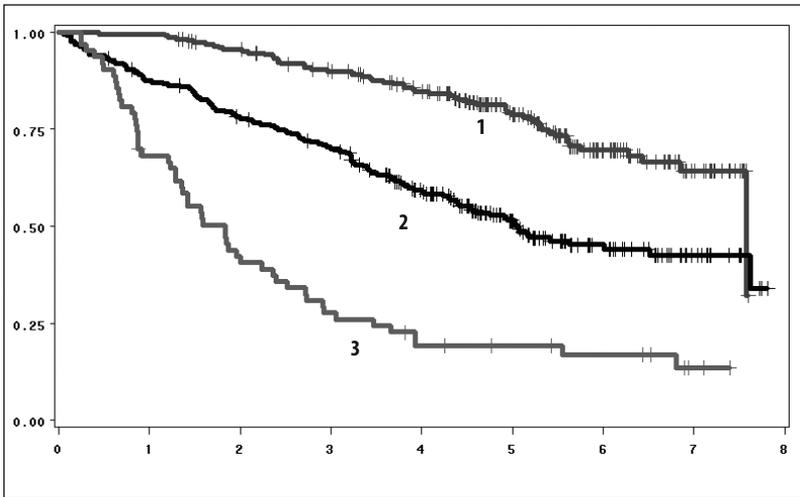
Au plan numérique, une hyperdiploïdie est observée chez environ la moitié des patients. Touchant plus volontiers les chromosomes impairs, elle est associée à un pronostic plutôt favorable. En termes de fréquence, les anomalies de la région 14q32 ont une place bien à part dans le myélome. Près de 60 % des patients présentent une anomalie touchant cette région, impliquant le gène *IGH*. À la différence de certaines formes de lymphomes non hodgkiniens, de nombreux partenaires chromosomiques ont été décrits. Le plus fréquent est la région 11q13, impliquant le gène *CCND1*. Cette translocation est la même que celle retrouvée dans le lymphome du manteau et est observée chez environ 20 % des patients. Au second plan, on trouve la région 4p16 (impliquée chez 15 % de patients). Ces translocations t(4;14) entraînent une dérégulation de deux gènes : le gène *FGFR3* (télomérique par rapport au point de cassure) et le gène *MMSET* (à cheval sur le point de cassure) [6]. La translocation entraîne une hyperexpression du gène *FGFR3* (une activation de la tyrosine kinase de celui-ci) chez seulement deux tiers des patients. À l'inverse, 100 % des patients présentant une translocation t(4;14) ont une dérégulation du gène *MMSET*. Enfin, plus rarement (moins de 5 % des patients), on note une dérégulation des gènes de la famille *MAF*, via les translocations t(14;16) et t(14;20).

Chez près de la moitié des patients, on retrouve une anomalie du chromosome 13. Dans la grande majorité des cas, ces anomalies sont une perte complète de ce chromosome. Il est intéressant de noter que ces délétions del(13) sont plus rarement observées dans les cas de caryotypes hyperdiploïdes, mais sont fréquemment associées aux translocations t(4;14), t(14;16) ou t(14;20). Les pertes de matériel génétique peuvent également toucher le chromosome 17. Ainsi, près de 10 % des patients présentent une délétion 17p [del(17p)]. Enfin, plus récemment, ont été décrits des gains du bras long du chromosome 1, observés chez près d'un tiers des patients.

En analyse univariée, sur de grandes séries de patients, quelques anomalies chromosomiques ont un impact pronostique péjoratif. Ainsi, les délétions del(13), del(17p), les translocations t(4;14), t(14;16), t(14;20), l'hypodiploïdie, et les gains de 1q sont associés à une évolution défavorable, tant au plan de la survie sans événement que de la survie globale [7, 8]. Cependant, l'impact pronostique de ces dif-

férentes anomalies ne semble pas être indépendant. En effet, certaines anomalies comme la translocation t(4;14), la del(17p) ou la translocation t(14;16) sont pratiquement toujours associées à la del(13). Ainsi, les analyses multivariées montrent que la del(13) n'est pas un facteur indépendant pour la survie des patients [8]. En fait, tout le poids pronostique de cette anomalie repose sur les anomalies chromosomiques associées. De même, les gains de 1q ne représentent pas un facteur pronostique indépendant dans plusieurs études multivariées récentes [9]. C'est aussi probablement le cas pour les anomalies de ploïdie. Au total, on peut retenir qu'actuellement les principaux facteurs pronostiques défavorables au plan cytogénétique sont la translocation t(4;14), la del(17p) et la translocation t(14;16). Ces trois anomalies étant pratiquement mutuellement exclusives, elles permettent d'identifier un groupe de patients estimé à 25 à 30 %.

Dans la multitude de paramètres pronostiques actuellement décrits dans le myélome, une stratification est possible sinon indispensable. En 2009, les deux principaux facteurs pronostiques sont le dosage de la b2m et l'analyse de certaines anomalies chromosomiques par FISH [8] (fig. 1). À l'avenir, une stratification pronostique associant FISH et ISS est très probable. Ce travail est en cours en 2010.



**Fig. 1** – Survie en année des patients de moins de 65 ans des protocoles IFM selon les résultats de FISH et le taux de b2m (d'après [8]). Courbe 1 :  $\beta 2m < 4$  et pas de t(4;14) ni de del 17 ; courbe 3 : t(4;14) ou del17 présente et  $\beta 2m > 4$  ; courbe 2 : autres situations.

## Traitement

Le traitement est réservé aux patients porteurs de MM symptomatiques. À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve qu'un traitement précoce, quel que soit son type, pour un MM asymptomatique améliore la survie. Aussi la surveillance simple de ces patients est la règle. Le traitement dépend de l'âge au diagnostic. Pour les patients de moins de 65 ans, en bon état général et donc éligibles à un traitement

intensif, l'autogreffe est le standard. Pour les patients de plus de 65 ans, la chimiothérapie non intensive est la règle, associée depuis peu aux nouveaux agents thérapeutiques en première ligne.

## Traitement des patients de 65 ans et moins

### *Validation du concept de l'intensification thérapeutique en première ligne*

En 1983, Mac Elwain et Powles introduisent le concept de fortes doses de melphalan chez des patients porteurs de myélome à haut risque et prouvent l'existence d'un effet dose-réponse dans cette maladie avec obtention pour la première fois de réponses complètes (RC) [10]. D'autres études vont confirmer ces travaux, mais l'intensification de la chimiothérapie est associée à des neutropénies très prolongées et à une toxicité infectieuse non négligeable. Pour réduire cette toxicité hématologique, la réinjection de cellules souches hématopoïétiques est très rapidement utilisée, d'abord en rechute, puis en première ligne. Un taux de réponses complètes de l'ordre de 30 à 40 % est ainsi obtenu dans des études pilotes posant alors la question de la supériorité de cette technique par rapport à la chimiothérapie conventionnelle [11].

L'Interroupe francophone du myélome fut le premier à rapporter les résultats d'une étude randomisée prospective chez les patients de moins de 65 ans comparant l'autogreffe à la chimiothérapie conventionnelle avec un bénéfice en termes de réponses, survie sans progression et survie globale [12]. Ces résultats furent confirmés 7 ans plus tard par le groupe anglais [13]. Ces deux études ont contribué à établir l'autogreffe comme le traitement de référence chez des patients de moins de 65 ans avec une fonction rénale normale. Une méta-analyse sur 2 411 patients incluant les sept essais randomisés ayant à ce jour posé cette question montre effectivement un bénéfice en termes de réponse dans le bras autogreffe, un bénéfice en termes de survie sans progression, mais pas de bénéfice significatif en termes de survie à cause du rattrapage par intensification lorsque les patients reçoivent une chimiothérapie conventionnelle initiale [14]. Le conditionnement de référence avant autogreffe est le melphalan administré en une fois à 200 mg/m<sup>2</sup> [15]. Ces études anciennes, datant du début des années 1990, ont montré de manière claire que l'intensification permet d'augmenter le taux de réponses complètes mais aussi de très bonnes réponses partielles (TBRP) et que l'obtention d'une TBRP (pic monoclonal réduit de plus de 90 %) est associée à un bénéfice de survie dans ce sous-groupe de patients par rapport aux patients n'atteignant qu'une réponse partielle ou moins après intensification thérapeutique. L'obtention au moins d'une TBRP doit toujours être considérée comme un objectif minimal lorsque l'on traite un patient jeune [16].

### *Simple versus double autogreffe*

Dans le but d'augmenter encore le taux de réponses, le concept de la double intensification a ensuite été développé au milieu des années 1990. Le groupe IFM fut le premier à conduire un essai randomisé comparant simple à double autogreffe chez 599 patients [17]. En analyse en intention de traitement, la survie sans pro-

gression et la survie globale à 7 ans étaient significativement améliorées dans le bras double autogreffe. L'analyse de sous-groupe montre néanmoins que le bénéfice de la double intensification est essentiellement observé chez les patients qui n'ont pas obtenu une excellente réponse partielle après la première intensification. La faisabilité de la double autogreffe était bonne avec plus de 75 % des patients pouvant recevoir la totalité du traitement prévu et un taux de décès toxique inférieur à 5 %. D'autres études randomisées ont confirmé un bénéfice en termes de survie sans progression mais pas de bénéfice en termes de survie.

### ***Autogreffe dans le contexte des nouveaux agents thérapeutiques, les années 2000***

#### **Nouveaux agents en induction [3]**

Le traitement d'induction standard a longtemps reposé sur une chimiothérapie associant vincristine, adriamycine et dexaméthasone (VAD). L'objectif de l'utilisation des nouveaux agents en induction est d'augmenter le taux de RC et TBRP avant l'autogreffe et d'obtenir conjointement un bénéfice après l'autogreffe. Le thalidomide a été le premier agent à être utilisé de cette manière en association avec la dexaméthasone, mais le bénéfice de cette combinaison par rapport au VAD est modeste. Le bortézomib a ensuite été associé à la dexaméthasone avant autogreffe dans plusieurs études de phase II montrant des taux de réponses élevés, de l'ordre de 65 à 90 %, et un taux de RC et de TBRP de l'ordre de 30 %, comparable à ce qui était obtenu dans les années 1990 avec une simple greffe. Le groupe IFM a initié en 2005 un large essai randomisé comparant bortézomib + dexaméthasone (VD) au VAD en induction avant autogreffe. Cet essai confirme qu'après 4 cycles d'induction, le taux de TBRP est de 39 % dans le bras VD contre 16 % dans le bras VAD. De manière plus importante, cette meilleure réponse à l'induction se traduit par une meilleure évolution post-autogreffe avec 57 % de TBRP après melphalan 200 dans le bras VD contre 38 % dans le bras VAD et par un bénéfice en termes de survie sans progression à 2 ans de 69 % dans le bras VD contre 60 % dans le bras VAD. De plus, l'amélioration des réponses pré- et post-greffe fait diminuer le nombre de patients nécessitant une deuxième autogreffe pour obtenir une TBRP. Ces résultats confirment l'impact de la réponse sur le devenir des patients et soulignent également que le choix de la meilleure induction possible est primordial. L'association VD est en France considérée comme un traitement standard d'induction avant autogreffe. D'autres sont également en cours d'évaluation. Le groupe italien GIMEMA a évalué l'impact d'une association triple VTD, ajoutant du thalidomide au bortézomib + dexaméthasone, par rapport à TD seul, avec des taux de réponses encore augmentés tant en pré- qu'en post-autogreffe et une survie sans progression impressionnante de 80 % à 3 ans.

Le groupe IFM vient de terminer un essai comparant en induction VD à VTD et les résultats préliminaires sont en faveur de la triple combinaison. Enfin, il est possible de substituer le lénalidomide au thalidomide, dans l'association VRD, actuellement évaluée aux États-Unis.

### Nouveaux agents en maintenance

Dans le but d'améliorer la durée de réponse après autogreffe, certains groupes ont testé la possibilité d'une maintenance à base de thalidomide. L'IFM a ainsi montré que le thalidomide administré pendant une durée médiane d'1 an après une double intensification était capable d'améliorer le taux de réponses, la survie sans événement et la survie des patients [18]. Le bénéfice du thalidomide était surtout observé chez des patients n'ayant pas obtenu une excellente réponse après la double intensification. Cela suggère que le thalidomide pourrait agir plutôt avec un effet de consolidation que de maintenance pure. L'inconvénient principal de ce médicament est le risque de neuropathie lorsqu'il est donné au long cours.

Le bortézomib est actuellement utilisé en maintenance dans plusieurs essais prospectifs, mais la drogue probablement la plus attrayante est le lénalidomide qui peut, à faibles doses, être donné au long cours sans avoir de toxicité viscérale particulière. L'IFM vient de terminer un essai randomisé sur plus de 600 patients pour poser la question de l'intérêt du lénalidomide au long cours en maintenance contre placebo. Les résultats seront connus en 2011.

Au total, l'utilisation en première ligne de l'intensification thérapeutique dans les années 1990 puis son association avec les nouveaux agents a considérablement amélioré la survie des patients de 65 ans et moins. Le meilleur traitement d'induction est à définir (association triple ?), de même que le rôle exact d'une maintenance après autogreffe. D'ores et déjà, la survie médiane des patients bénéficiant des séquences les plus modernes est supérieure à sept ans [3].

### Traitement des patients de plus de 65 ans [19]

Le traitement standard qui a longtemps reposé sur l'association melphalan-prednisone (MP) est maintenant dépassé. Deux associations de MP plus thalidomide (MPT), et MP plus bortézomib (MPV) ont été enregistrées par l'EMA et doivent être considérées comme un traitement standard en première ligne. L'association MP plus lénalidomide (MPR) est actuellement comparée prospectivement à MP. Enfin, les groupes coopérateurs américains ont montré qu'une combinaison sans alkylant, lénalidomide-déxaméthasone, était extrêmement prometteuse.

#### **MPT**

À la fin des années 1990, le thalidomide a démontré son efficacité dans les myélomes réfractaires et/ou en rechute. Cette molécule a été rapidement promue en première ligne de chimiothérapie en association avec le MP chez les patients âgés. Les résultats prometteurs obtenus dans des essais de phase 2 ont été confirmés dans les trois essais prospectifs actuellement publiés et disponibles en 2009. Dans l'essai italien du groupe GIMEMA, 255 patients ont été randomisés pour recevoir six cycles de l'association MP seul, ou en association avec du thalidomide à la dose de 100 mg par jour donné en continu jusqu'à la rechute ou à la toxicité [20]. En intention de traitement, les patients traités par MPT ont eu des taux de réponse et de survie sans progression supérieure. 76 % des patients du bras MPT ont eu au moins une réponse partielle contre 47,6 % dans le bras MP seul. Le taux de survie

sans événement à deux ans était de 54 % avec MPT contre 27 % avec MP,  $p = 0,00006$ . Il y avait également une tendance pour une survie supérieure dans le bras MP thalidomide. Le taux d'effets secondaires de grade 3 et 4 était de 48 % dans le bras MPT contre 25 % dans le bras MP. Ces effets secondaires principaux étaient les suivants : cytopénies, maladie thromboembolique, infections et neuropathie périphérique. L'introduction d'énoxaparine en prophylaxie a permis de réduire l'incidence de thrombose de 20 à 3 %. Ces résultats extrêmement importants ont été confirmés dans deux études successives du groupe IFM : l'essai IFM 99.06 dédié aux patients de 65 à 75 ans [21], et l'essai IFM 01.01 dédié aux patients de plus de 75 ans [22]. Dans l'essai IFM 99.06, l'association MP était donnée toutes les six semaines, 12 cycles au total, avec une dose de melphalan de 0,25 mg/kg/j et de prednisone de 2 mg/kg/j *per os* 4 jours de suite à chaque cycle, et le thalidomide était administré en continu à une posologie maximale de 400 mg. La posologie médiane administrée dans cet essai fut de 200 mg/j. Le taux de réponse fut supérieur dans le bras MPT avec 47 % de réponse  $\geq$  TBRP contre 7 % dans le groupe MP. La survie sans progression fut significativement allongée dans le bras MPT, 27,5 mois contre 17,8 dans le groupe MP. Avec un long suivi médian de 51,1 mois, la survie médiane fut de 51,6 mois dans le bras MPT contre 33,2 mois dans le bras MP. Ces résultats impressionnants furent confirmés dans l'essai IFM 01.01 dédié aux patients de plus de 75 ans, randomisé comparant MP à MPT avec des doses de MP abaissées à 0,2 mg/kg/j et une posologie de thalidomide abaissée à 100 mg/j. La survie médiane passe de 27,7 mois dans le bras MP à 45,3 mois dans le bras MPT. Trois essais supplémentaires, du groupe nordique, du groupe néerlandais et du groupe turc confirment un meilleur taux de réponse et une meilleure survie sans progression par MPT en comparaison à MP. Ces essais n'ont pas encore été publiés. Le bénéfice de survie très important en faveur de MPT *versus* MP doit être mis en parallèle avec l'augmentation de la toxicité. Une incidence augmentée de thrombose est observée sous MPT mais l'utilisation systématique d'une prophylaxie anticoagulante permet de faire baisser ce risque à moins de 5%. L'autre effet secondaire principal de cette association est l'augmentation du risque de neuropathie périphérique qui nécessite une réduction rapide des doses de thalidomide en cas d'apparition de symptômes, et d'arrêt de ce traitement lorsqu'un grade 2 de toxicité neurologique est observé. Une dose de thalidomide de 100 mg/j en continu peut cependant être supportée en médiane pendant un an par les patients.

L'étude IFM 99.06 a servi d'essai pivotale d'enregistrement de l'association MPT en première ligne chez les patients âgés de plus de 65 ans ou inéligibles pour l'intensification thérapeutique avec autogreffe.

## **MPV**

Le bortézomib est le premier inhibiteur du protéasome introduit dans l'arsenal thérapeutique du MM. L'introduction du bortézomib a permis d'étendre le nombre des options thérapeutiques dans le MM et d'améliorer significativement les taux de réponses et de survie chez les patients en rechute ou réfractaires. La combinaison du melphalan et du bortézomib s'est montrée efficace dans les essais cliniques de phase I et II chez des patients traités pour un myélome en rechute ou réfractaires. Logiquement, le bortézomib a ensuite été ajouté en première ligne à

une association MP (MPV) chez 60 patients âgés de plus de 65 ans dans un essai de phase II effectué par le groupe espagnol PETHEMA [23]. Le taux de réponse globale était de 89 %, dont 32 % de RC. Après un suivi moyen de 26 mois, la médiane de survie sans progression était de 27,2 mois et la survie globale projetée à 3 ans de 85 %. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les thrombopénies de grade 3/4 dans 40 % des cas alors que les neuropathies périphériques et les syndromes diarrhéiques étaient rencontrés respectivement dans 17 % et 16 % des cas. Ces résultats prometteurs furent à l'origine de l'essai international de phase III VISTA (*Velcade® as Initial Standard Therapy*) comparant MP à MPV chez 682 patients [24]. Les patients du bras MPV recevaient 8 cycles de 3 semaines en induction (bortézomib à 1,3 mg/m<sup>2</sup> à J1, J4, J8, J11), suivis par 5 cycles de 6 semaines en maintenance (bortézomib à 1,3 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J22 et J29) en association avec du melphalan oral à la dose de 9 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4 et de la prednisone à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>. La combinaison MPV s'avéra supérieure au MP pour la survie sans progression (24 contre 16 mois), la survie globale (82 vs 69 % à 2 ans) et le taux de RC (30 contre 5 %). La durée médiane pour obtenir une réponse par MPV était de 1,4 mois et la durée médiane pour atteindre la réponse complète de 4,2 mois. Globalement, le bras MPV a montré une réduction de 52 % du risque de progression par rapport au bras MP. L'efficacité du MPV était identique dans trois sous-groupes de patients ayant un mauvais pronostic : ceux porteurs d'une insuffisance rénale, les patients de plus de 75 ans, et les patients ayant une cytogénétique défavorable. L'incidence des effets secondaires graves (grade 3 et plus) était respectivement de 46 % et 36 % dans les bras MPV et MP. Il n'y eut pas de différence significative pour la toxicité hématologique. Les différences les plus importantes ont été observées sur les effets secondaires gastro-intestinaux (20 % vs 6 %), l'asthénie (15 % vs 5 %) et les neuropathies périphériques (14 % vs 0 %). L'incidence des infections à virus du groupe herpès-zona était aussi plus importante dans le bras MPV (13 % vs 4 %) mais ce taux chutait à 3 % parmi les patients prenant une prophylaxie antivirale. L'incidence des événements veineux thromboemboliques était très faible.

Ces résultats ont permis de justifier l'autorisation de mise sur le marché du bortézomib en première ligne de traitement chez les patients âgés atteints d'un MM en association au MP.

### **MPR**

Le lénalidomide est un nouvel agent immunomodulateur dérivé de la thalidomide, plus puissant et ayant des effets secondaires moindres, augmentant d'autant l'index thérapeutique. Les résultats d'un essai de phase 1/2 en escalade de dose du lénalidomide en association au MP (MPR) chez 55 patients dont la médiane d'âge était de 71 ans (de 57 à 77 ans) ont rapporté des taux de réponses de 81 %, comprenant 48 % des patients qui présentaient une TBRP et 24 % des patients une réponse complète [25]. Les patients ont reçu 9 cycles avec une dose maximale tolérée pour le lénalidomide de 10 mg/jour de J1 à J21 et pour le melphalan de 0,18 mg/kg/jour pendant 4 jours toutes les 4 à 6 semaines, suivis par un traitement de maintenance par lénalidomide seul (10 mg/j, de J1 à J21, tous les mois). À 1 an, la survie sans événement et la survie globale étaient respectivement de 92 % et de 100 %.

Les toxicités de grade 3 et 4 les plus couramment observées à la dose maximale tolérée sont la neutropénie et la thrombocytopénie (52 % et 24 %), la neutropénie fébrile (9 %) et les complications thrombo-emboliques (5 %). Plus de 40 % des patients nécessitaient un traitement par des facteurs de croissance. L'association MPR est considérée comme un traitement prometteur, et ces résultats sont à la base d'un essai de phase 3 comparant MP à MPR et à MPR suivi de R en entretien qui vient de se terminer.

### **Lénalidomide-déxaméthasone**

Le lénalidomide a été associé à la déxaméthasone dans une combinaison dépourvue d'agents alkylants, chez des patients âgés porteurs de myélome au diagnostic. Dans un essai de phase 2 portant sur 34 patients, le lénalidomide donné à 25 mg/j en association avec de fortes doses de déxaméthasone a permis d'obtenir un taux de réponse de 91 % [26]. Néanmoins le rôle de la déxaméthasone à fortes doses, à l'origine d'une morbidité significative, était débattu et le groupe coopérateur ECOG a procédé à un essai randomisé de phase 3 comparant lénalidomide + forte dose de déxaméthasone (160 mg soit 40 mg/j pendant 4 jours 3 fois par cycle de 28 jours) à lénalidomide + faible dose de déxaméthasone (40 mg/semaine aux jours 1, 8, 15 et 22 à chaque cycle de 28 jours) [27]. 445 patients ont été randomisés et le protocole a été arrêté prématurément en raison d'une mortalité toxique plus importante dans le bras lénalidomide + forte dose de déxaméthasone, malgré un taux de réponse plus important. La survie à deux ans du bras lénalidomide + faible dose de déxaméthasone est impressionnante, mesurée chez les patients de plus de 65 ans à 82 %. Au total, les toxicités non hématologiques de grade  $\geq 3$  étaient retrouvées chez 34 % des patients traités dans le bras lénalidomide + faible dose de déxaméthasone. Cette association extrêmement prometteuse est actuellement comparée en première ligne à l'association MP thalidomide dans un essai prospectif multicentrique international dont l'objectif principal est l'évaluation de la survie sans progression.

---

## **Conclusion**

Le traitement du myélome en première ligne des patients de plus de 65 ans doit reposer sur l'association MPT ou MPV, approuvée par les autorités de santé. D'autres associations à l'avenir seront peut-être disponibles dans l'arsenal thérapeutique : MPR ou lénalidomide-déxaméthasone. Ces associations thérapeutiques ont d'ores et déjà amélioré considérablement la survie des patients âgés qui en médiane approchent maintenant les cinq ans.

## **Références**

1. Langston AA, Francis D (2008) Epidemiology of multiple myeloma. In: Lonial S (ed) Myeloma therapy. Humana Press, Totowa, p. 9

2. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA (2009) Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 113: 6386-91
3. Harousseau JL, Moreau P (2009) Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 360: 2645-54
4. Bataille R, Grenier J, Sany J (1984) Beta-2-microglobulin in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment: a prospective study of 160 patients. *Blood* 63 : 468-76
5. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG *et al.* (2005) International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23: 3412-20
6. Chesi M, Nardini E, Lim RS *et al.* (1998) The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 92: 3025-34
7. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A *et al.* (2005) Clinical implications of t(11;14)(q13 ; q32), t(4;14)(p16.3 ; q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 106: 2837-40
8. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P *et al.* (2007) Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe francophone du myélome. *Blood* 109: 3489-95
9. Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ *et al.* (2006) Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma. *Leukemia* 20: 2034-40
10. Mc Elwain TJ, Powles RL (1983) High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 16: 822-4
11. Harousseau JL, Shaughessy J, Richardson P (2004) Multiple Myeloma. *Hematology* 235-56
12. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM *et al.* (1996) A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 335: 91-97
13. Child JA, Morgan GJ, Davies FE *et al.* (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348: 1875-83
14. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B *et al.* (2007) High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 13: 183-96
15. Moreau P, Facon T, Attal M *et al.* (2002) Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimen for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 trial. *Blood* 99: 731-5
16. van de Velde HJK, Liu X, Chen G *et al.* (2007) Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica* 92: 1399-406
17. Attal M, Harousseau JL, Facon T *et al.* (2003) Intergroupe francophone du myélome : single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2495-502

18. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S *et al.* (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 15: 3289-94
19. Moreau P, Hulin C, Facon T (2008) Frontline treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* 22: 303-9
20. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T *et al.* (2006) Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet* 367: 825-35
21. Facon T, Mary JY, Hulin C *et al.* (2007) Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM99-06): a randomised trial. *Lancet* 370: 1209-18
22. Hulin C, Facon T, Rodon P *et al.* (2009) The efficacy of Melphalan-Prednisone plus Thalidomide in very elderly patients (> 75 years) with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 27: 3664-70
23. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT *et al.* (2006) Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1 / 2 study. *Blood* 108: 2165-72
24. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK *et al.* (2008) Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906-17
25. Palumbo A, Falco P, Corradini P *et al.* (2007) Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 25: 4459-65
26. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ *et al.* (2005) Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *Blood* 106: 4050-3
27. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS *et al.* (2010) Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11: 29-37. Epub 2009 oct 21



Thomas Hodgkin avait observé chez six patients une augmentation indolore du volume des ganglions et de la rate ; il en a décrit l'anatomie macroscopique en 1832. Deux des six cas décrits par lui sont ce que nous appelons aujourd'hui lymphome de Hodgkin (LH) : c'est que l'anatomie microscopique ne s'est répandue qu'après 1860. Les cellules caractéristiques ont été décrites en détail par Carl Sternberg en 1898 et Dorothy Reed en 1902 – c'est pourquoi elles portent aujourd'hui leur nom, cellules de Sternberg ou de Reed-Sternberg (CRS).

Le lymphome de Hodgkin est un cancer des ganglions caractérisé par la disparition de leur architecture normale et la présence de CRS très peu nombreuses (1 à 3 %) au milieu de cellules inflammatoires. Le lymphome de Hodgkin a été quasi constamment fatal jusque dans les années 1960. Actuellement, à la condition d'un classement initial adéquat et d'une stratégie thérapeutique adaptée, il peut guérir dans la grande majorité des cas.

---

## Épidémiologie

L'incidence annuelle du LH varie selon les pays : faible en Asie, plus élevée en Amérique du Nord. En France, son incidence a été évaluée à 1 544 cas en 2005, soit environ 0,5 % de l'ensemble des cancers; sa mortalité a nettement diminué (grâce aux traitements) en trente ans, passant de 671 décès en 1975 à 218 en 2005 [1]. Le LH touche essentiellement les adultes, avec deux pics de fréquence observés dans les pays industrialisés, mais non ailleurs, l'un autour de 30 ans et l'autre après 60 ans. Il atteint les deux sexes avec une récente et légère prédominance féminine constatée en France (sex-ratio : 0,92). L'incidence chez les enfants est faible dans les pays développés, plus importante dans les pays en voie de développement avec une forte prédominance masculine, de l'ordre de 4 garçons pour une fille.

Le LH est plus fréquent chez les jumeaux vrais que chez les jumeaux dizygotes [2] ; en Europe du Nord, on a pu établir à partir de 1 283 047 sujets cancéreux que le LH occupait le 3<sup>e</sup> rang (après les cancers de l'œil et du testicule, avant ceux de la thyroïde et loin devant les cancers du sein ou du côlon) parmi les cancers impliquant une susceptibilité familiale [3]. L'intervention de facteurs environnementaux (profession, exposition à des produits chimiques ou à des particules, amygdaléctomie, etc.) n'emporte pas la conviction, en dehors de celle d'un agent viral.

Il demeure que le mode de vie joue un rôle : les immigrants japonais au Canada de première génération sont atteints avec une fréquence moindre que les Canadiens, mais plus élevée que les Japonais résidant au Japon [4]. L'amélioration

du niveau de vie (par exemple aux États-Unis au cours du  $xx^e$  siècle, ou plus récemment dans des pays peu industrialisés) s'est accompagnée d'une diminution de la proportion d'enfants atteints et d'une plus grande fréquence chez les jeunes adultes. Ce déplacement du pic d'incidence ressemble à ce qui a été observé pour la poliomyélite au  $xx^e$  siècle, ce qui suggère une association entre le LH et une exposition à un agent ubiquitaire, exposition devenue moins fréquente avec le développement de l'hygiène : c'est l'« hypothèse poliomyélique », appliquée à un virus potentiellement oncogène, le virus d'Epstein-Barr (EBV) [5].

Des études épidémiologiques, sérologiques, et moléculaires, indépendantes les unes des autres, apportent des arguments en faveur de l'implication de l'EBV dans la genèse du LH [6]. L'EBV est capable d'immortaliser des cellules lymphoïdes ; la transfection de son gène LMP dans une lignée lymphoblastoïde lui fait exprimer les caractères phénotypiques de cellules de Sternberg [7]. La relation n'est pas directe, puisque c'est seulement dans 30 à 50 % environ des cas qu'il est possible de mettre en évidence le génome, des ARN et des protéines propres à l'EBV (particulièrement la protéine latente de membrane ou LMP) dans les cellules malignes. La liaison EBV-LH est plus fréquente dans les pays sous-développés qu'en France [8] et dans les pays développés [8]. Ces recherches ont déjà des retombées pratiques : un traitement par des cellules lymphoïdes T cytotoxique autologues ayant une spécificité anti-EBV a déjà été tenté dans des LH EBV-positifs et résistants au traitement [9].

La rareté et les caractéristiques particulières des CRS ont longtemps fait discuter la nature du LH, mais leur origine lymphoïde B à partir des centres germinatifs des follicules ganglionnaires est établie depuis 1999 [10], ce qui apparente le LH aux autres lymphomes malins. Les recherches fondamentales sur les CRS et leur environnement inflammatoire [11-15] conduisent à imaginer des traitements ciblant les mécanismes de leur survie [16].

---

## Diagnostic et classement anatomopathologique

La ponction ganglionnaire montre le plus souvent une ou plusieurs CRS, cellules de grande taille, à noyau plurisegmenté, contenant de nombreux nucléoles et une chromatine finement réticulée. La biopsie ganglionnaire, toujours indispensable, doit être faite sur une adénopathie aussi typique que possible. Les curages larges sont inutiles et parfois à l'origine de séquelles mécaniques (grosse jambe des curages inguinaux/rétrocraux, chute et antéversion du moignon de l'épaule après biopsie cervicale). L'examen anatomopathologique permet d'affirmer le diagnostic le plus souvent avec une simple coloration panoptique : destruction de l'architecture ganglionnaire, présence de 1 % à 3 % de CRS au sein d'un granulome inflammatoire plus ou moins important. Il permet aussi de préciser le type histologique.

Le classement histologique établi à Rye en 1965 par un comité international [17] est toujours utilisé, car il est aisément reproductible. Il est fondé sur la présence ou non d'une sclérose annulaire identifiant donc des nodules, ainsi que sur la richesse ou la pauvreté en lymphocytes. Le type 1 (prédominance lymphocytaire, PL), le type 3 (cellularité mixte, CM) et le type 4 (déplétion lymphocytaire,

DL) sont marqués par la pauvreté de la sclérose et un pourcentage décroissant de lymphocytes. Le type 2 (scléro-nodulaire, SN), le plus fréquent, est associé à la présence de sclérose ; un index est parfois utilisé pour indiquer la richesse en lymphocytes de la tumeur ganglionnaire. Les auteurs anglais le subdivisent en grade 1 (avec peu de CRS) et grade 2 (beaucoup de CRS) ; le second serait de moins bon pronostic que le premier, mais cette notion est loin de faire l'unanimité. Les différents types histologiques sont statistiquement associés à des formes différentes de début de la maladie : le sous-type PL (10 %) affecte souvent les enfants et les adolescents, avec un début cervical haut ; le sous-type SN (65 %) affecte fréquemment les adolescents et les adultes jeunes, avec un début médiastinal ; le sous-type cellularité mixte (20 %) affecte volontiers les adultes, avec un début cervical haut, axillaire ou inguinal ; le sous-type DL (5 %) affecte le plus souvent les adultes, avec un point de départ inguinal.

Des colorations immuno-histochimiques sont utiles au diagnostic différentiel [18]. Les CRS n'ont pas l'antigène de surface épithélial EMA, elles ont en revanche les marqueurs d'activation CD30 et CD15. Si l'on a des doutes sur la nature des grandes cellules, on éliminera un carcinome indifférencié à grandes cellules grâce aux marqueurs de la cytotéradine, et un mélanome grâce à l'antigène HMB45. Les marqueurs CD3 et CD20 (qui marquent de façon homogène les lymphomes non hodgkiniens respectivement T et B) peuvent être présents dans des lésions hodgkiniennes, mais de façon inhomogène. Quant aux lymphomes anaplasiques à grandes cellules, ils sont CD30-positifs mais aussi EMA-positifs.

En 1994, un groupe américano-européen a proposé, sur des critères cliniques, cytologiques et immuno-histologiques, de rapprocher la variété à PL du LH classique d'une affection jadis appelée paragranelome de Poppema et Lennert [19]. Cette nosologie a été adoptée dans la classification OMS des hémopathies malignes qui prend aussi en compte des critères cytogénétiques [20]. Le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL, pour *nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma*) est ainsi actuellement caractérisé par une hyperplasie des follicules lymphoïdes homogénéisés au sein desquels sont dispersées de rares cellules de grande taille, avec un noyau clair polylobé (cellules dites en « popcorn ») comportant plusieurs nucléoles. Ces cellules sont CD30 et CD15 négatives, alors que le CD20 est exprimé. D'après l'examen de leur génome, elles paraissent être des cellules à un stade de développement intermédiaire entre les cellules B du centre germinatif et les cellules B mémoire [21].

Le NLPHL est découvert le plus souvent à un stade clinique précoce, à un âge légèrement plus élevé que ne l'est le LH classique, chez des sujets de sexe masculin plus souvent que féminin, et il affecte exceptionnellement le médiastin [22]. En fait, la comparaison des patients (aux stades I ou II) atteints soit de NLPHL soit de HL classique sans atteinte médiastinale révèle des caractéristiques initiales identiques (âge, sex-ratio, siège de l'atteinte initiale, état hématologique et VS), alors que ces caractéristiques sont significativement différentes chez les sujets ayant un LH au même stade avec une atteinte médiastinale ; à traitement égal, le NLPHL partage le même pronostic que les LH classiques sans atteinte médiastinale et de même stade [23]. Les traitements classiques du LH sont donc utilisables dans les NLPHL, en y ajoutant l'utilisation d'un anti-CD20 comme le rituximab [24].

## Bilan initial et classement clinique

### Bilan d'extension

La maladie naît au niveau du médiastin dans 65 % des cas alors que, dans 25 % des cas, le point de départ est cervical haut ; les débuts inguinal, pelvien ou axillaire sont beaucoup plus rares (5 % chacun). L'extension de la maladie se fait de proche en proche par voie lymphatique. Il existe parallèlement une dissémination par voie sanguine à l'origine des localisations viscérales de la maladie, mais surtout de l'atteinte splénique présente histologiquement dans près de 50 % des cas ; ces localisations spléniques sont à leur tour le point de départ d'une extension vers le hile de la rate puis les ganglions lombo-aortiques.

L'extension de la maladie a été codifiée à la conférence d'Ann Arbor en 1971 [25] ; une mise à jour a été faite lors de la conférence de Costwolds [26]. Les éléments nécessaires à l'évaluation initiale d'un patient, au moment du diagnostic, sont indiqués sur le tableau I.

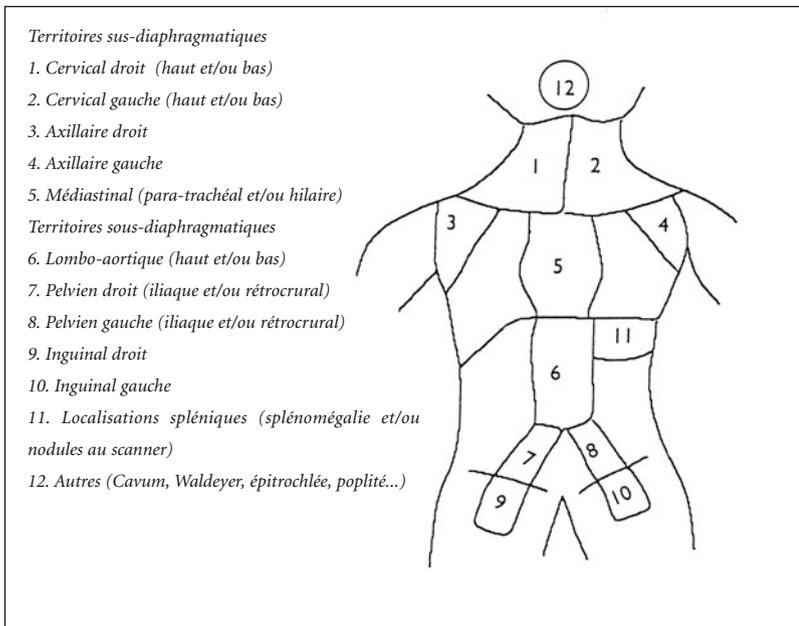
**Tableau I** – Évaluation initiale d'un patient atteint de lymphome de Hodgkin.

|                            |                                                                                            |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anamnèse                   |                                                                                            |
|                            | Date du 1 <sup>er</sup> symptôme (nature) et/ou de la 1 <sup>re</sup> localisation (siège) |
|                            | Comorbidités : pulmonaires, cardiaques, rénales, infections virales (HBV, HBC, VIH)        |
| Examen physique            |                                                                                            |
|                            | Symptômes généraux : fièvre, amaigrissement, sueurs                                        |
|                            | Adénopathies (siège, volume), volume de la rate et du foie                                 |
| Biologie                   |                                                                                            |
|                            | Numération sanguine                                                                        |
|                            | Vitesse de sédimentation                                                                   |
|                            | Tests fonctionnels hépatiques et rénaux                                                    |
|                            | LDH                                                                                        |
| Imagerie                   |                                                                                            |
|                            | Radio pulmonaire de face                                                                   |
|                            | Scanner (tête et cou, thorax, abdomen, pelvis)                                             |
|                            | TEP-scan                                                                                   |
| Biopsie ostéomédullaire si |                                                                                            |
|                            | Stades cliniques III ou IV                                                                 |
|                            | Symptômes généraux                                                                         |

On notera les symptômes généraux suivants : température rectale supérieure ou égale à 38° (sans relation avec une cause infectieuse décelable) pendant sept jours ou plus dans le mois précédent ; sueurs survenant la nuit et mouillant le linge ; amaigrissement égal ou supérieur à 10 % du poids du corps dans les six mois précédant le diagnostic (en dehors d'une cure d'amaigrissement et avant toute hospitalisation ou opération ayant pu jouer un rôle dans cet amaigrissement).

Il peut exister d'autres symptômes tels que prurit parfois féroce ou exceptionnellement mais de façon quasi pathognomonique des douleurs à l'ingestion d'alcool même de faible titre (bière, cidre) au niveau des localisations tumorales.

Le siège et la date d'apparition de la première adénopathie seront relevés. Le siège précis des adénopathies cervicales conditionne les caractéristiques des champs cervicaux d'irradiation : les adénopathies cervicales basses sont sous-, rétro-, et sus-claviculaires, et ne dépassent pas un plan horizontal perpendiculaire à l'axe du cou passant par le cartilage cricoïde ; elles sont quasi toujours associées à une atteinte médiastinale. Les adénopathies cervicales hautes siègent au-dessus de ce plan. Elles sont très exceptionnellement associées à une atteinte médiastinale. On recherchera une localisation ORL (exceptionnelle) en cas d'adénopathie cervicale haute. Le siège de chaque adénopathie sera noté et le nombre total des sites ganglionnaires sera pris en considération (fig. 1). On notera par ailleurs les territoires où la masse ganglionnaire initiale est d'un diamètre  $\geq 10$  cm. Seront aussi notées l'existence d'une hépatomégalie et celle d'une splénomégalie.



**Fig. 1** – Lymphome de Hodgkin. Localisation des territoires ganglionnaires permettant le calcul du nombre de territoires ganglionnaires envahis.

Pour ce qui est de l'imagerie – radiographie pulmonaire de face, tomodensitométrie (TDM) –, on mesurera l'index médiastino-thoracique (IMT), qui est le rapport de la plus grande largeur de la tumeur médiastinale à la largeur du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5/D6. On recherchera une atteinte contiguë pulmonaire, sternale ou costale. Un épanchement pleural sans cellules tumorales à la ponction (ce qui est la règle) ne constitue ni une atteinte extraganglionnaire de contiguïté ni une atteinte viscérale ; la présence de cellules tumorales dans le liquide pleural (exceptionnelle) est considérée comme une atteinte viscérale non contiguë. Il est important de préciser l'existence d'adénopathies coéliquales et lombo-aortiques hautes (L1-L2), d'adénopathies lombo-aortiques basses (L3-L5) et de bien noter le siège des adénopathies pelviennes atteintes. La rate, assimilée à un territoire ganglionnaire, est considérée comme atteinte lorsqu'elle comporte

plusieurs défauts en imagerie (mieux vus en échographie et maintenant avec la tomographie par émission de positons ou TEPscan) de même que le foie. La lymphographie bipédieuse, examen long et fastidieux, naguère utilisée pour visualiser les ganglions sous-diaphragmatiques, a été supplantée par la TDM, examen accessible, rapide, ayant un haut pouvoir de résolution et donc permettant les reconstructions coronales et sagittales. Cependant la TDM est peu précise pour évaluer correctement les adénopathies lombaires hautes de petit volume ; de ce point de vue, la TEPscan couplée à la TDM est pratiquement équivalente à la lymphographie [27]. De plus, répété après deux ou trois mois de traitement, le TEP-scan permet une évaluation intermédiaire assez précise pour éventuellement infléchir la stratégie thérapeutique.

On recherchera des localisations non contiguës : pulmonaires uni- ou bilatérales (chaque poumon étant considéré comme un viscère), hépatiques (hépatomégalie, défauts en imagerie, ou biopsie hépatique positive), médullaires (une biopsie ostéo-médullaire est nécessaire en cas de symptômes B et/ou d'une atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique) ; les autres atteintes viscérales non contiguës à une atteinte ganglionnaire (os) sont beaucoup plus rares.

Le bilan biologique initial utile figure sur le tableau I ; il comporte les sérologies VHB, VHC et surtout VIH, car le LH au cours de l'infection à VIH a une gravité particulière. Dans la majorité des cas l'intradermo-réaction tuberculique est négative, signant une dépression de l'immunité cellulaire T, qui est responsable d'une sensibilité à diverses infections fongiques ou virales et qui peut persister longtemps après la guérison alors que l'immunité humorale est normale.

Une échographie cardiaque indiquera la possibilité de prescrire des anthracyclines.

En cas de chimiothérapie comportant des alkylants et/ou une radiothérapie inguinale, une cryoconservation du sperme précédée d'un spermogramme sera proposée aux hommes. Chez les femmes, une transposition des ovaires en dehors des champs d'irradiation ou une cryoconservation de tissu ovarien sera proposée. Un traitement contraceptif permanent doit être aussi proposé pour toute la durée de la chimiothérapie chez les femmes réglées pour éviter ou retarder une ménopause précoce.

## Classement

Au terme du bilan d'extension, une évaluation de la masse tumorale doit être faite ; elle permet de prédire l'évolution en fonction d'un traitement donné. Pour répondre à cet objectif, la classification en stades cliniques (SC de I à IV) mise au point à Ann Arbor en 1971 [25] reste jusqu'à présent la classification la plus utilisée.

Elle repose sur la localisation sus- et/ou sous-diaphragmatique des territoires ganglionnaires atteints, sur l'existence ou non de symptômes généraux A ou B, ainsi que sur l'absence ou la présence de localisations viscérales E (tableau II). La classification de Ann Arbor n'est cependant pas parfaite pour évaluer un pronostic ; ainsi, un patient au SC IIIB (atteinte sus- et sous-diaphragmatique avec symptômes généraux) a moins de chances de guérir qu'un patient au SC IVA qui aurait

deux ou trois localisations ganglionnaires sus-diaphragmatiques et une petite localisation pulmonaire. De plus, sur le plan pratique, on ne peut proposer un traitement spécifique pour chacun des huit stades d'Ann Arbor, du SC IA au SC IVB.

**Tableau II** – Lymphome de Hodgkin : classement en stades cliniques (Ann-Arbor, 1971).

| Stades    | Définition                                                                                         | % *       |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Stade I   | Un territoire ganglionnaire atteint d'un seul côté du diaphragme                                   | 16,6      |
| Stade II  | Deux (II2) ou plus de deux (II3+) territoires ganglionnaires atteints d'un seul côté du diaphragme | 51,9      |
| Stade III | Un ou plusieurs territoires ganglionnaires atteints de part et d'autre du diaphragme               | 17,7      |
| Stade IV  | Atteinte d'un ou plusieurs viscères, non contiguë à une atteinte ganglionnaire                     | 13,8      |
|           | « E » : atteinte extraganglionnaire, contiguë à une atteinte ganglionnaire                         | 11,5      |
|           | « A/B » : absence/présence de fièvre >38°, et/ou d'amaigrissement, et/ou de sueurs                 | 63,8/36,2 |

\* En France, d'après une série de 955 patients adultes.

Depuis les années 1980, pour adapter l'intensité du traitement à la gravité du LH, l'EORTC a distingué au sein des SC I et II sus-diaphragmatiques, des formes limitées à faible risque de rechutes (ou stades précoces) et des formes limitées à haut risque de rechutes (ou stades intermédiaires) en identifiant les facteurs de risque suivants : âge, symptômes généraux, nombre de sites ganglionnaires atteints, IMT, et VS [28]. La validité de cet index de l'EORTC est finalement médiocre lorsqu'il s'agit de définir un groupe de patients à très faible risque de rechute : en 1997, l'EORTC a dû interrompre un essai, débuté en 1993, basé sur la définition d'un tel groupe [29]. Pour les formes étendues (comprenant les stades III et IV et les stades II sous-diaphragmatiques), un index pronostique international a été établi à la fin des années 1990 sous l'égide du groupe allemand GHSG pour distinguer celles à « haut risque » et celles « à bas risque » [28]. Cet index a aussi l'inconvénient de diluer les formes étendues, toutes à très haut risque de rechute, avec des formes moins graves [30].

Jusque récemment, aucune tentative n'avait été faite pour étudier les facteurs de risque sur la totalité des stades d'Ann Arbor.

Le groupe français GOELAMS a repris le problème à la base, grâce à une série de 955 patients adultes de stade clinique IA à IVB traités entre 1981 et 1996 dont la surveillance avait atteint dix ans ou plus pour 58 % d'entre eux. Toutes les variables initiales recueillies (sexe, âge, nombre de territoires atteints, viscères non contigus, symptômes généraux, viscères contigus, histologie, hémoglobine, leucocytose, lymphocytose, plaquettes, albumine, VS) ont été prises en compte pour analyser la survie à dix ans. Les variables continues (âge, hémoglobine, nombre de territoires ganglionnaires, etc.) ont été scindées en deux ou trois classes dont les limites n'ont pas été fixées arbitrairement mais par des méthodes statistiques adaptées (fonctions splines). En analyse univariée, toutes les variables étaient discriminantes. En revanche, en analyse multivariée, seules quatre variables sont restées significatives. Elles ont été affectées de la valeur 0 ou 1 (si deux classes) : âge < 40 ans (= 0) ou ≥ 40 ans (= 1), viscères non contigus absents (= 0) ou présents

(= 1), symptômes généraux absents (= 0) ou présents (= 1) ; elles ont été affectées de la valeur 0 ou 1 ou 2 pour le nombre de territoires lymphoïdes : 1-2 (= 0), 3-4 (= 1), > ou = 5 (= 2).

Pour chaque patient, les valeurs affectées à chaque classe sont ensuite additionnées : c'est un score (tableau III).

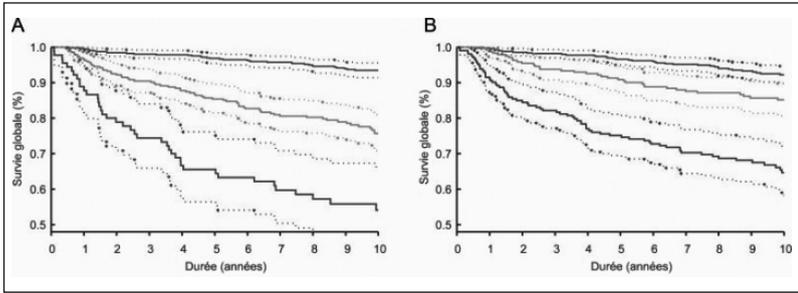
**Tableau III** – Prognostic Scoring System. Caractéristiques initiales défavorables sélectionnées en analyse multivariée et survie à 10 ans de 955 patients adultes. Les chiffres entre parenthèses (0, 1 ou 2) indiquent la valeur affectée à chaque caractéristique ; l'addition des valeurs de chaque caractéristique pour un patient donné constitue le score pronostique. La répartition des patients se fait ensuite en trois groupes (score 0-1, 2-3 et 4-5) (cf. Tableau IV).

| Caractéristiques initiales       | Patients | Survie globale (% ± s) à 10 ans | Analyse univariée (p) | Analyse multivariée (p) |
|----------------------------------|----------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Age                              |          |                                 |                       |                         |
| < 40 ans (0)                     | 679      | 90,6 ± 1,147                    | < 0,001               | < 0,001                 |
| 40 ans (1)                       | 276      | 68,8 ± 2,93                     |                       |                         |
| Nombre de territoires lymphoïdes |          |                                 |                       |                         |
| 1-2 (0)                          | 472      | 90,9 ± 1,36                     |                       |                         |
| 3-4 (1)                          | 317      | 83,9 ± 2,19                     | < 0,001               | < 0,001                 |
| 5 (2)                            | 166      | 66,2 ± 3,74                     |                       |                         |
| Sites viscéraux non contigus     |          |                                 |                       |                         |
| Non (0)                          | 824      | 87,7 ± 1,18                     | < 0,001               | 0,006                   |
| Oui (1)                          | 131      | 63,3 ± 4,39                     |                       |                         |
| Symptômes généraux               |          |                                 |                       |                         |
| Absents (0)                      | 609      | 90,7 ± 1,22                     | < 0,001               | 0,003                   |
| Présents (1)                     | 346      | 73,1 ± 2,46                     |                       |                         |

Ce système de score pronostique (PSS, *prognostic scoring system*) a permis de définir, parmi les 955 patients, trois groupes : favorable (score 0 ou 1), intermédiaire (score 2 ou 3) et défavorable (score 4 ou 5) auxquels appartiennent respectivement 59,7 %, 30,9 % et 9,4 % des patients (tableau IV) ; la survie à dix ans de chaque groupe est de 93,5 %, 75,7 % et 54,9 % [30]. Le PSS est plus discriminant pour les 955 patients regroupés en trois classes que les autres systèmes de classement (EORTC/GELA et GHSG). Le PSS a de plus bénéficié d'une validation externe grâce au GHSG qui l'a appliqué à 4 859 patients traités de 1989 à 1998 [31].

**Tableau IV** – Classement de 955 patients adultes en trois groupes selon le PSS (Prognostic Scoring System) et selon le classement d'Ann-Arbor simplifié (IA-IIA, IB-IIB-IIIA, IIIB-IV). Pourcentage de survie globale (%) à 10 ans.

| PSS            | SC IA-IIA    | SC IB-IIB-IIIA | SC IIIB-IV   | Total        | Survie globale |
|----------------|--------------|----------------|--------------|--------------|----------------|
| Score 0-1      | 464          | 100            | 6            | 570 (59,7 %) | 93,5 %         |
| Score 2-3      | 36           | 138            | 121          | 295 (30,9 %) | 75,7 %         |
| Score 4-5      | 0            | 4              | 86           | 90 (9,4 %)   | 54,9 %         |
| Total          | 500 (52,4 %) | 242 (25,3 %)   | 213 (22,3 %) | 955 (100 %)  | 84,9 %         |
| Survie globale | 92,2 %       | 85,2 %         | 64,7 %       | 84,9 %       |                |



**Fig. 2** – Lymphome de Hodgkin. Survie de 955 patients adultes classés en deux groupes : A selon le PSS (Prognostic Scoring System) ; B, selon le classement d’Ann Arbor simplifié (IA-IIA, IB-IIIB-III A, IIIB-IV).

Sur cette série, seul le PSS distingue les stades précoces, intermédiaires et avancés sans chevauchement dans les déviations standards des survies de chaque groupe (fig. 2). De plus, appliqué aux 464 patients « avancés » selon le GHSG traités par la chimiothérapie BEACOPP renforcé, le PSS montre 27 % de stades précoces ( $n = 125$ ), 60 % de stades intermédiaires ( $n = 280$ ) et seulement 12 % de stades avancés ( $n = 57$ ). Cette constatation suggère que les bons résultats obtenus par le BEACOPP renforcé (échecs et rechutes : 11,6 %) sont dus au mélange d’un petit nombre de cas très sévères et d’un grand nombre qui le sont beaucoup moins.

Ces deux études [30, 31] ont aussi montré que le classement d’Ann Arbor, simplifié en trois classes (IA-IIA, IB-IIIB-III A, IIIB-IV), quoique moins performant que le PSS, reste plus discriminant que les systèmes EORTC/GELA et GHSG (fig. 2). Il faut ajouter que l’évaluation initiale ne suffit pas pour ajuster la stratégie thérapeutique : la cinétique de réponse aux deux ou trois premiers cycles de CT est un critère majeur pour prévoir le pronostic final, elle est aujourd’hui évaluable par le TEP-scan, ainsi qu’on le verra ci-après.

## Traitement

La révolution thérapeutique dans le LH date du milieu des années 1960, lorsque des radiothérapeutes ont montré que la radiothérapie permettait de guérir une fraction des patients et lorsque les hématologistes ont montré que le LH est aussi très chimiosensible.

## Méthodes

### Radiothérapie

La radiothérapie (RT) a longtemps été réalisée grâce à des photons gamma de 1,2 MeV (cobalt), l’appareillage étant encore utile dans les pays peu industrialisés. La radiothérapie utilise maintenant des photons de haute énergie (6 à 25 MeV) produits par des accélérateurs linéaires dont le faisceau cylindrique délivre son

énergie plus profondément que le cobalt. Des perfectionnements techniques récents, irradiation conformationnelle en respiration libre ou en inspiration bloquée, ou irradiation avec modulation d'intensité, peuvent être utilisés, en particulier pour le médiastin, afin de mieux délimiter les volumes cibles et épargner les organes voisins sensibles [32].

Dans les années 1960, Kaplan avait précisé les doses utiles et l'extension des champs capables de stériliser les lésions lymphoïdes du LH. Les résultats obtenus avec des rayonnements d'énergies variées (200 KV, cobalt) lui avaient permis d'établir que les doses curatives (stérilisantes) étaient 36 à 44 Grays (Gy) chez l'adulte, dose délivrée en quatre semaines (10 Gy/semaine en 4 ou 5 séances).

Avec l'utilisation exclusive de hautes énergies, les doses curatives sont de 30 à 35 Gy pour des masses inférieures à 6 cm [33]. Lorsque la radiothérapie est précédée d'une chimiothérapie adéquate, une dose de 25 Gy paraît suffisante [34]. Chez l'enfant, compte tenu des séquelles morphologiques importantes liées aux fortes doses d'irradiation, on utilise toujours une chimiothérapie initiale et on limite les doses à 20 ou 25 Gy.

À l'irradiation en grands champs qui était la règle dans les années 1970 : mantelet (cou, aisselles et médiastin) et Y inversé (région lombaire, aires iliaques, rétrocrurales, inguinales, rate) qui composait l'irradiation lymphoïde totale (TLI, pour *total lymphoid irradiation*), a succédé une diminution de la taille des zones à irradier, d'abord limitée aux champs (fig. 1) où siégeaient les ganglions atteints, et, par souci prophylactique (c'est-à-dire pour traiter la maladie occulte potentiellement présente dans un pourcentage de cas), aux champs voisins (EFRT, pour *extended field radiotherapy*). En outre, dès les années 1980, le GOELAMS a montré que, dans les SC I et II sus-diaphragmatiques, on pouvait épargner le médiastin s'il n'était pas atteint, ainsi que les régions sous-mentales et occipitales en l'absence d'atteinte cervicale haute. Ultérieurement, avec la généralisation d'une chimiothérapie initiale, l'irradiation a été réduite aux champs où siégeait initialement la maladie (IFRT, pour *involved field radiotherapy*) [34]. Les moyens techniques actuels d'imagerie et de radiothérapie permettent de restreindre encore davantage les champs d'irradiation, en les limitant aux ganglions initialement atteints (INRT, pour *involved node radiotherapy*) [32]. Une étude rétrospective (donc non randomisée) montre que dans des stades limités, après deux cycles d'ABVD, les résultats sont identiques après EFRT, IFRT ou INRT [35].

Dans les formes avec atteinte sus- et sous-diaphragmatique, l'irradiation lymphoïde totale était la règle (mantelet + Y inversé incluant la rate). Actuellement, on tient compte de la masse tumorale initiale, de l'intensité de la chimiothérapie initiale et surtout de son résultat pour réaliser des irradiations limitées aux territoires initialement atteints.

### **Polychimiothérapies (CTs)**

Le tableau V donne les caractéristiques des CTs les plus courantes, dites « conventionnelles » (MOPP et ABVD), « intensives » (VABEM, Stanford V et BEACOPP renforcé), et « de rattrapage » (quelques-unes seulement, les plus utilisées en France).

**Tableau V** – Lymphome de Hodgkin : protocoles de polychimiothérapies. Les doses sont indiquées par m<sup>2</sup>.

| <b>Polychimiothérapies conventionnelles</b>                                                       |                                 |          |              |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|--------------|------------|
| MOPP                                                                                              | Chlorméthine (Moutarde azotée)  | 6 mg     | IV           | J1 et J8   |
|                                                                                                   | Vincristine (Oncovin)           | 1,4 mg   | IV           | J1 et J8   |
|                                                                                                   | Procarbazine                    | 100 mg   | PO           | J1 à J14   |
|                                                                                                   | Prednisolone                    | 40 mg    | PO           | J1 à J14   |
| un cycle toutes les 4 semaines ; pour certains auteurs : prednisolone 1 cure sur 2                |                                 |          |              |            |
| ABVD                                                                                              | Adriamycine                     | 25 mg    | IV           | J1 et J15  |
|                                                                                                   | Bléomycine                      | 10 mg    | IV           | J1 et J15  |
|                                                                                                   | Vinblastine                     | 6 mg     | IV           | J1 et J15  |
|                                                                                                   | Dacarbazine                     | 375 mg   | IV           | J1 et J15  |
| un cycle toutes les 4 semaines ; nous ajoutons de la méthylprednisolone 100 mg à chaque injection |                                 |          |              |            |
| <b>Polychimiothérapies intensives</b>                                                             |                                 |          |              |            |
| VABEM                                                                                             | Vindésine                       | 1 mg     | PC*          | J1 à J5    |
|                                                                                                   | Adriamycine                     | 33 mg    | PC*          | J1, J2, J3 |
|                                                                                                   | BCNU                            | 140 mg   | IV           | J3         |
|                                                                                                   | Etoposide                       | 200 mg   | IV           | J3 à J5    |
|                                                                                                   | Méthylprednisolone              | 120 mg   | IV           | J1 à J5    |
| un cycle toutes les 4 semaines, avec du G-CSF. * PC : perfusion continue                          |                                 |          |              |            |
| STANFORD V                                                                                        | Adriamycine                     | 25 mg    | IV           | J1 et J15  |
|                                                                                                   | Vinblastine                     | 6 mg     | IV           | J1 et J15  |
|                                                                                                   | Chlorméthine (moutarde azotée)  | 6 mg     | IV           | J1         |
|                                                                                                   | Vincristine (Oncovin)           | 1,4 mg*  | IV           | J8 et J22  |
|                                                                                                   | Bléomycine                      | 10 mg    | IV           | J8 et J22  |
|                                                                                                   | Etoposide                       | 60 mg    | IV           | J15 et J16 |
| Prednisolone                                                                                      | 40 mg                           | PO       | 1 jour sur 2 |            |
| un cycle toutes les 4 semaines (total 3 cycles), avec du G-CSF ; *maximum 2                       |                                 |          |              |            |
| <b>BEACOPP hautes doses</b>                                                                       |                                 |          |              |            |
|                                                                                                   | Bléomycine                      | 10 mg    | IV           | J8         |
|                                                                                                   | Etoposide                       | 200 mg   | IV           | J1 à J3    |
|                                                                                                   | Adriamycine                     | 35 mg    | IV           | J1         |
|                                                                                                   | Cyclophosphamide                | 1250     | IV           | J1         |
|                                                                                                   | Vincristine (Oncovin)           | 1,4 mg * | IV           | J8         |
|                                                                                                   | Procarbazine                    | 100 mg   | PO           | J1 à J7    |
|                                                                                                   | Prednisone                      | 40 mg    | PO           | J1 à J14   |
| un cycle toutes les 4 semaines, avec du G-CSF; *maximum 2                                         |                                 |          |              |            |
| <b>Polychimiothérapies de rattrapage</b>                                                          |                                 |          |              |            |
| ICE                                                                                               | Ifosfamide (avec MESNA)         | 1 667 mg | IV           | J1, J2, J3 |
|                                                                                                   | Carboplatine                    | 5 x AUC  | IV           | J1         |
|                                                                                                   | Etoposide                       | 100 mg   | IV           | J1, J2, J3 |
| un cycle toutes les 3 semaines, avec du G-CSF                                                     |                                 |          |              |            |
| MINE                                                                                              | Mitoguazone                     | 500 mg   | IV           | J1 et J5   |
|                                                                                                   | Ifosfamide (avec MESNA)         | 1 500 mg | IV           | J1 à J5    |
|                                                                                                   | Vinorelbine (Navelbine)         | 15 mg    | IV           | J1 et J5   |
|                                                                                                   | Etoposide                       | 150 mg   | IV           | J1 à J3    |
| un cycle toutes les 4 semaines, avec du G-CSF                                                     |                                 |          |              |            |
| ESHAP                                                                                             | Etoposide                       | 40 mg    | IV           | J1 à J4    |
|                                                                                                   | Méthylprednisolone (Solumédrol) | 500 mg   | IV           | J1 à J5    |
|                                                                                                   | Aracytine (Haute dose)          | 200 mg   | IV           | J5         |
|                                                                                                   | Cisplatine                      | 25 mg    | IV           | J1 à J4    |
| un cycle toutes les 3 semaines, avec du G-CSF                                                     |                                 |          |              |            |

|     |                                               |          |    |          |
|-----|-----------------------------------------------|----------|----|----------|
| GDP | Gemcitabine                                   | 1 000 mg | IV | J1 et J8 |
|     | Dexaméthasone                                 | 40 mg    | PO | J1 à J4  |
|     | Cisplatine                                    | 75 mg    | IV | J1 et J8 |
|     | un cycle toutes les 3 semaines, avec du G-CSF |          |    |          |

Les CTs conventionnelles sont validées par de nombreux essais et l'ABVD est devenue la CT de référence y compris dans les stades avancés [36]. En effet, les agents alkylants et la procarbazine que comporte le MOPP entraînent une stérilité masculine et sont à l'origine de leucémies aiguës iatrogènes. L'association ABVD, plus efficace que le MOPP, qui n'induit pas de stérilité et exceptionnellement des leucémies iatrogènes, est devenue la CT de référence.

Les CTs intensives ont été composées pour les LH étendus et/ou résistant aux CTs conventionnelles ; peu d'essais randomisés les ont comparées à l'ABVD. Pour le VABEM utilisé par le groupe GOELAMS, trois cycles ont été comparés à la séquence 4 ABVD suivie d'intensification et d'autogreffe, avec des résultats identiques [37]. Le Stanford V (légèrement modifié) a obtenu moins de remissions complètes (RC) et une survie sans progression à cinq ans plus courte que l'ABVD [38]. La séquence 4 cycles de BEACOPP renforcé puis 2 BEACOPP standard a été comparée à 6 cycles d'ABVD ; il y a eu plus de rechutes avec l'ABVD et plus de toxicité avec le BEACOPP, ce qui a abouti à l'absence de différence significative des survies à cinq ans [39].

Les propositions de CTs dites de rattrapage sont nombreuses et n'ont pas été comparées entre elles. Celles qui figurent dans le tableau V paraissent efficaces, assez bien tolérées, et permettent un recueil de cellules souches pour une autogreffe.

Avec des CTs du type ABVD, les cytopénies imposent rarement d'espacer les cures ou de devoir recourir aux facteurs de croissance. En revanche, la durée de l'aplasie médullaire inévitable avec les CT intensives peut être raccourcie par l'utilisation des facteurs de croissance.

## Indications et résultats

De façon très schématique, jusqu'au début des années 1980, la plupart des équipes traitaient les stades limités par RT seule et les stades avancés par CT seule. Depuis lors, deux notions stratégiques se sont progressivement imposées. Premièrement, la nécessité d'un traitement combiné CT-RT pour obtenir une survie sans rechute dans les stades limités : dans une méta-analyse portant sur un groupe de 1 988 patients, le risque de récurrence passait de 33 % avec la RT seule à 16 % avec la séquence CT-RT [40]. Deuxièmement, le groupe GOELAMS a montré l'intérêt dans tous les stades d'évaluer l'état du patient après une courte CT initiale : échec (non-modification, extension, ou repousse des localisations après une apparente diminution), rémission partielle (RP : réduction d'au moins 50 % de la masse tumorale initiale), et RC. L'obtention d'une RC rapide est un facteur pronostique majeur puisque le risque de rechute est trois fois plus élevé en cas de RP post-CT qu'en cas de RC post-CT [41, 42]. Dans cette optique, la comparaison des images

obtenues par TEP-scan avant le traitement puis après deux ou trois cycles de CT permet une évaluation prédictive plus fiable encore que les autres techniques d'imagerie [43].

Le standard de traitement actuel pour les stades limités est une CT initiale (2 à 4 cycles d'ABVD) suivie d'une EFRT ou d'une IFRT [43]. La durée de la CT et les caractéristiques de la RT dépendent du risque de rechute, élevée ou faible ; la prise de conscience des effets secondaires tardifs (cardiovasculaires et seconds cancers primitifs surtout) survenant cinq à plus de vingt ans après la RT a conduit à en limiter à la fois l'extension (IFRT plutôt que EFRT, voire INRT) et les doses (30 Gy et au-dessous) dans les formes à bas risque. Certains proposent même d'utiliser la CT seule : un essai randomisé nord-américain a obtenu des résultats identiques (CT vs subTLI) dans un sous-groupe limité de malades (stades IA-IIA les plus favorables) [44], mais une méta-analyse a montré que la CT obtenait dans les stades limités (favorables aussi bien que défavorables) une survie globale inférieure à celle de la CT-RT [45]. Actuellement, avec les traitements combinant CT et RT, on peut estimer que la survie globale à dix ans atteint ou dépasse 95 % dans les stades limités à faible risque, et qu'elle est à peine inférieure à 90 % dans les stades limités à risque élevé.

Une diminution du poids thérapeutique (« désescalade ») ne devrait se faire que dans le cadre d'essais randomisés ; le point important est d'amener rapidement le malade en RC (jugée sur TEP-scan). Si après deux cycles de CT on observe seulement une RP, il faut administrer une CT intensive pour amener le malade en RC avant une RT de clôture. En cas d'échec, très exceptionnel dans les stades limités (< 1 %), il faut recourir aux traitements de sauvetage, prélude à une intensification par le BEAM (BCNU, etoposide, aracytine, melphalan) suivie d'autogreffe de cellules souches.

Dans les stades avancés de la maladie, l'ABVD (6-8 cycles) est le traitement de référence depuis qu'un essai le comparant au MOPP ainsi qu'à l'alternance de MOPP et d'ABVD a montré qu'il obtenait une survie globale à 20 ans de 60 % dans les stades III-IV [46]. Le groupe GOELAMS avait utilisé dans les stades IIIB-IV une chimiothérapie de type ABVD pendant une durée courte (trois cycles), suivie d'une subTLI, avec des résultats à peine meilleurs que ceux obtenus par l'ABVD seul ; le taux de stérilisation du LH est bien supérieur mais le coût thérapeutique de ce traitement est lourd en termes de complications secondaires tardives [47]. Le problème est donc de trouver un traitement qui obtienne un taux élevé de stérilisation du LH avec l'incidence la plus faible possible d'effets secondaires à risque léthal, à court terme (morts toxiques), à moyen terme (hémopathies malignes) et à long terme (tumeurs solides et cardiopathies). C'est le but des CTs intensives aujourd'hui employées.

Cependant, étant donné les risques de ces traitements intensifs, il convient de les réserver aux patients qui sont réellement à haut risque d'échec ou de rechute : d'où l'importance d'un classement initial prenant bien en compte le pronostic (cf. ci-dessus). Par ailleurs, de même que dans les stades limités, il est important dans les formes étendues d'obtenir une RC dans un délai rapide (deux ou trois mois). Dans ce cas, une CT adjuvante peut être administrée au malade, probablement sans RT ou avec une RT limitée aux localisations initialement les plus volumineu-

ses. Dans le cas où une RC n'est pas obtenue, il faut renforcer la CT pour tenter de l'obtenir et il est prudent de la compléter par une irradiation à doses curatives sur les lésions métaboliquement actives lors de l'évaluation précoce.

### Cas particuliers

Les indications thérapeutiques doivent tenir compte de l'état des patients. Sans être exhaustif, trois situations sont ici envisagées : les sujets âgés, la coïncidence d'une grossesse ou l'existence d'une infection par le VIH.

Le LH est peu fréquent chez les sujets âgés : environ 15 % des patients sont âgés de 70 ans ou plus [48] ; leur traitement est difficile parce que leur organisme supporte moins bien les CTs prolongées et les irradiations étendues. Les résultats obtenus chez ces patients âgés sont collectivement moins bons que chez les sujets jeunes. Pourtant, dans les formes localisées, des résultats analogues devraient être obtenus dans les stades limités, avec deux cycles de CT suivis d'une IFRT moins toxique qu'une EFRT [49]. En revanche, dans les stades étendus, il est souvent difficile d'administrer 6 à 8 cycles d'ABVD, à cause de la toxicité cardiaque de l'adriamycine (qu'on peut remplacer par de l'etoposide) et à cause de la toxicité pulmonaire de la bléomycine, et la survie en pâtit.

Un LH découvert au cours d'une grossesse est une éventualité rare (< 1 % des cas) et la littérature sur le sujet est donc assez pauvre [50]. Cette éventualité requiert une attention à deux patients : la mère qu'il faut guérir, et l'enfant auquel il faut éviter les toxicités du traitement. Ce traitement nécessite donc une collaboration entre hématologiste, obstétricien, et pédiatre néonatalogiste. L'imagerie doit être limitée à un scanner thoracique réalisé avec un appareil moderne et à une échographie pour l'étage sous-diaphragmatique. Aucun traitement ne doit être délivré pendant les quatre premiers mois pour éviter une fœtopathie. Le traitement peut être retardé jusqu'au terme normal ou jusqu'au moment d'un accouchement par césarienne dans les semaines précédant le terme dans beaucoup de cas ; il peut débuter si nécessaire au 6<sup>e</sup> mois. L'administration de vinblastine isolée (6 mg/m<sup>2</sup>) a une grande efficacité (> 75 % de réponses) chez les patientes non antérieurement traitées, et on discutera [51].

Le LH au cours de l'infection par le VIH est souvent révélateur de l'infection. Il est remarquable par son extension initiale très rapide, le début sous-diaphragmatique, l'absence fréquente de localisations médiastinales, la présence de symptômes généraux, un sous-type histologique à cellularité mixte (EBV-positif) et bien souvent un envahissement médullaire, la survie dépendant du taux de CD4 [52]. Avec l'avènement des traitements antirétroviraux actifs, on a assisté à une étrange évolution épidémiologique : la fréquence de LNH diminue alors que celle des LH paraît augmenter [53]. Le traitement du LH suit les mêmes principes que chez les sujets HIV-négatifs mais il faut souligner la nécessité de ne débuter le traitement du LH que sous traitement anti-infectieux prophylactique (sulfaméthoxazole, triméthoprime) et après que la réplication virale ait été interrompue par le traitement antiviral ce qui peut demander un à deux mois. Avec l'ABVD donné à doses complètes, la survie globale excède 60 % à cinq ans [54].

## Complications iatrogènes

Certaines sont propres à chaque type de traitement, d'autres à leur association. Elles peuvent être mortelles et constituent la rançon du succès. Les effets iatrogènes à long terme de la RT associée ou non au MOPP sont mieux connus que ceux de la CT seule (MOPP ou ABVD ou autre) parce que la première a guéri une proportion importante de malades deux décennies avant que la CT ait un impact quantitativement comparable. Actuellement, la connaissance des effets indésirables à long terme, cardiovasculaires et seconds cancers, doit conduire à mieux évaluer le rapport bénéfice/risque au moment du choix du traitement.

L'immunodépression des CTs entraîne un zona, chez près d'un tiers des patients, dans les deux années suivant la fin du traitement. Les multinévrites liées à la vincristine du MOPP sont exceptionnelles avec la vinblastine de l'ABVD. Lorsque les CTs comportent des alkylants (MOPP, BEACOPP), une stérilité est quasi constante chez l'homme [55]. En revanche, l'ABVD (trois cycles) préserve la spermatogenèse dans tous les cas. La congélation du sperme avant traitement reste souhaitable lorsque des CTs très intenses sont prévues. Les effets des CTs sont similaires chez la femme : les agents alkylants entraînent une ménopause précoce avec un effet-dose [56], le BEACOPP est responsable d'une aménorrhée dans 50 % des cas [57]. L'ABVD ne semble pas entraîner d'hypofertilité [58], la grossesse est possible dès la fin du traitement et la progéniture est normale.

Les effets indésirables précoces de la RT sont des fibroses, dont la gravité est fonction de la dose reçue et de la zone irradiée. Une fibrose médiastinale peut être à l'origine d'une dyspnée d'effort chronique, heureusement rare (1 %). Le dépistage d'une hypothyroïdie, qui se développe progressivement, doit être systématique après irradiation cervicale. La RT sous-diaphragmatique peut entraîner des radionécroses intestinales à l'origine d'occlusions parfois itératives si une intervention chirurgicale a été faite sur l'abdomen dans les mois précédant le traitement. Une azoospermie (et éventuellement une hypotestostéronémie) peut être induite chez l'homme par une irradiation pelvienne malgré la protection des testicules ; chez la femme, la même irradiation fait courir un risque de stérilité croissant avec l'âge, risque que l'on essaie de pallier avec un succès très modeste par la transposition des ovaires.

Les effets secondaires tardifs les plus graves sont les seconds cancers primitifs et les maladies cardiovasculaires.

L'association MOPP (six cures) était à l'origine de leucémies aiguës iatrogènes survenant avec un délai de deux à huit ans après le traitement et touchant environ 2 % des patients ; ce risque est plus modeste avec l'ABVD, associé ou non à une RT [59]. Il est récemment réapparu avec la réintroduction des alkylants dans les CTs intensives (Stanford V, BEACOPP) ; il s'y ajoute un risque supplémentaire avec l'adjonction d'etoposide. Le pronostic de ces leucémies aiguës secondaires est extrêmement mauvais, avec une survie le plus souvent inférieures à un an [60].

Dans un délai de cinq à dix ans après la fin du traitement peuvent survenir des LNH, la grande majorité de haut grade ou de malignité intermédiaire ; leur risque est cependant inférieur à celui des leucémies secondaires (< 1 %). Leur relation

avec le LH n'est pas claire : effet des traitements, particulièrement combinés CT-RT, ou évolution naturelle du LH, particulièrement dans sa variété histologique PL.

Des tumeurs solides, liées à la RT, peuvent apparaître très tardivement, dix à vingt ans après le traitement et en nombre croissant avec les années, avec un risque de 30 % à vingt ans ! Les sièges les plus fréquents de ces tumeurs sont les seins, les voies respiratoires et le tractus digestif [47]. Ces tumeurs secondaires surviennent souvent mais pas exclusivement en bordure des champs d'irradiation. Ainsi les cancers des quadrants internes du sein surviennent avec une fréquence accrue chez des femmes ayant reçu une irradiation en mantelet ou des creux axillaires au cours de leur adolescence ; le risque est dose-dépendant, il est accru lorsque des alkylants ont été associés à la RT. Il en est de même des cancers broncho-pulmonaires chez les fumeurs soumis à une irradiation du médiastin [61].

Les complications cardiaques (coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme, myocardiopathies) liées à la RT médiastinale sont connues depuis les années 1990 ; en l'absence de CT associée à la RT, le risque est dose-dépendant puisqu'elles n'apparaissent qu'à partir de 30 Gy [62]. La responsabilité des CTs en l'absence de RT a été plus récemment reconnue ; il s'agit principalement des anthracyclines responsables d'insuffisance d'origine cardiaque [63] ; l'adriamycine et la RT médiastinale ont un rôle additif sur le risque de mortalité cardiaque [64]. En sus des complications cardiaques, le risque d'athérosclérose vasculaire, surtout des gros vaisseaux médiastino-cervicaux, apparaît croissant avec les années, jusqu'à 7 % à vingt ans [65] ; il est probable qu'avec la diminution des champs et des doses, ce risque est actuellement plus réduit.

---

## Échecs et rechutes

L'échec à l'issue du traitement initial est dans la quasi-totalité des cas la conséquence d'un échec de la chimiothérapie survenant le plus souvent à l'issue des deux ou trois premiers cycles. L'échec intéresse 0,9 %, 3,4 % et 11 % des patients appartenant initialement aux stades précoces, intermédiaires et avancés du classement pronostique de GOELAMS. L'index pronostique international établi par le GHSG ne permet pas de le prévoir convenablement [66]. La comparaison des TEPscans avant traitement et après deux cycles TEPscan est aujourd'hui la méthode la plus efficace [67].

L'échec avait un pronostic extrêmement sombre jusqu'à la fin des années 1990. Depuis, l'utilisation de l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe a permis d'obtenir des résultats appréciables à la condition que cette intensification soit toujours précédée d'une mise en RC ou en très bonne RP par une série de cycles (2 à 4 en général) de CT intensive préalable [68]. On peut ainsi actuellement obtenir une survie à cinq ans de l'ordre de 30 % à 50 % chez ce petit groupe de patients, dont l'espoir de vie était quasi nul auparavant [69].

Soixante quinze pour cent des rechutes surviennent dans les trois premières années qui suivent la fin du traitement ; elles sont particulièrement fréquentes chez les patients qui n'ont obtenu qu'une rémission partielle après deux ou trois mois de la chimiothérapie initiale.

Les facteurs de mauvais pronostic d'une rechute sont : sa précocité (moins de 12 mois après la fin du traitement), son extension topographique, la présence de lésions viscérales, celle de symptômes généraux mais surtout la chimiorésistance/échec initial au traitement de la rechute. En l'absence de ces facteurs, une survie à cinq ans de 80 % peut être espérée, contre moins de 30 % si l'un d'eux est présent. Un facteur important est l'intensité du traitement. Actuellement, le standard thérapeutique comporte deux phases : deux ou trois cures d'une CT massive (tableau V) pour obtenir une RC ou une très bonne RP, puis une intensification thérapeutique suivie d'autogreffe [69]. La phase initiale peut elle-même être renforcée par une séquence de CTs intensive (essai HD-R2 de l'EORTC), et la première autogreffe suivie d'une seconde (autogreffe en tandem), qui porterait à 46 % les chances de survie à cinq ans pour les patients chimiorésistants [70], avantage qui n'est pas observé pour les patients chimiosensibles.

D'autres traitements de sauvetage sont encore expérimentaux : l'allogreffe avec conditionnement atténué ainsi que des traitements ciblant divers antigènes (CD30, CD20, LMP) ou voies de signalisation.

---

## Surveillance

La surveillance doit être programmée à intervalles rapprochés (tous les quatre à six mois, ainsi qu'à la demande des patients) durant les trois premières années pour dépister une éventuelle rechute (souvent annoncée par une accélération progressive de la VS [71]).

La survenue de complications iatrogènes, de gravité variable, de l'hypothyroïdie ou de la ménopause précoce jusqu'à la survenue tardive de rares leucémies aiguës, de lymphomes secondaires (entre cinq et dix ans à l'issue du traitement) et au développement de tumeurs solides secondaires et de complications cardiaques (souvent plus de dix ou même vingt ans après la fin du traitement), indique la nécessité d'une surveillance extrêmement prolongée des patients, chaque 12 à 24 mois. Ces surveillances comporteront, outre un examen clinique, NFS, VS, TSH, éventuellement un électrocardiogramme et une échographie cardiaque, enfin un scanner thoracique si le patient a beaucoup fumé et une mammo-échographie si la patiente a reçu une irradiation axillaire ou médiastinale avant l'âge de 25 ans.

---

## Conclusion

La stratégie de traitement combinant une chimiothérapie brève (actuellement l'association ABVD), 2 à 4 cycles, suivie en cas de rémission complète par une irradiation focale à la dose de 25 à 30 Gy (chez l'adulte) permet actuellement d'obtenir un pourcentage global de guérison de l'ordre de 95 % dans les formes précoces et intermédiaires selon la classification PSS du LH, soit 90 % des patients. Ces résultats peuvent être encore améliorés, à condition d'évaluer précocement le

résultat obtenu au moyen du TEPscan, et à condition de mettre en œuvre des CTs plus puissantes (comme le VABEM) si la RC au TEPscan n'est pas obtenue après les premiers cycles d'ABVD.

Les formes avancées du LH (soit à peine 10 % en France) nécessitent un traitement intensif immédiat qui doit être impérativement réalisé dans un centre d'oncologie/hématologie très expérimenté dans le traitement des lymphomes.

En raison de la possibilité de complications à long terme dont la plupart peuvent bénéficier de traitements substitutifs ou curateurs si leur diagnostic est précoce, une surveillance de très longue durée ainsi qu'une information complète du patient et de son médecin traitant doivent être prévus à l'issue du traitement initial.

## Références

### Ouvrages

Kaplan HS (1980) Hodgkin's disease Cambridge (USA), Harvard University Press  
 Andrieu JM, Colonna P (1991) Maladie de Hodgkin. ESTEM, Paris  
 Hoppe RT, Mauch P, Armitage JR *et al.* (2007) Hodgkin Lymphoma, 2nd edition. Walter Kluwer/lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia

### Articles cités

1. Maynadie M, Janoray-Manivet I, Monnereau A *et al.* (2008). Lymphome de Hodgkin. In: Belot A, Grosclaude P, Bossard N *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 56: 159-75. (Epub 2008 Jun 10), detailed results and comments [online] [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations\\_cancers/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm) [Accessed 11 05 2009 ]
2. Mack TM, Cozen W, Shibata DK *et al.* (1995) Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. New Engl J Med 332: 413-8
3. Eklund B, Ekfund G (2001) Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. Lancet 358: 1696-8
4. Au WY, Gascoyne RD, Gallagher RE *et al.* (2004) Hodgkin's lymphoma in Chinese migrants to British Columbia: a 25-year survey. Ann Oncol 15: 626-30
5. Mueller NE, Grufferman S (1999) The epidemiology of Hodgkin's disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM, eds. Hodgkin's disease. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p 61-77
6. Ambider RF (2007) Epstein-Barr virus and Hodgkin Lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 204-9
7. Kim SH, Shin YK, Lee IS *et al.* (2000) Viral latent membrane protein 1 (LMP-1)-induced CD99 down-regulation in B cells leads to the generation of cells with Hodgkin's and Reed- Sternberg phenotype. Blood 95: 294-300

8. Belkaid MI, Briere J, Djebbara Z *et al.* (1995) Comparison of Epstein-Barr virus markers in Reed-Sternberg cells in adult Hodgkin's disease tissues from an industrialized and a developing country. *Leuk Lymphoma* 17: 163-8
9. Wildes TM, Bartlett NL (2009) Drug development for recurrent and refractory classical Hodgkin lymphoma *Leuk Lymphoma* 50: 529-40
10. Brauninger A, Hansmann ML, Strickler JG *et al.* (1999) Identification of common germinal-center B-cell precursors in two patients with both Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 340: 1239-47
11. Portis T, Dyck P, Longnecker R (2003) Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcripti. *Blood* 102: 4166-78
12. Küppers R (2009) The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nature Rev Cancer* 9: 15-27
13. Marshall NA, Christie LE, Munro LR, Culligan DJ (2004) Immunosuppressive regulatory T cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma. *Blood* 103: 1755-62
14. Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT *et al.* (2005) Outcome in Hodgkin's lymphoma can be predicted from the presence of accompanying cytotoxic and regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 11: 1467-73
15. Skinnider BF, Mak TW (2002) The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 99: 4283-97
16. Buglio D, Georgakis GV, Hanabuchi S *et al.* (2008) Varinostat inhibits STAT6-mediated TH2 cytokine and TARC production and induces cell death in Hodgkin lymphoma cell lines. *Blood* 112: 1424-33
17. Lukes RJ, Butler JJ (1966) The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26: 1063-83
18. Gaulard P, Brousse N (2004) Maladie de Hodgkin classique: biologie et formes frontières. *Ann Pathol* 24: 330-48
19. Harris NL, Jaffe ES, Stein H *et al.* (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361-92
20. Jaffe ES, Harris NL, Stein H *et al.* (2001). WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC press, Lyon
21. Brune V, Tiacci E, Pfeil I, Döring C (2008) Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* 205: 2251-68
22. Lee AI, LaCasce AS (2009) Nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma. *Oncologist* 14: 739-51
23. Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M *et al.* (2004) Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood* 104: 2675-81
24. Fanale MA, Younes A (2008) Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Res* 142: 367-81

25. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K *et al.* (1971) Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31: 1860-1
26. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB *et al.* (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7: 1630-6 [erratum in *J Clin Oncol* 1990;8:1602]
27. Valette F, Querellou S, Oudoux A *et al.* (2007) Comparison of positron emission tomography and lymphangiography in the diagnosis of infra-diaphragmatic Hodgkin's disease. *Acta Radiol* 48: 59-6330
28. Specht LK, Hasenclever D (2007) Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. In: Hoppe RT, Mauch P, Armitage JR, Diehl V, Weiss LM (2007) *Hodgkin Lymphoma* 2nd edition. Walter Kluver/Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 159-75
29. Cosset JM, Ferme C, Henry-Amar M, Carde P (1999) Le rôle de la radiothérapie dans les formes localisées de maladie de Hodgkin en 1999 : limitations et perspectives. *Cancer Radiother* 3: 112-8
30. Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy P *et al.* (2007) Predictive and discriminating three-risk-group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphomas. *Cancer* 109: 256-64
31. Brillant C, Franklin J, Pfreundschuh *et al.* (2007) Validation of a new prognostic scoring system (PSS) in Hodgkin Lymphoma on data from the German Hodgkin Study group. International Symposium on Hodgkin Lymphoma, 3-7 November 2007 – Cologne, Germany 3-7 novembre. *Haematologica/ Hematol J* 92(s5): 56
32. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre *et al.* (2006) Intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 218-26
33. Mendenhall NP, Rodrigue LL, MooreHiggs GJ *et al.* (1999) The optimal dose of radiation in Hodgkin's disease: An analysis of clinical and treatment factors affecting in-field disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 551-61
34. Koontz B, Kirkpatrick J, Clough R *et al.* (2006) Combined modality therapy versus radiotherapy alone from treatment of early stages Hodgkin's disease: cure versus complications. *J Clin Oncol* 24: 605-11
35. Campbell BA, Voss N, Pickles T *et al.* (2008) Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J Clin Oncol* 26: 5170-4
36. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ *et al.* (1992) Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327: 1478-84
37. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B *et al.* (2008) Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma-3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine

- plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation: five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS Group. *Cancer* 113: 3323-30
38. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T *et al.* (2005) ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multi-center randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 23: 9198-207
  39. Federico M, Luminari S, Iannitto E *et al.* (2009) ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 27: 805-11
  40. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R (1998) Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol* 16: 830-43
  41. Colonna P, Jais JP, Desablens B *et al.* (1996) Mediastinal tumor size and response to chemotherapy are the only prognostic factors in supradiaphragmatic Hodgkin's disease treated by ABVD plus radiotherapy: ten-year results of the Paris-Ouest-France 81/12 trial, including 262 patients. *J Clin Oncol* 14: 1928-35
  42. Andrieu JM, Jais JP, Colonna P *et al.* (1998) Ten-year results of a strategy combining three cycles of ABVD and high-dose extended irradiation for treating Hodgkin's disease at advanced stages. *Ann Oncol* 9: 195-203
  43. Godda JS, Tsang RW (2009) Involved field for limited stage Hodgkin lymphoma: balancing treatment efficacy against long-term toxicities. *Hematol Oncol* 27: 115-22
  44. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM (2005) Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 23: 4834-42
  45. Rehan FA, Brillant C, Schulz H *et al.* (2007) Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 110: abst 2320
  46. Canellos GP, Niedzwiecki D (2002) Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 336: 1417-18
  47. S en ecal D, Jais JP, Desablens B *et al.* (2008) Twenty-year disease and treatment mortality rates of patients with Hodgkin lymphoma of clinical stages IIIB and IV prospectively treated with 3-month anthracycline-based chemotherapy followed by extended high dose irradiation. *Cancer* 112: 845-55
  48. Institut National du cancer (2009) La situation du cancer en France en 2009. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) (acc ed e le 21/11/2009)
  49. Engert A, Pluetschow A, Eich HT *et al.* (2005) Combined Modality Treatment of Two or Four Cycles of ABVD Followed by Involved Field Radiotherapy in the Treatment of Patients with Early Stage Hodgkin's

- Lymphoma: Update Interim Analysis of the Randomised HD10 Study of the German Hodgkin Study Group (GHSG) Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 106: Abstract 2673
50. Anselmo AP, Cavalieri E, Enrici RM (1999) Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management. *Fetal Diagn Ther* 14: 102-5
  51. Connors JM (2008) Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematology* 2008: 334-9
  52. Lévy R, Colonna P, Tourani JM *et al.* (1995) Human immunodeficiency virus associated Hodgkin's disease: report of 45 cases from the French Registry of HIV-Associated Tumors. *Leuk Lymphoma* 16: 451-6
  53. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ *et al.* (2006) Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 108: 3786-91
  54. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P *et al.* (2007) Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Hematologica* 92: 191-8
  55. Sieniawski M, Reineke T, Josting A *et al.* (2008) Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 191: 796-801
  56. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M *et al.* (2008) Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma *Blood* 111: 101-8
  57. Behringer K, Breuer K, Reineke T (2005) Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23: 7555-64
  58. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L (2007) Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol* 25: 11-5
  59. Delwail V, Jais JP, Colonna P, Andrieu JM (2002) Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Brit J Haematol* 118: 189-94
  60. Ng AK, Bernardo MP, Weller E *et al.* (2002) Long-term survival and competing causes of death in patients with early stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 20: 2101-8
  61. Travis LB, Gospodarowicz M, Curis RE *et al.* (2002) Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 94: 182-92
  62. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT *et al.* (1993) Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA* 270: 1949-55
  63. Aviles A, Neri N, Nambo JM (2005) Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. *Leuk Lymphoma* 46: 1023-28

64. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P *et al.* (2007) Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin's disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 99: 206-14
65. Hull MC, Morris CG, Popine CJ *et al.* (2003) Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290: 2831-7
66. Gobbi PG, Zinzani PL, Brogna C *et al.* (2001) Comparison of prognostic models in patients with advanced Hodgkin disease. Promising results from integration of the best three systems. *Cancer* 91: 1467-1476
67. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L (2007) Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *Ann Hematol* 86: 897-903
68. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G *et al.* (1999) High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: Results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 17: 3101-9
69. Canellos GP (2007) Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: New Avenues? *Hematol Oncol Clin North Am* 21: 929-41
70. Morschhauser F, Brice P, Fermé C (2008) Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 26: 5980-7
71. Friedman S, Henry-Amar M, Cosset JM *et al.* (1991) Therapeutic implications and sites of relapse predicted by elevated posttherapy erythrocyte sedimentation rate in early stage Hodgkin disease. *Am J Hematol* 37: 253-7



## Épidémiologie

Le lymphome non hodgkinien (LNH) reste une des tumeurs fréquentes en Europe (10 à 15/100 000 habitants) dont l'incidence ne cesse d'augmenter chez les hommes aussi bien que chez les femmes. Les LNH sont cinq fois plus fréquents que le lymphome de Hodgkin. Certains facteurs comme le vieillissement de la population, la prévalence des infections HIV, l'augmentation des transplantations d'organes solides influencent l'incidence accrue des lymphomes mais de nombreuses causes restent encore inconnues. Les études de populations migrantes sont utiles pour analyser les arguments en faveur d'une étiologie génétique ou environnementale de la maladie. Le taux d'incidence est presque toujours comparable à celui de la population locale ce qui suggère donc plutôt l'influence environnementale. Les fermiers et les agriculteurs sont particulièrement sensibles aux lymphomes (exposition chronique aux pesticides et autres dérivés organophosphorés).

À côté de facteurs prédisposants bien connus comme les déficits immunitaires acquis ou congénitaux, l'exposition aux organophosphates ou aux radiations ionisantes, de nouvelles causes – essentiellement virales – liées aux lymphomes non hodgkiniens sont maintenant identifiées (tableau I). En effet, l'Epstein Barr virus (EBV) associé depuis longtemps au LNH de type Burkitt en Afrique est aussi impliqué dans la pathogenèse des désordres lymphoprolifératifs post-transplantation d'organes solides ou de moelle allogénique déplétée en cellules T. Il est démontré que, dans une première phase, l'EBV stimule la prolifération polyclonale des lymphocytes B suivie dans une deuxième phase de mutations spécifiques engendrant une prolifération monoclonale.

La relation VIH-lymphome est maintenant bien établie en Europe et aux États-Unis mais l'EBV pourrait être indirectement impliqué.

Le virus herpétique humain 8 (HHV-8), un virus à ADN récemment décrit dans le sarcome de Kaposi fut ensuite observé dans le liquide pleural d'un « lymphome des cavités ». Ce virus est aussi observé dans certaines maladies de Castelman multicentriques associées ou non à l'HIV. Le virus de l'hépatite C a été décrit en association avec certains lymphomes B mais ce virus n'étant pas directement oncogénique, son implication est plutôt liée à la stimulation antigénique chronique. Des infections bactériennes ont également été décrites en association avec des lymphomes : *Helicobacter pilori* et *Chlamydia psittaci* (maltome), *Borrelia burgdorferi* (lymphome cutané de la zone marginale).

Enfin, la nature « héréditaire » des lymphomes reste controversée mais une histoire familiale de lymphome augmente le risque de désordres lymphoprolifératifs, ce qui suggère néanmoins une implication génétique dans certains lymphomes.

## Classification (tableaux Ia et Ib)

### Tableau Ia – Classification WHO des lymphomes B.

#### B-Cell Neoplasms

- I. Precursor B-cell neoplasm: precursor B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
- II. Peripheral B-cell neoplasms
  1. B-cell chronic lymphocytic leukaemia/prolymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma
  2. Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
  3. Mantle cell lymphoma
  4. Follicle centre lymphoma, follicular  
Provisional cytologic grades: I (small-cell), II (mixed small- and large-cell), IIIA (large-cell, CD10+)
  5. Marginal zone B-cell lymphoma  
Extranodal (MALT type +/- monocytoid B cells)  
Nodal (+/- monocytoid B cells)  
Splenic marginal zone lymphoma (+/- villous lymphocytes)
  6. T-cell rich B-cell lymphomas
  7. Hairy cell leukaemia
  8. Plasmablastic lymphoma
  9. Diffuse large B-cell lymphoma + Follicular grade IIIB  
Subtype: primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma, primary cutaneous B-cell lymphoma (leg), CNS, ALK+
  10. Burkitt's lymphoma
  11. High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like

*Blood* 2009 (114): 937-951

*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC 2008.

**Tableau I b** – La classification WHO des lymphomes T.**T-cell and putative NK-cell neoplasms**

- I. Precursor T-cell neoplasm : precursor T-lymphoblastic lymphoma / leukemia
- II. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms
  1. T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia
  2. Large granular lymphocyte leukemia (LGL)
    - T-cell type - NK-cell type
  3. Mycosis fungoides / sezary syndrome
  4. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified
    - Provisional cytologic categories : medium sized cell, mixed medium and large cell, lymphoepithelioid cell
    - Hepatosplenic  $\gamma$  8 T-cell lymphoma
    - Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
  5. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD)
  6. Angiocentric lymphoma
  7. Intestinal T-cell lymphoma (+/- enteropathy associated)
  8. Adult T-cell lymphoma/leukemia (ATL/L)
  9. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30+, T- and null cell types

*Blood* 2009 (114): 937-951

*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC 2008*

La classification OMS a définitivement remplacé la « REAL classification » (*Revised European American Classification of Lymphoid neoplasms*), proposée par un groupe international d'experts en pathologie en 1994.

Cette classification OMS associant les caractéristiques morphologiques, cytogénétiques, l'immunophénotypage, et les aspects cliniques a permis d'identifier des nouvelles entités anatomo-cliniques auparavant sous-évaluées comme le lymphome anaplasique, le lymphome primaire médiastinal de type B. Elle a surtout permis de donner une liste de pathologies bien identifiées permettant une meilleure comparaison des essais thérapeutiques. Cette classification OMS qui inclut en outre les pathologies néoplasiques myéloïdes et hystiocytiques est devenue la référence pour les pathologistes et les cliniciens [1].

## Évaluation de l'extension du lymphome

L'arrivée de la TEP (tomographie à émission de positrons) et particulièrement de la TEP associée au scanner (tomographie axiale computerisée) a révolutionné le « staging » des lymphomes. Elle permet d'obtenir une information « fonctionnelle » des masses/ganglions détectés au scanner classique [2]. Plusieurs études cliniques ont confirmé la valeur pronostique d'une TEP négative après le traitement. À l'exception des lymphomes avec une faible activité proliférative (lymphome de la zone marginale, lymphomes cutanés type B et T), son impact dans la définition

de la rémission complète est déjà entériné dans les critères de Cheson [3]. Plusieurs protocoles cliniques en cours étudient la valeur pronostique d'une TEP négative après deux/quatre cures de traitement.

### Index pronostique international (IPI)

L'hétérogénéité observée en termes de survie au sein de chaque sous-groupe histologique a fait prendre conscience de l'importance de déterminer des facteurs pronostiques indépendants de l'histologie. Seize pays coopérateurs ont analysé les données de plus de 3 000 malades et identifié, après analyse multiparamétrique, cinq facteurs significatifs : l'âge, le stade, le *Performance Status* (PS), l'infiltration extranodale et le taux sérique de LDH. Ces facteurs et leur valeur pronostique en termes de réponse et de survie, après traitement à base d'anthracycline pour un lymphome agressif, sont résumés dans les tableaux IIa et IIb.

**Tableau IIa** – Lymphomes non hodgkiniens

#### Facteurs pronostiques définissant l'index pronostique international (IPI)

- LDH > N
- ECOG Performance status > 1
- Stades 3 – 4
- Infiltration extranodulaire > 1
- Age > 60 ans

*N Engl J Med* (1993) 329: 987-94

**Tableau IIb** – Réponse au traitement et survie des malades atteints de LNH agressif selon l'index pronostique international, à partir d'une série de 2 031 malades ayant servi à son établissement.

| Groupes pronostiques | Répartition facteurs pronostiques (%) | Survie des malades (%) | Taux de RC (%) | sans rechute à 5 ans (%) | Survie globale à 5 ans |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------------|------------------------|
| Faible               | 0-1                                   | 35                     | 87             | 70                       | 73                     |
| Interm-faible        | 2                                     | 27                     | 67             | 50                       | 51                     |
| Interm-élevé         | 3                                     | 22                     | 55             | 49                       | 43                     |
| Élevé                | 4-5                                   | 16                     | 44             | 40                       | 26                     |

Ils définissent quatre groupes pronostiques (faible, intermédiaire faible, intermédiaire élevé et risque élevé) [4].

L'intérêt de cet index pronostique international (IPI) – aussi adapté à l'âge (aa IPI) – s'est rapidement imposé dans la communauté médicale car il permet de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées et de comparer les essais thérapeutiques entre eux.

Cet index pronostique international (IPI) a été revu après l'arrivée sur le marché du rituximab (R-IPI) mais l'IPI reste le standard dans la pratique courante (ASH 2010).

Il existe toutefois d'autres facteurs pronostiques intéressants qui n'ont vraisemblablement pas pu être pris en compte dans l'IPI par manque de disponibilité des données. Il s'agit entre autres de l'index de prolifération tumorale (Ki-67), de l'absence d'expression des molécules du système d'histocompatibilité majeur (essentielles dans la reconnaissance par notre système immunitaire) ou de l'expression de mutations génétiques (BCL-2, P53, BCL-6...).

Cet index pronostique a aujourd'hui été adapté aux lymphomes folliculaires (FLIPI-2), révisé en 2009 (tableau IIIa) [5] et aux lymphomes du manteau (MIPI) (tableau IIIb) [6].

**Tableau IIIa** – Score FLIPI-2 pour les lymphomes folliculaires.

**Facteurs affectant la survie**

Âge > 60 ans  
 Stade Ann Arbor III-IV  
 Nombre de sites ganglionnaires > 6  
 Bêta 2 microglobuline > N  
 Hémoglobine < 12 g/dL

*Federico M et al J Clin Oncol (2009) 27: 4555*

**Tableau IIIb** – Mantle cell pronostic index (MIPI, Blood 2008).

| Points | Age     | ECOG/PS | LDH         | Leucocytes/microL |
|--------|---------|---------|-------------|-------------------|
| 0      | < 50    | 0 – 1   | < 0,67      | < 6 700           |
| 1      | 50 – 59 | -       | 0,67 – 0,99 | 6 700 - 9 999     |
| 2      | 60 – 69 | 2 – 4   | 1,0 – 1,49  | 10 000 – 14 999   |
| 3      | ≥ 70    | -       | ≥ 1,5       | ≥ 15 000          |

Chaque patient peut avoir un maximum de 11 points dérivés de chacun des 4 paramètres.  
 Les patients avec 0 – 3 points sont classifiés comme « faible risque », 4 – 5 points « risque intermédiaire » et ≥ 6 points « haut risque ».

## Traitement des lymphomes indolents

### Traitement des lymphomes folliculaires

Parmi les lymphomes indolents, le plus fréquent est le lymphome folliculaire (22 % des lymphomes non hodgkiniens).

Ce lymphome exprime les antigènes membranaires CD 10, CD 20, CD 79b, FMC7 et la translocation t (14-18).

Le traitement de première ligne des lymphomes folliculaires est déterminé principalement par les facteurs pronostiques (FLIPI) de la maladie, mais aussi par les plaintes du patient et le volume tumoral.

Les lymphomes folliculaires sont particulièrement sensibles à la radiothérapie et les stades limités (I ou II non bulky) sont généralement traités par radiothérapie avec 50 % (65 % pour les CS I et 25 % pour les CS II) de survie sans rechute à 10 ans [7]. Les études qui ont combiné chimiothérapie et radiothérapie à un stade limité augmentent parfois la survie sans rechute mais restent sans impact sur la survie globale. Lorsque le lymphome est au stade III ou IV, la survie médiane des lymphomes folliculaires asymptomatiques peut encore être supérieure à 10 ans. Il est important d'identifier ces malades dits « à faible risque » car on est en droit de proposer à ces patients une attitude de type « expectative armée » [8]. Certains patients présenteront des rémissions spontanées, d'autres resteront en observation durant plus de cinq ans en moyenne. Un traitement par rituximab est utilisé dans cette population à faible risque (tableau IV) mais sans bénéfice évident sur la survie globale.

**Tableau IV** – Principaux schémas de chimiothérapie administrés dans les lymphomes indolents.

|             |                       |      |                  |
|-------------|-----------------------|------|------------------|
| CPA         | 100 mg                | P.o. | continu X 6mois  |
| Rituximab   | 375 mg/m <sup>2</sup> | IV   | J1, J8, J15, J22 |
| CPA         | 400 mg/m <sup>2</sup> | P.o. | J1 à J5          |
| VCR         | 1,4 mg/m <sup>2</sup> | IV   | J1               |
| PDN         | 60 mg/m <sup>2</sup>  | P.o. | J1 à J5          |
| CPA         | 750 mg/m <sup>2</sup> | IV   | J1               |
| VCR         | 1,4 mg/m <sup>2</sup> | IV   | J1               |
| ADR         | 50 mg/m <sup>2</sup>  | IV   | J1               |
| PDN         | 60 mg/m <sup>2</sup>  | P.o. | J1 à J5          |
| Fludarabine | 25 mg/m <sup>2</sup>  | IV   | J1 à J5          |

Le patient dit « à haut risque » est mieux défini par les critères GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires) – stade II, signes B,  $\beta 2$  microglobulin > N, masse > 7 cm, 3 nodules > 3 cm, splénomégalie, compression, effusion – ou le FLIPI 2 (tableau IIIa).

Solal-Celigny *et al.* ont démontré le bénéfice de l'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) seul ou associé à une combinaison de chimiothérapies à base de doxorubicine pour les lymphomes folliculaires nécessitant la mise en route d'un traitement [9].

Cette étude randomisée a révélé pour la première fois un bénéfice en termes de réponse mais aussi de survie globale.

L'immunothérapie par le rituximab (anticorps monoclonal antiCD20) est généralement administrée à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine  $\times$  4, mais combinée à une polychimiothérapie de type CHOP, l'effet est encore plus spectaculaire : jusqu'à 100 % de réponses objectives [10].

Quatre études randomisées (tableau V) révèlent une supériorité du schéma combiné (R + chimio) en termes de rémission complète et de survie sans rechute [11-14]. Une méta-analyse comprenant ces quatre études confirme également un bénéfice en survie.

**Tableau V** – Études randomisées utilisant rituximab + chimiothérapie dans les lymphomes folliculaires.

| Références              | Pts dans chaque strate FLIPI, % faible, intermédiaire, élevé | Age médian (années) | Follow up (mois) | Survie sans progression médiane dans bras de contrôle (mois) | Survie sans progression dans bras expérimental (mois) (%) | Amélioration de la survie générale  |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Marcus <i>et al</i>     | 19/41/40                                                     | 52                  | 53               | 15 (CVP)                                                     | 50 (à 3 ans)                                              | Oui                                 |
| Hiddemann* <i>et al</i> | 14/41/45                                                     | 55                  | 18               | 31 (CHOP)                                                    | 80 (à 2 ans)                                              | Oui                                 |
| Herold† <i>et al</i>    | 7/37/56                                                      | 59                  | 47               | 29 (CHOP)                                                    | 71 (à 4 ans)                                              | Oui                                 |
| Salles‡ <i>et al.</i>   | 19/35/46                                                     | 61                  | 60               | 35 (CHVP+I)                                                  | 53 (à 5 ans)                                              | Oui chez les patients à haut risque |

CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone – R-CVP : rituximab + CVP – CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone – MCP : mitoxantrone, chlorambucil, et prednisone – CHVP+I : cyclophosphamide, doxorubicine, teniposide et prednisone + interféron

\*CHOP ou R-CHOP suivi par autogreffe ou interféron

†MCP and R-MCP avec consolidation par l'interféron

‡CHVP associé à l'interféron : 12 cycles dans le bras contrôle arm versus 6 cycle pour le rituximab

Le rôle du traitement de maintenance par rituximab a été démontré actuellement chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien folliculaire en deuxième rémission complète ou partielle. Récemment l'étude PRIMA du GELA (Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte) – pour les patients en première rémission après le rituximab en induction – vient de démontrer une amélioration en termes de survie sans progression à deux ans (données non publiées 2010).

Les traitements de rattrapage dans les lymphomes indolents comprennent les analogues des purines (fludarabine, 2CDA = cladribine) seuls ou combinés à d'autres chimiothérapie (FND = fludarabine, mitoxantrone, dexaméthasone, FC = fludarabine, cyclophosphamide) avec des réponses objectives qui varient de 30 à 90 % selon les études mais pas de bénéfice clair en survie globale.

Les nouvelles approches thérapeutiques s'intéressent à l'immunothérapie par anticorps monoclonaux chimériques ou murins couplés à un radio-isotope (RIT = Radio Immuno Thérapie).

L'anticorps monoclonal le plus utilisé est l'anti-CD20, un anticorps dirigé contre un antigène transmembranaire stable, exprimé à la surface de 90 % des lymphomes B (IDEC C2B8), couplé à l'Yttrium 90. Cette approche par RIT permet d'obtenir jusqu'à 80 % de réponse dont 50 % de réponse complète chez des patients prétraités [15]. Les résultats semblent d'autant meilleurs que des doses myéloablatives d'anticorps radiomarqués – suivies d'une réinfusion de cellules souches médullaires autologues – sont administrées aux patients [16]. Cette approche a également été utilisée en consolidation chez des patients en première rémission complète ou partielle. La survie sans progression est significativement améliorée (36 vs 13 mois) mais le bénéfice en termes de survie n'est pas démontré (FIT trial).

La bendamustine, un dérivé de la méchloréthamine, a été introduite dans le traitement des lymphomes indolents seul ou avec rituximab après rechute ou maladie réfractaire avec une réponse globale de 84 %, dont 29 % de réponses complètes et une survie sans progression de 9,7 mois [16]. Des études en cours testent l'association rituximab-bendamustine +/- bortézomib.

Toutefois, devant ce tableau de rechutes continues même après chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches, certains auteurs ont avancé l'autogreffe en première consolidation, mais sans amélioration de la survie globale. Le rôle de la purge *ex vivo* par antiCD20 n'est pas démontré (CUP trial) mais les patients en rémission complète, greffés avec une moelle PCR négative, ont une survie sans rechute prolongée [17]. Il est donc recommandé de greffer ces patients avec des cellules souches hématopoïétiques purgées *in vivo* après obtention d'une rémission complète moléculaire [18]. Pour les patients jeunes en rechute précoce, l'autogreffe ou la greffe allogénique restent une attitude raisonnable.

### Traitement des maltomes

Les lymphomes du MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) requièrent une attention particulière car ils sont souvent extranodaux avec une infiltration gastrique comme localisation la plus fréquente. Ils appartiennent au groupe des lymphomes de la zone marginale qui comprend aujourd'hui trois entités : les lymphomes de type MALT extranodaux ; les lymphomes nodaux de la zone marginale et les lymphomes spléniques villeux primitifs.

Ces lymphomes expriment les antigènes de surface CD 20, CD 22, CD 79b. Dans les lymphomes gastriques, l'*Helicobacter pylori* (HP) joue un rôle prépondérant par la stimulation antigénique chronique et l'inflammation chronique qui peut induire le développement d'un lymphome type MALToma d'abord polyclonal et ensuite monoclonal avec acquisition d'anomalies cytogénétiques [tris 3, t(11;18)].

Lorsque le lymphome est limité à la muqueuse, l'éradication de l'HP par des antibiotiques adéquats (tableau VI) permet d'induire une rémission complète du lymphome, mais à ce jour il est impossible de parler de guérison vu le manque de recul avec ces traitements. Des endoscopies-biopsies répétées sont indispensables pour suivre ces patients qui en cas de résistance ou de rechute peuvent être guéris par radiothérapie locorégionale (30 Gy en quatre semaines). Le rôle de la chirurgie reste controversé.

**Tableau VI** – Antibiotiques recommandés dans le traitement de l'*Helicobacter pilori*.

|                          |                                              |       |
|--------------------------|----------------------------------------------|-------|
| Oméprazole               | 20 mg × 2/ J<br>30 mg × 2/ J<br>40 mg × 2/ J | J1-J7 |
| +                        |                                              |       |
| Amoxicilline             | 1 000 mg × 2/J                               | J1-J7 |
| Clarithromycine          | 500 mg × 2/J                                 | J1-J7 |
| ou                       |                                              |       |
| Clarithromycine          | 250 mg × 2/J                                 | J1-J7 |
| Métronidazole            | 500 mg × 2/J                                 | J1-J7 |
| si pas de réponse        | pendant 2 semaines                           |       |
| IPP cf - dessus          |                                              |       |
| Bismuth subcitrate       | 4 × 525 mg /J                                |       |
| Doxycycline/Tétracycline | 4 × 500 mg /J                                |       |
| Métronidazole            | 4 × 250 mg /J                                |       |
| « rescue »               |                                              |       |
| IPP                      | pendant 10 jours                             |       |
| Lévofloxacine            | 250 × 2 mg/J                                 |       |
| Amoxicilline             | 1 000 mg × 2/J                               |       |

Pour les stades disséminés, il n'existe pas de recommandations claires. Les alkylants, l'immunothérapie par rituximab, une combinaison de ces deux approches ou des analogues de purines (fludarabine, cladribine) sont autant de possibilités thérapeutiques qui permettent un bon contrôle de la maladie. Un groupe international (l'IESLG) teste actuellement trois de ces approches prospectivement avec une amélioration de la survie sans progression pour les lymphomes extranodaux de la zone marginale en combinant le rituximab et le chlorambucil mais l'effet sur la survie globale nécessite un recul plus important (ASH 2010).

Concernant les « maltomes » à localisation non gastrique (orbite, thyroïde, glande salivaire, poumons, peau...), d'autres pathogènes doivent être recherchés (*Borrelia*, *Chlamydothyla psittaci*, *Campylobacter jejuni*, HCV...). La maladie est le plus souvent indolente mais les rechutes sont fréquentes. La radiothérapie, lorsqu'elle est permise, est une bonne alternative thérapeutique (25-35 Gy). Ces lymphomes sont aussi très sensibles à la RIT. Lorsqu'un germe est identifié, le traitement antibiotique s'impose dans un premier temps. En cas d'échec, les monochimiothérapies associées au rituximab restent le traitement de choix en première ligne [19].

La forme splénique du lymphome de la zone marginale touche souvent des femmes plus âgées. La splénectomie est le traitement de choix et permet de contrôler la maladie pendant plusieurs années. Les alkylants et la fludarabine sont également actifs. L'éradication des germes identifiés (HCV, *H. pilori*) doit rester une priorité.

La forme nodale du lymphome de la zone marginale est traitée si nécessaire par monochimiothérapie et/ou rituximab.

### Traitement des mycosis fongoïdes

Le mycosis fongoïde (MF) est le plus fréquent des lymphomes indolents à cellules T. Ces lymphomes expriment les antigènes de surface CD 3, CD 4, CD 7, CD 52. Le stade de la maladie est établi selon une classification propre aux lymphomes T cutanés qui tient compte de l'extension cutanée, du type de lésions cutanées, de la présence de ganglions ou d'autres organes envahis (tableau VII). Les MF étendus mais sans atteintes ganglionnaires sont généralement traités par PUVA thérapie associée ou non à l'interféron, radiothérapie localisée ou bain d'électron, photophérèse, topiques locaux de stéroïdes ou de moutarde azotée. Le méthotrexate à faible dose (25 mg/sem PO) et le bexarotène (4 × 75 mg/J PO) sont utilisés pour les stades IIB. Les atteintes ganglionnaires et/ou viscérales seront traitées par polychimiothérapie (CHOP-like) ou analogues de purines (fludarabine, 2CDA) mais les durées de réponse à ce stade sont d'environ douze mois. Plusieurs molécules très prometteuses sont actuellement en phase II-III dans le traitement des *Mycosis fungoides* : les inhibiteurs d'histone déacétylase (vorinostat, romidepsin), les anticorps monoclonaux chimériques ou humanisés anti-CD52 (alemtuzumab) ou anti-CD4 et le lenalidomide. Les chimiothérapies intensives suivies d'autogreffe et éventuellement d'allogreffe sont aujourd'hui réservées aux patients réfractaires, mais les premiers patients greffés suggèrent un potentiel curatif de l'allogreffe dans ces lymphomes T [20].

**Tableau VII** – Stadification des lymphomes cutanés à cellules T.

| Classification | Description                                             |
|----------------|---------------------------------------------------------|
| <b>T</b>       | T 1 Lésions, plaques ou papules < 10 % de la surface    |
|                | T2 Lésions, plaques ou papules > 10 % de la surface     |
|                | T3 Présence d'une ou plusieurs tumeurs cutanées         |
|                | T4 Érythrodermie                                        |
| <b>N</b>       | N0 Cliniquement normaux, non atteints histologiquement  |
|                | N1 Cliniquement anormaux, non atteints histologiquement |
|                | N2 Cliniquement normaux, atteints histologiquement      |
|                | N3 Cliniquement anormaux, atteints histologiquement     |
| <b>B</b>       | BO Absence de cellules atypiques circulantes            |
|                | B 1 Présence de cellules atypiques circulantes          |
| <b>M</b>       | MO Absence d'atteinte histologique                      |
|                | M1 Présence d'une atteinte histologique                 |

## Traitement des lymphomes agressifs

### Lymphomes diffus B à grandes cellules (DLBCL)

Ce type de lymphome est le plus fréquent des LNH (35 %). Il exprime le CD 20, CD 22, CD 79b, FMC7. Lorsque le lymphome est localisé (stade I ou II non bulky de Ann Arbor), le traitement recommandé est de 3 cures de ACVBP suivi d'une consolidation selon le schéma du GELA [21] ; en effet, une étude a démontré la supériorité de ce traitement comparé à 3 cures de CHOP suivies de radiothérapie avec 90 % (*versus* 81 %) de survie globale et 82 % (*versus* 74 %) de survie sans rechute à 5 ans. La radiothérapie seule ne dépasse pas 50 % de guérison ; elle n'est donc pas recommandée dans les stades localisés. Les localisations testiculaires, même si elles sont le plus souvent localisées, ont un pronostic plus sombre et un risque accru d'infiltration méningée. Ces patients doivent recevoir en outre une radiothérapie locorégionale et une prophylaxie méningée. Le rituximab a fait l'objet d'une étude randomisée dans ces lymphomes localisés (*the MINT trial*). Le bénéfice significatif de l'adjonction de rituximab en termes de survie globale en fait aussi une recommandation en première ligne [25] (tableau VIII).

Avant l'ère du rituximab [23], à peine 50 % des lymphomes agressifs étaient curables par chimiothérapie seule, à ce jour, avec dix années de suivi médian, l'étude de B. Coiffier *et al.* révèle toujours une supériorité significative du

**Tableau VIII** – Principaux protocoles de chimiothérapie de première intention des lymphomes à grandes cellules.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |               |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|----------|
| <b>1. R-CHOP</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                            |               |          |
| Rituximab                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 375 mg/m <sup>2</sup>      | IV            | J1       |
| Cyclophosphamide                                                                                                                                                                                                                                                                            | 750mg/m <sup>2</sup>       | IV            | J1       |
| Doxorubicine                                                                                                                                                                                                                                                                                | 50mg/m <sup>2</sup>        | IV            | J1       |
| Vincristine                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1,4mg/m <sup>2</sup>       | IV            | J1       |
| Prednisone                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 40mg/m <sup>2</sup>        | <i>per os</i> | J1-J5    |
| <b>2. R-ACVBP</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |               |          |
| Rituximab                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 375 mg/m <sup>2</sup>      | IV            | J1       |
| Doxorubicine/Adriamycine                                                                                                                                                                                                                                                                    | 75 mg/m <sup>2</sup>       | IV            | J1       |
| Cyclophosphamide                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1200 mg/m <sup>2</sup>     | IV            | J1       |
| Vindésine                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 mg/m <sup>2</sup>        | IV            | J1 et J5 |
| Bléomycine                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10 mg                      | IV            | J1 et J5 |
| Prednisone                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 60 mg/m <sup>2</sup>       | PO            | J1 et J5 |
| MTX                                                                                                                                                                                                                                                                                         | IT 12mg                    | IT            | J1       |
| 4 cycles avec intercycle de 2 semaines suivi de consolidation (IFO-VP16-MTX-ARA-C) (MTX 3 g/m <sup>2</sup> : semaines 10 et 12 ) et ( IFO 1,5 g/m <sup>2</sup> + VP16 : 300 mg/m <sup>2</sup> : semaines 14, 16, 18 et 20) et (ARA-C 100 mg/m <sup>2</sup> SC x 4 jours : semaines 21et 23) |                            |               |          |
| <b>3. EPOCH</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |               |          |
| Etoposide                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 50 mg/m <sup>2</sup>       | IVC           | J1 à J4  |
| Doxorubicine                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10 mg/m <sup>2</sup>       | IVC           | J1 à J4  |
| Vincristine                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,4 mg/m <sup>2</sup>      | IVC           | J1 à J4  |
| Prednisone                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 60 mg/m <sup>2</sup> /12 h | PO            | J1 à J5  |
| Cyclophosphamide                                                                                                                                                                                                                                                                            | 750 mg/m <sup>2</sup>      | IV            | J5       |

RCHOP-21 comparé au CHOP classique chez les patients âgés de plus de 60 ans [24]. Depuis la publication de cette étude, ces résultats ont été confirmés par d'autres groupes mais aussi chez des patients de moins de 60 ans.

Les études comparant RCHOP-21 et RCHOP-14 n'ont pas révélé de bénéfice chez les patients âgés mais bien chez les patients de moins de 70 ans [26].

Chez les jeunes avec un IPI-1, le protocole R-ACVBP s'est avéré supérieur au R-CHOP 21 × 8 (ASH 2010). Pour les patients avec IPI-0, aucune prophylaxie n'est recommandée. Quand le lymphome est plus avancé (IPI 2-3), le protocole R-ACVBP est supérieur au R-CHOP 21 (GELA LNH98-3B et LNH 03-3B). La prophylaxie avec 3 méthotrexates en IV pourrait être plus efficace que la prophylaxie intrathécale (ASH2010).

L'étude de GELA – dans laquelle 541 patients en RC après 4 cures d'induction sont randomisés entre consolidation par chimiothérapie ou autogreffe de cellules souches – est la première à démontrer un bénéfice en survie (65 *versus* 52 %) globale et en survie sans rechute (59 *versus* 39 %) [27] mais uniquement dans le groupe avec deux ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic selon l'IPI. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Santini *et al.*, mais toujours controversés.

Environ 50 % des patients en rechute répondront à une chimiothérapie de deuxième ligne (DHAP, ESHAP, ICE....) (tableau IX). L'étude PARMA a démontré que seuls les patients encore sensibles à la chimiothérapie de rattrapage (DHAP) doivent bénéficier d'une chimiothérapie intensive suivie d'une réinfusion de cellules souches (46 % de survie sans rechute à 5 ans dans le groupe transplanté

**Tableau IX** – Principaux schémas de « salvage therapy ».

|                      |                         |          |                                     |       |
|----------------------|-------------------------|----------|-------------------------------------|-------|
| <b>ICE</b>           |                         |          |                                     |       |
| Ifosfamide (+ Mesna) | 5 g/m <sup>2</sup>      | IVC      | J2                                  | AUC=5 |
| Carboplatine         | 800 mg                  | IV       | J2                                  |       |
| Etoposide            | 100 mg/m <sup>2</sup>   | IV       | J1 à J3                             |       |
| +/- Rituximab        | 375 mg/m <sup>2</sup>   | IV       | J-1                                 |       |
| <b>DHAP</b>          |                         |          |                                     |       |
| Cisplatine           | 100 mg/m <sup>2</sup>   | IVC      | J1                                  |       |
| AraC                 | 2 g/m <sup>2</sup> /12  | IV       | J2                                  |       |
| Dexaméthasone        | 40 mg                   | IV       | J1 à J4                             |       |
| +/- Rituximab        | 375 mg/m <sup>2</sup>   | IV       | J-1                                 |       |
| <b>ESHAP</b>         |                         |          |                                     |       |
| Etoposide            | 40 mg/m <sup>2</sup>    | IV (1 h) | J1 à J4                             |       |
| Méthylprednisolone   | 250-500 mg              | IV       | J1 à J5                             |       |
| Cytarabine           | 2 000 mg/m <sup>2</sup> | IV (2 h) | J5                                  |       |
| Cisplatine           | 25 mg/m <sup>2</sup>    | IVC      | J1 à J4                             |       |
| +/- Rituximab        | 375 mg/m <sup>2</sup>   | IV       | J-1                                 |       |
| <b>R-GIFOX</b>       |                         |          |                                     |       |
| Rituximab            | 375 mg/m <sup>2</sup>   | IV       | J1                                  |       |
| Gemcitabine          | 1000 mg/m <sup>2</sup>  | IV       | J2                                  |       |
| Ifosfamide (+ Mesna) | 5000 mg/m <sup>2</sup>  | IVC      | J3 ou sur 3 j (J3 à J5) si > 65 ans |       |
| Oxaliplatine         | 130 mg/m <sup>2</sup>   | IV       | J3                                  |       |
| <b>IGEV</b>          |                         |          |                                     |       |
| Ifosfamide (+ Mesna) | 2000 mg/m <sup>2</sup>  | IVC      | J1 à J4                             |       |
| Gemcitabine          | 800 mg/m <sup>2</sup>   | IV       | J1 et J4                            |       |
| Vinorelbine          | 20 mg/m <sup>2</sup>    | IV       | J1                                  |       |
| Prednisolone         | 100 mg/j                | po       | J1 à J4                             |       |

*versus* 12 % dans le groupe traité par DHAP) [28]. Ainsi, selon le consensus international, les patients en rechute « chimio-sensible » de moins de 65 ans devront être traités par autogreffe de cellules souches après obtention d'une deuxième rémission. Cette étude a aussi apporté des informations en termes de pronostic concernant une éventuelle rechute ; ainsi est-il démontré que l'IPI s'applique aussi aux patients en rechute et que ce sont surtout les patients avec un IPI bas qui bénéficieront à long terme de l'autogreffe. Un autre facteur pronostique indépendant de l'IPI s'ajoute chez ces patients en rechute, c'est la durée de la première rémission. Des études récentes ont comparé divers schémas de rattrapage, combiné ou non au rituximab. L'étude CORAL du GELA n'a pas démontré de différence significative entre le RICE et le R-DHAP [29].

### Lymphome du manteau

Les lymphomes du manteau (6 % des LNH) sont généralement reconnus comme une entité anatomo-clinique de mauvais pronostic dont la survie médiane est de trois à quatre ans. Il semble toutefois démontré actuellement qu'un sous-groupe de LNH du manteau (low Ki-67 < 30 %, CD 23+, Pox 11+) se comporte de manière beaucoup plus indolente [30]. Ce lymphome se caractérise par l'expression de l'antigène membranaire CD 5, CD 20, FMC7+, CD23- et la présence de l'oncogène cycline D1. Sur le plan clinique, ces lymphomes touchent plutôt une population plus âgée et infiltrent très souvent la moelle osseuse et le sang périphérique. L'extension extranodale est fréquente, l'atteinte gastrointestinale requiert une évaluation endoscopique avec biopsies multiples. Les cas ayant un score bas (MIPI < 5) bénéficieront d'une stratégie type *watch and wait*. Les résultats de la chimiothérapie à base de doxorubicine (CHOP-like) restent décevants à long terme. Les combinaisons à base de cisplatine ou de fludarabine améliorent le taux de rémissions complètes. Dreyling et d'autres ont démontré le bénéfice de l'autogreffe de cellules souches en première rémission [31-33]. Les résultats du groupe IWGMCL ont confirmé récemment la supériorité de huit cures CHOP/DHAP suivies d'une autogreffe (ASCT) *versus* CHOP+ASCT (ASH 2010). Les hautes doses de cytarabine semblent être le médicament essentiel dans le traitement du lymphome du manteau.

Le rôle de l'immunothérapie (interféron, anti-CD20) en maintenance fait toujours l'objet d'une étude internationale qui devrait nous aider à préciser les recommandations thérapeutiques. Ces lymphomes sont également sensibles à la radiothérapie et la RIT. L'effet GVL est également démontré dans ce sous-groupe (cf. plus loin).

Différents centres testent le bortézomib (réponses objectives 33 %) et la lenalidomide (43-53 %) pour traiter les rechutes. Le temsirolimus, un inhibiteur de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) montre une réponse globale de 38 % avec une réponse rapide entre 1 et 8 mois (médiane 1 mois) [34].

## Lymphomes lymphoblastiques et Burkitt

Différents lymphomes appartiennent au groupe des lymphomes de très haute malignité : les lymphomes lymphoblastiques T ou B, les lymphomes de Burkitt, les lymphomes de l'adulte associés à l'HTLV, et les lymphomes EBV+ post-transplantation (PTLD). Ces lymphomes ont un tropisme marqué pour le système nerveux central et sont souvent traités selon des protocoles plus intensifs avec prophylaxie du SNC.

Les lymphomes de Burkitt se caractérisent par la translocation du gène C-MYC sur le chromosome 8 et malgré trois présentations cliniques reconnues (endémique, sporadique et associée aux immunodépresseions), le traitement reste similaire.

Avant de débiter le traitement, il est important d'estimer la masse tumorale (LDH, PET/CT), l'infiltration médullaire (par biopsie osseuse) et l'infiltration du système nerveux central. Il faudra également tenir compte de l'association avec le VIH, les co-morbidités cardiaques, l'âge du patient avant de prendre une décision thérapeutique.

Les recommandations thérapeutiques ne sont pas encore clairement établies mais il existe un consensus pour utiliser des schémas intensifs courts (CODOX M/IVAC, Hyper CVAD) associés à du rituximab et une prophylaxie intrathécale (méthotrexate) éventuellement suivis d'une autogreffe de cellules souches dans les hauts risques de rechute. Les schémas les plus modernes permettent d'obtenir des rémissions complètes de l'ordre de 80 à 100 % et des survies globales de 50 % [35-36].

Les lymphomes associés au VIH sont traités par de hautes doses de chimiothérapie (EPOCH) avec rituximab si le traitement antiviral est efficace (CD 4 > 200/microL).

## Lymphomes agressifs chez les patients âgés

Plus de 50 % des patients porteurs de lymphomes non hodgkiniens ont 60 ans et plus alors qu'un âge supérieur à 60 ans est l'un des facteurs de l'IPI. On utilise l'IPI adapté (aaIPI) avec trois facteurs pronostiques : LDH, performance status et stade. Ces patients ont souvent des fonctions vitales (rénale, pulmonaire, cardiaque...) altérées ainsi qu'une réserve médullaire plus pauvre compromettant l'administration de doses optimales de chimiothérapie. Toutefois, si « l'évaluation gériatrique » du patient est satisfaisante, des traitements de type R-CHOP induisent le même taux de RC et de survie globale que chez des patients plus jeunes. L'addition de facteurs de croissance (G-CSF) est recommandée par les guidelines de l'ASCO et de l'EORTC pour réduire les neutropénies fébriles, mais aussi maintenir le rapport dose/intensité de la chimiothérapie. La radiothérapie n'est pas utile dans les stades localisés avec IPI = 0.

Dans l'étude Ricover 60, le RCHOP-14 s'est révélé supérieur au CHOP-14 en termes de survie globale et survie sans rechute [37], mais le RCHOP-14 n'est pas supérieur au RCHOP-21 (ASH2009). Pour les patients chez qui la fonction cardiaque ne permet plus les anthracyclines, des schémas combinant chlorambucil, étoposide, procarbazine et prednisone sont une alternative intéressante. Ils peuvent se donner sous une forme orale, ce qui est un autre avantage. Il n'est pas recom-

mandé de substituer la doxorubicine par la mitoxantrone sauf si les comorbidités cardiaques l'imposent. L'étoposide reste une alternative chez les patients avec une pathologie cardiaque.

### **Lymphomes du système nerveux central**

Les lymphomes du système nerveux central (SNC), indépendamment des lymphomes associés à l'HIV ou des PTLN, sont le plus souvent des lymphomes agressifs de type B. Il est indispensable d'utiliser des drogues qui passent la barrière hémato-méningée comme le méthotrexate ou la cytosine-arabine à hautes doses. L'approche de De Angelis *et al.* a ainsi permis d'améliorer la survie à 5 ans de 10 à 30 % [38]. Le rôle de la radiothérapie combinée est aujourd'hui controversée vu la neurotoxicité importante de ces traitements combinant méthotrexate et radiothérapie et l'absence d'affirmation du bénéfice de la radiothérapie. Le rôle du rituximab n'a pas été étudié dans les essais randomisés.

### **Lymphomes T périphériques**

Les lymphomes T périphériques représentent 15 % des lymphomes non hodgkiniens et restent des lymphomes particulièrement difficiles à maintenir en rémission complète à long terme [20]. Le rôle des anticorps monoclonaux (anti CD52) est toujours en cours d'évaluation mais seulement 50 % des LNH T périphériques expriment cet antigène. Vu l'absence de lignes directrices, on utilise le traitement standard ACVBP ou CHOP-14 suivi par une autogreffe, et éventuellement une allogreffe de cellules souches, qui pourrait induire des rémissions complètes de longue durée. De nouvelles drogues (HDAC inhib., FT inhib., IMiDs...) seront bientôt évaluées en combinaison avec la chimiothérapie.

---

### **Rôle de la greffe de cellules souches allogéniques**

La moitié des lymphomes agressifs étant guéris par chimiothérapie, l'allogreffe de cellules souches a toujours été réservée à des patients réfractaires ou en rechute. Comme pour l'autogreffe (étude PARMA), le statut de la maladie avant allogreffe influence significativement le pronostic. Quatre études randomisées ont comparé allogreffe et autogreffe (trois études prospectives). Seule une étude semble montrer un bénéfice en termes de survie sans rechute après allogreffe, mais ce bénéfice se perd en survie globale en raison des nombreuses complications fatales de l'allogreffe [40]. L'étude prospective de Ratanatharon *et al.* a mis en évidence l'effet « graft-versus-lymphoma » (GVL) avec une différence significative en termes de progression de la maladie après autogreffe (69 % versus 20 %) autant chez le patient chimiosensible (60 % versus 18 %) que chez les patients résistants (87 % versus 18 %). Toutefois, l'effet GVL serait surtout présent dans les lymphomes folliculaires et les lymphomes du manteau [41].

L'allogreffe est probablement le traitement qui offre le plus de perspectives curatives car, il existe, sans aucun doute, un effet « graft-*versus*-lymphoma » [42]. La mortalité directement liée à l'allogreffe classique peut dépasser 30 %. Toutefois, la politique thérapeutique déjà appliquée à la leucémie myéloïde chronique – à savoir ne pas attendre la résistance du lymphome pour envisager l'allogreffe – et les nouvelles modalités de greffes non myéloablatives vont permettre de réduire cette mortalité et vraisemblablement de guérir un plus grand nombre de malades.

## Références

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL *et al.* (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France : IARC 2008
2. Seam P, Juweid ME, Cheson BD (2007) The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 110: 3507
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME *et al.* (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J CO* 25: 579-86
4. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR *et al.* (1993) A predictive model for aggressive nonHodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329: 987-94
5. Federico M, Bellei M, Marcheselli L *et al.* (2009) Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 27: 4555
6. Hoster E, Dreyling M, Klapper W *et al.* (2008) A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 112: 2583
7. MacManus MP, Hoppe RT (1996) Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14: 1282-90
8. Horning SJ, Rosenberg SA (1984) The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 311: 1471-5
9. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N *et al.* (1993) Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 329: 1608-14
10. Czuczman MS, Grillo-Lopez AI, White CA *et al.* (1999) Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17 : 268-76
11. Marcus R *et al.* (2008) Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 26: 4579-86
12. Herold M, Haas A, Srock S. *et al.* (2007) Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 25: 1986-92

13. Hiddeman W, Kneba M, Dreyling M *et al.* (2005) Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106: 3725-32
14. Salles G, Mounier N, de Guibert S *et al.* (2008) Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 112: 4824-31
15. Morschhauser F, Brice P, Fermé C *et al.* (2008) Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *JCO* 26: 5980-7
16. Kahl B S, Bartlett NL, Leonard JP *et al.* (2010) Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study. *Cancer* 116: 106-14
17. Gribben JG (2007) How I treat indolent lymphoma. *Blood* 109: 4617-26
18. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L *et al.* (2000) Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 96: 864
19. Thieblemont C, Coiffier B (2007) Lymphoma in older patients. *JCO* 25: 1916
20. Vose JM (2008) Peripheral T cell non Hodgkin's Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 22: 997-1005
21. Reyes F, Lepage E, Ganem G *et al.* (2005) ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 352: 1197
22. Armitage JO (2007) How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 110: 29
23. Fisher R., Gaynor E., Dahlberg S *et al.* (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328: 1002
24. Coiffier B, Feugier P, Mounier N *et al.* (2010) Long term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor risk patients. *Blood* 116 : 2040-45
25. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A *et al.* (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large – B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mabthera International Trial Group. *Lancet Oncol* 7: 379
26. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M *et al.* (2004) Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 104: 626

27. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C *et al.* (1997) Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol* 15: 1131-7
28. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A *et al.* (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333: 1540-5
29. Gisselbrecht C (2008) Use of Rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. *Br J Haematol* 143: 607-21
30. Determan O, Hoster E, Ott G *et al.* (2008) Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 111: 2385-7
31. Lenz G, Dreyling M, Hoster E *et al.* (2005) Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 23: 1984-92
32. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A *et al.* (2008) Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 112: 2687
33. Murali S, Winton E, Walker EK *et al.* (2008) Long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 42: 529-34
34. Witzig TE, Geyer S, Ghobrial I *et al.* (2005) Phase II Trial of Single-Agent Temozolomide (CC-779) for Relapsed Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 23: 5347-56
35. Mead GM, Barrans SL, Qian W *et al.* (2008) A prospective clinicopathological study of dose modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood* 112: 2248
36. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD *et al.* (2006) Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 133: 634
37. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M *et al.* (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B+ cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 9: 105
38. De Angelis LM (1995) Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 9: 63-78
39. Corradini P, Tarella C, Zallio F *et al.* (2006) Long-term follow up of patients with peripheral T cell lymphomas treated up-front with high dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 20: 1533

40. Ratanatharon V, Uberti J, Karanes C *et al.* (1994) Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 84: 1050-5
41. Van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA *et al.* (1998) Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 92: 1832-183
42. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A *et al.* (2009) Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 27: 426-32



## Diagnostic et traitement

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie lymphoproliférative chronique individualisée en 1958 [1]. Cette maladie est développée à partir d'un clone de lymphocytes B activé. Elle représente environ 4 % de l'ensemble des leucémies. Elle survient, le plus souvent, chez des hommes (ratio hommes/femmes = 4/1), d'âge moyen, le pic de fréquence se situant entre 40 et 60 ans. La maladie peut être reconnue devant une asthénie ou des épisodes infectieux à répétition qui font pratiquer une numération formule sanguine. C'est, d'autre part, de plus en plus souvent, l'analyse d'une numération systématique qui permet de reconnaître la population lymphocytaire anormale. Le diagnostic est donc évoqué sur la numération qui montre une leuconéutropénie (polynucléaires  $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ), la présence de lymphocytes anormaux et une monocytopenie caractéristique de la maladie car elle ne se rencontre pas dans d'autres syndromes lymphoprolifératifs. Il s'y associe de façon variable une anémie et une thrombopénie mais leur présence n'est pas constante d'autant plus que la maladie est reconnue à un stade précoce. L'examen cytologique des lymphocytes sanguins permet de reconnaître les tricholeucocytes [2, 3]. À noter que les appareils à formule automatique ne reconnaissent pas les tricholeucocytes et les classent souvent dans les monocytes. Les tricholeucocytes sont des lymphocytes de taille plus grande que les petits lymphocytes normaux. Ils possèdent un noyau arrondi ou ovalaire, une chromatine fine et un nucléole. Le cytoplasme est caractéristique avec un aspect chevelu qui a donné le nom à la maladie. L'étude histochimique montre une positivité pour la coloration des phosphatases acides tartrate résistante. Le plus souvent, l'aspiration médullaire est pauvre voire déserte car il existe une fibrose médullaire qui gêne l'aspiration et le diagnostic nécessite le plus souvent d'être confirmé par une biopsie médullaire. La biopsie médullaire montre, en règle générale, une infiltration importante par les tricholeucocytes avec une diminution des lignées myéloïdes normales. L'infiltration est diffuse ou focale paratrabéculaire. Une fibrose réticulinique d'intensité variable est un signe de la maladie. Les formes plus rares, sur le plan hématologique, sont les formes hyperleucocytaires ou, au lieu de la leucopénie, on observe une hyperleucocytose avec un nombre élevé de tricholeucocytes circulants. Il existe, d'autre part, des formes particulières médullaires où, au lieu d'une infiltration dense par les tricholeucocytes, on observe une hypoplasie médullaire avec une augmentation des cellules graisseuses et une infiltration plus réduite par les tricholeucocytes.

L'étude immunophénotypique des tricholeucocytes montre un phénotype de cellules B matures avec une positivité pour les anticorps reconnaissant les cellules B, CD19+, CD20+, CD22+, CD103+ et une positivité pour les anticorps CD11C et CD25, le CD25 étant le récepteur de l'interleukine 2 [4]. En revanche, ces cellules, à la différence de ce qui est observé dans d'autres hémopathies lymphoïdes B, sont CD5- et CD23-. Un immunomarquage utile dans le diagnostic et surtout le suivi de l'évolution après traitement, réalisable sur biopsie médullaire incluse en paraffine, est le marquage par l'anticorps monoclonal DBA44 qui marque très bien les tricholeucocytes médullaires [5]. L'immunomarquage par DBA44 permet par exemple de quantifier la maladie résiduelle sur biopsie médullaire après traitement. Sur le plan cytogénétique, il existe peu d'études en raison du faible nombre de cellules facilement accessibles dans le sang ou bien par aspiration médullaire et aucune anomalie cytogénétique récurrente n'a été décrite dans cette maladie. Le diagnostic différentiel concerne les autres hémopathies lymphoïdes, en particulier la leucémie prolymphocytaire, le lymphome splénique à lymphocytes villeux et la leucémie à tricholeucocytes variante. La leucémie prolymphocytaire B est une hémopathie rare. Le plus souvent, il existe au contraire de la leucémie à tricholeucocytes une hyperleucocytose importante, une évolution clinique sévère et un aspect morphologique très différent des cellules. Le lymphome splénique à lymphocytes villeux peut être confondu sur le plan morphologique mais l'immunophénotype est CD103- et CD25- [6]. La forme variante des leucémies à tricholeucocytes est caractérisée par une hyperleucocytose et l'absence de monocytopénie. Les cellules sont négatives pour l'anticorps CD25 [7].

Cliniquement, les signes et symptômes principaux sont l'asthénie et les infections. Les infections sont liées au déficit immunitaire entraîné par la neutropénie et la monocytopénie. Les infections les plus fréquentes sont respiratoires et peuvent être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire. Le signe principal à l'examen physique est la splénomégalie qui peut parfois être importante et, dans ces cas, être responsable, au moins pour une grande part, de l'anémie et la thrombopénie par hémodilution. L'infiltration splénique se fait au niveau de la pulpe rouge. Habituellement il n'existe pas d'adénopathies. Il existe cependant certaines formes rares avec adénopathies rétro-péritonéales [7]. Ces formes se voient surtout tardivement dans l'évolution de la maladie. Il existe peu souvent une hépatomégalie. En histologie cependant, on note une infiltration hépatique par les tricholeucocytes au niveau des espaces portes. Il faut noter qu'il existe, à la fois au niveau de la rate et du foie, des dilatations des sinusoides avec parfois des aspects de péliose et des risques hémorragiques après traumatisme ou ponction de ces organes.

L'évolution spontanée de la maladie est liée à une aggravation de la neutropénie et du déficit immunitaire entraînant des infections qui, autrefois, représentaient les principales causes de décès de la maladie.

Le traitement des leucémies à tricholeucocytes a radicalement évolué depuis 1984. Avant 1984, le seul traitement efficace était la splénectomie [9]. Celle-ci permettait, dans 70 % des cas, d'obtenir une correction au moins partielle de l'anémie et de la thrombopénie. Elle avait, en général, peu d'action sur la neutropénie et bien sûr ne diminuait pas l'infiltration médullaire. Plusieurs types de chimiothérapie avaient été préconisés : traitement par chloraminophène, par polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone), corticothérapie mais ces traitements étaient en règle générale peu

efficaces et même susceptibles d'aggraver le pronostic de la maladie en accentuant le déficit immunitaire. Le taux de survie médian était d'environ cinq ans après le diagnostic.

### Traitement par interféron alpha

À partir de 1984, a été mise en évidence l'efficacité majeure du traitement par interféron alpha dans cette maladie. Le mécanisme précis d'action de l'interféron alpha n'est pas parfaitement élucidé [10]. L'interféron alpha est utilisé à la dose de 2 à 3 millions d'unités par m<sup>2</sup> à raison de trois injections par semaine et la première période de traitement est en général d'un an [11, 12]. La normalisation de la numération ainsi que la régression de la splénomégalie sont obtenues au bout de trois à cinq mois de traitement. Le taux de réponse est supérieur à 90 %. L'absence de réponse peut être liée, rarement maintenant, à un traitement débuté trop tard dans l'évolution de la maladie alors que le patient présente des complications infectieuses importantes ou bien surtout à un problème diagnostique, l'interféron alpha étant inefficace dans les autres hémopathies lymphoïdes chroniques B ou bien dans les rares formes de leucémie à tricholeucocytes variante. La qualité des réponses varie d'un sujet à l'autre et ne peut pas être prévue au début du traitement. Les réponses complètes, c'est-à-dire définies par la normalisation de l'hémogramme et l'absence de tricholeucocytes sur la biopsie médullaire, sont observées chez environ 10 % des patients. Les réponses partielles caractérisées par une normalisation de l'hémogramme et une diminution d'au moins 50 % de l'infiltration médullaire par les tricholeucocytes sont observées chez à peu près 70 % des patients, les 10 à 15 % de patients restants présentant une réponse mineure, c'est-à-dire une normalisation incomplète de l'hémogramme avec persistance de tricholeucocytes au niveau médullaire. Ces réponses permettent cependant le plus souvent aux patients de mener une vie tout à fait normale et les mettent à l'abri des risques infectieux. À l'arrêt de l'interféron, dans un délai de 12 à 18 mois, survient habituellement une rechute chez la majorité de patients qui se traduit par une réapparition des cytopénies ou des tricholeucocytes circulants. La reprise du traitement par interféron entraîne à nouveau une réponse. Deux études du devenir à long terme de patients traités par IFN-alpha ont montré des survies à six ans autour de 80 % [13, 14]. Certains ont préféré maintenir des traitements d'entretien avec de faibles doses en injection hebdomadaire pour maintenir la réponse initiale [15]. Au début du traitement par interféron alpha, se produit un syndrome pseudogrippal avec fièvre, myalgies, arthralgies et céphalées. Habituellement, ces signes régressent au fur et à mesure de la poursuite du traitement. Des effets secondaires chroniques peuvent persister pendant tout le traitement à type d'asthénie physique, psychique et intellectuelle, de syndrome dépressif, de baisse de la libido ou de myalgies. D'autre part, sont parfois observées, plus rarement, des alopecies, des neuropathies périphériques ou des dysthyroïdies.

### Les traitements par les analogues des purines inhibant ou résistant à l'adénosine désaminase

Ces traitements sont la 2'-désoxycoformycine (DCF) et la 2-chlorodésoxyadénosine (2-CdA). Les traitements par ces nouveaux analogues des purines ont débuté surtout à partir des années 1990. Il existe en clinique humaine un déficit immunitaire congénital lié à l'absence d'une enzyme intracellulaire : l'adénosine désaminase [16]. Ce déficit immunitaire est caractérisé par une lymphopénie très importante. L'adénosine désaminase est une enzyme qui permet la dégradation des nucléosides (nucléoside = association d'une base purique ou pyrimidique et d'un sucre). En l'absence de cette enzyme, les nucléosides s'accumulent dans la cellule, sont phosphorylés par les kinases en nucléotides. Inversement, les nucléotides peuvent être déphosphorylés par les nucléotidases. L'accumulation des nucléotides est toxique pour la cellule. L'inhibition de l'adénosine désaminase est particulièrement toxique au niveau des lymphocytes où il existe un ratio élevé de kinases/nucléotidases. La 2CDA est un nucléoside purique où l'ajout d'un chlore entraîne une résistance à l'adénosine désaminase. De ce fait, la 2CDA est transformée dans la cellule en 2CDA-TP toxique pour la cellule. La DCF est également un analogue des purines qui se lie fortement de façon prolongée à l'adénosine désaminase et inhibe son action. De ce fait, il y a accumulation de désoxy-ATP toxique pour la cellule. Ces deux médicaments sont donc les analogues des purines pour le premier résistant à l'action de l'adénosine désaminase et pour le deuxième inhibant l'action de l'adénosine désaminase mais entraînant au bout du compte le même effet toxique par le même mécanisme [17].

#### Résultats obtenus avec la DCF

Les doses utilisées ont été variables : 4 mg/m<sup>2</sup> en injection intraveineuse une fois par semaine ou tous les 15 jours. La durée nécessaire du traitement est difficile à établir : une amélioration hématologique est observée après deux injections et le délai médian pour obtenir la réponse optimale se situe entre le 4<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois. L'autorisation de mise sur le marché accordée en France pour la DCF propose une injection de 4 mg/m<sup>2</sup> tous les 15 jours avec bilan au 4<sup>e</sup> mois. Les réponses obtenues avec la DCF ont varié suivant les études et suivant la sévérité des critères retenus pour évaluer la réponse. Le taux de réponses est, comme avec l'interféron alpha, autour de 90 à 95 % [18]. Le taux de réponses complètes est en moyenne autour de 70 % et le taux de réponses partielles autour de 25 %. La toxicité immédiate de la DCF est une aggravation transitoire de la neutropénie avec risque d'infection bactérienne à ce moment. Le risque paraît être réduit par l'espacement des injections tous les 15 jours. Il existe également une toxicité digestive mais très modérée, parfois des réactions cutanées allergiques et très rarement une neurotoxicité. L'étude de Catovski montre, chez 140 patients, un taux de rémission persistante de 84 % après quatre ans [19]. La survie chez ces malades est égale à 97 % à cinq ans. L'étude initiale de Bouroncle montre une survie de 23 patients sur 24 après sept ans [20]. Cependant, 11 de ces patients ont rechuté, le délai moyen de rechute étant de trois ans. Sept patients ont été traités à nouveau et ont répondu. Une étude randomisée a comparé l'efficacité de la DCF et de l'interféron alpha 2a chez 318 patients non antérieurement traités et a montré un taux de réponses

complètes de 79 % avec la DCF *versus* 38 % avec l'IFN ( $p < .0001$ ) et une durée de survie sans rechute significativement plus élevée avec la DCF. En revanche, il n'y a pas de différence en termes de survie globale entre les deux bras dans cette étude [21].

### **Traitement par la 2-chlorodésoxyadénosine (2-CdA)**

La 2-chlorodésoxyadénosine a été utilisée initialement en perfusion intraveineuse continue à la dose de 0,1 mg/kg/jour pendant sept jours [22, 23]. Par la suite, il a été montré que des doses discontinues de 0,12 mg/kg/jour en perfusion intraveineuse discontinue de deux heures cinq jours de suite (donc praticables en hospitalisation de jour) étaient aussi efficaces [24].

Récemment, une formule permettant l'administration sous-cutanée de cladribine a reçu une AMM. Le traitement s'administre à la dose de 0,14 mg/m<sup>2</sup> par jour en sous-cutané pendant cinq jours. Cette formulation permet de traiter les patients complètement en externe. L'efficacité et les effets secondaires, en particulier hématologiques, sont comparables à ceux de la cladribine en intraveineux [25]. Une surveillance rigoureuse du patient est nécessaire pendant le premier mois après le traitement en raison de l'aggravation de la neutropénie observée initialement.

Quel que soit le mode d'administration, les taux de réponses après une cure sont très élevés avec un taux de réponse global de 95 %, dont environ 70 % de réponses complètes évaluées au 6<sup>e</sup> mois sur la biopsie médullaire. Les effets secondaires immédiats sont essentiellement une neutropénie qui se résout deux semaines après le début du traitement. Pendant cette période, il existe un risque d'infections bactériennes. La normalisation de la numération est obtenue en moyenne au bout de 4 à 6 semaines. Les effets secondaires immédiats pendant la perfusion sont minimes exceptés une fièvre qui survient souvent à partir du 5<sup>e</sup> jour et qui serait liée soit à la lyse des tricholeucocytes avec relargage de cytokines soit à une réaction allergique. En effet, les réactions allergiques cutanées ont également été décrites. Les réponses sont de durée prolongée [26-29]. Les études publiées montrent un taux de RC persistantes de 70 à 80 % à trois ans et les rechutes restent sensibles à l'action de la 2'chlorodésoxyadénosine.

Si la toxicité immédiate de la DCF et de la 2CdA est faible, en revanche ces deux produits entraînent une lymphocytotoxicité majeure et de longue durée. La lymphopénie est immédiate après traitement, plus profonde et de durée plus importante pour les CD4. Des taux de CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> peuvent être observés. La récupération s'effectue parfois après trois ans. Le risque clinique n'est pas parallèle à la lymphopénie CD4 dans cette maladie. Cependant un risque de zona et quelques cas de pneumocystose ont été décrits [30]. Le risque retardé théorique lié à l'utilisation de 2'-désoxycoformycine et de 2-chlorodésoxyadénosine serait l'augmentation possible de néoplasie secondaire chez ces patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur. Dès avant l'ère de l'interféron, il avait été décrit une augmentation de la fréquence des néoplasies chez les patients ayant une leucémie à tricholeucocytes par rapport à des sujets témoins. Après traitement par interféron alpha, une seule équipe a montré une incidence élevée de néoplasie secondaire, ceci n'ayant pas été retrouvé dans d'autres séries. Après traitement par

les analogues des purines, il est trop tôt actuellement pour dire s'il existera un risque augmenté de néoplasie secondaire mais la surveillance prolongée des patients ayant été traités par les nouveaux analogues des purines est nécessaire [31, 32].

Malgré le taux de réponse complète observé après traitement par les analogues des purines, les études en immuno-histochimie ont montré qu'il existait la persistance d'une maladie résiduelle médullaire et un risque de rechute, ce risque étant corrélé au taux de tricholeucocytes résiduels médullaires [33, 34].

### **Traitement par anticorps monoclonaux**

La persistance d'une maladie résiduelle après traitement par les nouveaux analogues des purines et l'existence de marqueurs B fortement exprimés à la membrane des tricholeucocytes ont conduit à traiter certains patients avec des anticorps monoclonaux. Les tricholeucocytes ont une expression forte de l'antigène CD22 sur leur membrane. Un anticorps monoclonal anti-CD22 couplé à la toxine de *Pseudomonas*, le BL22 a été utilisé chez 36 patients ayant une rechute précoce inférieure à 1 an (N = 26) ou après 1 à 4 ans (N = 9) ou non répondeur (N = 1) après 2CdA. Après un cycle de traitement (3 perfusions de BL22), 50 % des patients ont répondu. Après poursuite de traitement chez les répondeurs au premier cycle le taux de RC est de 47 % et le taux de réponse partielle est égal à 25 % [35].

L'antigène CD20 est également fortement exprimé sur la membrane des tricholeucocytes (expression cinq fois plus importante que sur les cellules de la leucémie lymphoïde chronique). Deux études ont traité par rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes et en rechute après traitement par la 2CdA. Les résultats sont discordants : la première étude a montré un taux de réponse de 80 % dont 55 % de RC en utilisant huit perfusions hebdomadaires de rituximab et la deuxième étude un taux de réponse de 26 % dont 13 % de RC en utilisant quatre perfusions hebdomadaires [36, 37]. Une autre étude a montré la disparition de la maladie résiduelle après utilisation du rituximab comme traitement complémentaire après traitement par la 2 CdA [38].

---

### **Stratégie thérapeutique actuelle au cours des leucémies à tricholeucocytes**

L'évolution des possibilités thérapeutiques au cours des leucémies à tricholeucocytes est originale. En effet, il n'existait aucun traitement efficace avant 1984 à l'exception de la splénectomie. Actuellement, le problème devient plutôt de savoir quelle est la thérapeutique efficace à choisir [39]. Il faut souligner que certains patients porteurs d'une leucémie à tricholeucocytes, non symptomatiques et présentant une baisse modérée des neutrophiles en particulier, peuvent ne pas recevoir de traitement à condition d'être surveillés régulièrement sur le plan clinique et hématologique. La décision de traiter est liée à l'existence des symptômes en particulier à l'existence d'infection et d'autre part au taux des neutrophiles et on admet qu'en dessous de 1 000 polynucléaires neutrophiles par mm<sup>3</sup>, l'abstention thérapeutique devient difficile. Une fois la thérapeutique décidée, la splénectomie n'est plus régulièrement indiquée excepté dans les cas très rares où le patient se présente d'emblée avec une très grosse splénomégalie et une pancytopenie pro-

fonde. Dans ces cas, la splénectomie peut avoir éventuellement une indication. Reste le choix de la thérapeutique initiale entre interféron alpha d'une part et analogues des purines. Ces deux types de traitement entraînent un taux de réponse très élevé supérieur à 90 %. En termes de survie globale, il n'a pas été montré de différence d'efficacité entre ces deux types de traitement. En revanche, la qualité des rémissions est meilleure avec les analogues des purines (taux de réponses complètes plus élevé). D'autre part, la durée du traitement est beaucoup plus courte avec les analogues des purines, alors que le traitement par interféron alpha nécessite des injections sous-cutanées pendant un an. Au niveau des effets secondaires, les traitements par interféron alpha entraînent souvent une asthénie chronique qui est supportée par le patient en raison de la bonne activité hématologique du traitement mais qui oblige à interrompre le traitement dans au moins 20 % des cas. En faveur du traitement par les nouveaux analogues des purines plaident la durée courte du traitement surtout avec la 2CdA, le taux élevé de réponses complètes avec l'absence de nécessité d'un traitement d'entretien, la durée des rémissions. Restent, en défaveur des analogues des purines, le risque initial d'infection liée à la période de neutropénie transitoire du début du traitement et les risques liés à la lymphopénie. À l'heure actuelle, la majorité des équipes privilégie cependant un traitement initial par analogues des purines ; en cas d'échec des analogues des purines, un traitement par rituximab est recommandé et en cas d'échec un traitement par interféron alpha.

---

## Conclusion

En moins de cinquante ans, plusieurs événements majeurs ont concerné la leucémie à tricholeucocytes : tout d'abord son identification au sein des hémopathies lymphoïdes chroniques B, puis la découverte successive de deux types de traitements différents mais également efficaces qui ont bouleversé le pronostic de cette maladie autrefois mortelle du fait des infections.

## Références

1. Bouroncle BA (1979) Leukemic reticuloendotheliosis (hairy cell leukemia). *Blood* 53: 412-36
2. Flandrin G, Sigaux F, Sebahoun G, Bouffette P (1984) Hairy cell leukemia: clinical presentation and follow-up of 211 patients. *Semin Oncol* 11: 458-71
3. Pettitt AR, Zuzel M, Cawley JC (1999) Hairy-cell leukaemia: biology and management. *Br J Haematol* 106: 2-8
4. DiGiuseppe JA, Borowitz MJ (1998) Clinical utility of flow cytometry in the chronic lymphoid leukemias. *Semin Oncol* 25: 6-10
5. Hounie H, Chittal SM, al Saati T *et al.* (1992) Hairy cell leukemia. Diagnosis of bone marrow involvement in paraffin-embedded sections with monoclonal antibody DBA 44. *Am J Clin Pathol* 98: 26

6. Sainati L, Matutes E, Mulligan S *et al.* (1990) A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha-interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients. *Blood* 76: 157-62
7. Catovsky D, Matutes E (1999) Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes/splenic marginal-zone lymphoma. *Semin Hematol* 36: 148-54
8. Mercieca J, Matutes E, Moskovic E *et al.* (1992) Massive abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukaemia: a report of 12 cases. *Br J Haematol* 82: 547-54
9. Baccarani U, Terrosu G, Donini A *et al.* (1999) Splenectomy in hematology. Current practice and new perspectives. *Haematologica* 84: 431-6
10. Pfeffer LM, Dinarello CA, Herberman RB *et al.* (1998) Biological properties of recombinant alpha-interferons: 40th anniversary of the discovery of interferons. *Cancer Res* 58: 2489-99
11. Quesada JR, Hersh EM, Manning J *et al.* (1986) Treatment of hairy cell leukemia with recombinant alpha-interferon. *Blood* 68: 493-7
12. Flandrin G, Sigaux F, Castaigne S *et al.* (1986) Treatment of hairy cell leukemia with recombinant alpha interferon: I. Quantitative study of bone marrow changes during the first months of treatment. *Blood* 67: 817-20
13. Rai KR, Davey F, Peterson B *et al.* (1995) Recombinant alpha 2-b interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia: long term follow-up results of study by Cancer and Leukemia Group B. *Leukemia* 9: 1116-20
14. Golomb HM, Fefer A, Golde H *et al.* (1991) Survival experience of 195 patients with hairy cell leukemia treated in a multi-institutional study with interferon alpha-2b. *Leuk Lymph* 4: 99-102
15. Smith JW, Longo DL, Urba WJ *et al.* (1991) Prolonged, continuous treatment of hairy cell leukemia patients with recombinant interferon alpha-2a. *Blood* 78: 1664-71
16. Carson D, Kaye J, Seegmiller JE (1977) Lymphospecific toxicity in adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. Possible role of nucleoside kinase(s). *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 5677-81
17. Saven A, Piro L (1994) Newer purine analogues for the treatment of hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 330: 691-7
18. Spiers AS, Moore D, Cassileth PA *et al.* (1987) Remissions in hairy-cell leukemia with pentostatin (2'-deoxycoformycin). *N Engl J Med* 316: 825-30
19. Catovsky D, Matutes E, Talavera G *et al.* (1994) Long-term results with 2'-deoxycoformycin in hairy cell leukaemia. *Leuk lymphoma* 14: 109-113 (suppl 1)
20. Kraut EH, Grever MR, Bouroncle BA (1994) Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2'-deoxycoformycin. *Blood* 84: 4061
21. Grever M, Kopecky K, Foucar MK *et al.* (1995) Randomized comparison of pentostatin versus interferon alpha-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. *J Clin Oncol* 13: 974-82
22. Beutler E, Piro LD, Saven A *et al.* (1991) 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): a potent chemotherapeutic and immunosuppressive nucleoside. *Leukemia Lymphoma* 5: 1-8

23. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E (1990) Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med* 322: 1117-21
24. Robak T, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E *et al.* (1996) 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 22: 107-11
25. von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A *et al.* (2002) Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 13: 1641-9
26. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA *et al.* (1998) Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine *via* the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol* 16: 3007-15
27. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD (1998) Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 92: 1918-26
28. Bastie JN, Cazals-Hatem D, Daniel MT *et al.* (1999) Five years follow-up after 2-chloro deoxyadenosine treatment in thirty patients with hairy cell leukemia: evaluation of minimal residual disease and CD4+ lymphocytopenia after treatment. *Leuk Lymphoma* 35: 555-65
29. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL *et al.* (1999) Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol* 106: 515-9
30. Cheson BD (1995) Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 13: 2431-48
31. Au WY, Klasa RJ, Gallagher R *et al.* (1998) Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in British Columbia: a 20-year experience. *Blood* 92: 1160-4
32. Cheson BD (1999) Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. *J Clin Oncol* 17: 2454-60
33. Ellison DJ, Sharpe RW, Robbins BA *et al.* (1994) Immunomorphologic analysis of bone marrow biopsies after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Blood* 84: 4310-5
34. Mhaweck-Fauceglia P, Oberholzer M, Aschenafi S *et al.* (2006) Potential predictive patterns of minimal residual disease detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsy specimens during a long-term follow up in patients treated with cladribine for hairy cell leukaemia. *Arch Pathol Lab med* 130: 374-7
35. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I *et al.* (2009) Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4 (dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 27: 2983-90
36. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-ramos C *et al.* (2003) Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukaemia. *Blood* 102: 3906-11
37. Nieva J, Bethel K, Saven L (2003) Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukaemia. *Blood* 102: 810-3

38. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM *et al* (2006) Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *Blood* 107: 4658-62
39. Golomb HM (2008) Hairy cell leukaemia: treatment successes in the past 25 years. *J Clin Oncol* 26: 2607-9

**Partie XIV**  
-  
**Tumeurs rares**



## Introduction

La survenue d'une tumeur rare ou d'un cancer rare est souvent la cause d'une grande perplexité pour le médecin oncologue, en raison de la pauvreté des données à disposition sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique. En outre, le diagnostic d'un cancer rare est une source d'angoisse et de révolte pour le patient, doublement frappé d'apprendre qu'il souffre non seulement d'un cancer mais en plus d'une forme peu connue, avec toutes les incertitudes que cela comporte.

Il n'existe pas de définition universelle permettant de déterminer à partir de quelle incidence on peut parler de tumeur rare, ni de classification générale se basant sur des éléments anatomopathologiques, biologiques ou cliniques. Le tableau I reprend la définition du Rare Cancer Network (RCN) ([www.rarecancer.net](http://www.rarecancer.net)) et montre quelques catégories de maladies qui peuvent être regroupées sous le label « tumeurs rares ». La première catégorie (groupe I) comprend des affections dont l'aspect anatomopathologique est rarement rencontré par le pathologue, comme la maladie d'Erdheim-Chester [1] ou la maladie de Merkel [2]. Le deuxième (groupe II) comporte des cancers d'aspect anatomopathologique fréquent, mais dont le comportement est rare, soit en raison du site (lymphome non hodgkinien [LNH] extranodal, cancer à petites cellules de la prostate), de l'âge (cancers pédiatriques survenant chez l'adulte ou vice-versa), du sexe (cancer du sein chez l'homme) ou d'une biologie particulière (séminome sécrétant de l'HCG). Quelle qu'en soit la catégorie, la grande majorité de ces maladies sont mal connues et, à quelques exceptions près, ne suscitent que peu d'intérêt de la part des chercheurs, cliniciens ou de l'industrie pharmaceutique. La

**Tableau I** – Définition des tumeurs rares selon le Rare Cancer Network.

| Catégorie            | Aspects rares | Exemple                                                    |
|----------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| Pathologie rare      |               | Maladie d'Erdheim-Chester                                  |
| Pathologie fréquente | Site          | Lymphome extranodal                                        |
|                      | Âge           | Cancer du cavum de l'enfant<br>Médulloblastome de l'adulte |
|                      | Sexe          | Cancer sein de l'homme                                     |
|                      | Comportement  | Plasmocytome solitaire                                     |
|                      | Biologie      | Séminome sécrétant des HCG                                 |

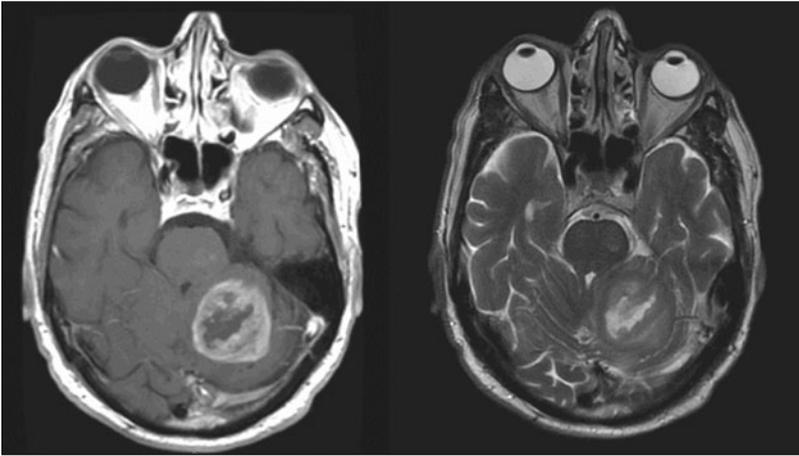
plupart des informations sont obtenues à partir de cas isolés et publiés avec une soi-disant « revue de la littérature » (*case report and review of the litterature*), qui sont de simples collections de cas isolés non consécutifs. Parfois, on rencontre de petites séries de malades observées dans une seule institution. Comme il est connu que l'on publie de préférence les cas de patients ayant une issue favorable, l'information apportée par ce genre de littérature est forcément biaisée et peu informative. Ainsi, la connaissance de la majorité des cancers rares est assimilable la plupart du temps non pas à une « médecine basée sur l'évidence » (*evidence-based medicine*) mais à une « médecine basée sur l'anecdote » (*anecdote-based medicine*). Il existe toutefois quelques exceptions : dans certains types de cancers rares, des progrès ont pu être accomplis par la compréhension de mécanismes biologiques (exemple des GIST), par de rares études prospectives, ou par la création de groupes spécialisés comme le Rare Cancer Network ([www.rarecancer.net](http://www.rarecancer.net)) ou l'International Extranodal Lymphoma Study Group. L'objectif du RCN est l'initiation de larges études rétrospectives internationales, à partir d'un recueil de données multicentriques. Le réseau RCN a permis de publier parmi les plus importantes études en termes de nombre concernant certains cancers rares. L'analyse de ces séries a permis à de multiples occasions d'identifier des facteurs pronostiques et de clarifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cancers rares. Paradoxalement, il existe une grande quantité de différents cancers rares et il n'est matériellement pas possible d'en faire une revue complète dans ce chapitre. Le lecteur intéressé pourra consulter des ouvrages spécialisés, dont un récent livre édité par notre groupe [3]. Dans ce chapitre, nous nous proposons simplement de revoir quelques entités sélectionnées et classées selon leur site anatomique : système nerveux central, sphère ORL, poumons, sein, sphère digestive et sphère urogénitale. De façon générale, dans la plupart des cancers rares, le traitement initial par chirurgie joue un rôle central et peu contesté, sauf pour les lymphomes. En revanche, le rôle des traitements adjuvants par radiothérapie ou chimiothérapie n'est de loin pas toujours clairement établi.

---

## Système nerveux central (SNC)

### Glioblastome du cervelet

Si les glioblastomes (GBM) représentent le type de tumeur cérébrale le plus fréquent chez l'adulte, leur localisation infra-tentorielle (GBM IT) ne concerne que 0,5 à 1 % de toutes ces tumeurs [4]. L'histopathologie et l'immunohistochimie sont identiques à celles du GBM supra-tentoriel (GBM ST), y compris leurs variantes, comme le GBM à cellules géantes et le gliosarcome [4]. La présentation clinique est caractéristique de lésions infra-tentorielles, avec prédominance de céphalées (60 %), nausées (25 %), ataxie (100 %) alors que l'examen neurologique révèle un nystagmus dans 50 % des cas [4, 5]. L'imagerie par résonance magnétique est très suggestive avec notamment une prise de contraste annulaire ou inhomogène au gadolinium, un œdème péri-lésionnel et souvent une compression du IV<sup>e</sup> ventricule (fig. 1). Un tiers des patients ont une atteinte plurifocale, ce qui contraste avec les GBM ST, où la plurifocalité est présente dans



**Fig. 1** – RMN cérébrale contrastée au gadolinium démontrant en séquences T1 et T2 la présence d'un glioblastome du cervelet (courtoisie du Pr. Reto Meuli).

seulement 5 % des cas [4]. La localisation prédominante d'un GBM IT se situe dans les hémisphères cérébelleux, dans le vermis (1/4 des cas) et l'atteinte du tronc cérébral par continuité est fréquente [4]. La taille des GBM IT est en général inférieure à celle des GBM ST [4, 6]. La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement pour (i) établir le diagnostic anatomopathologique définitif, pas toujours certain dans cette localisation, (ii) réduire l'effet de masse et apporter un soulagement des symptômes et (iii) dans environ un quart des cas, aboutir à une résection oncologique « complète » [4, 6]. La radiothérapie, comme pour les GBM ST, est incontournable ; elle se délivre sur un volume limité à une partie de la fosse postérieure, et doit être associée à du témozolomide [7]. Malgré les quelques différences relevées entre GBM ST et GBM IT, notamment dans la taille, le pronostic est sombre dans les deux cas. L'affirmation comme quoi le pronostic des GBM IT était meilleur, basé sur de très petites séries, a été contredite par une étude récente du RCN [4]. Weber *et al.* ont publié la série la plus importante de GBM IT, dans laquelle toutefois, en raison d'un recrutement s'étalant sur plus de vingt ans, seule une minorité de patients avaient bénéficié d'une radio-chimiothérapie post-opératoire, la majorité n'ayant reçu que la radiothérapie postopératoire. La survie à 1 et 2 ans était respectivement de 38 % et 14 %, avec une médiane à 10 mois, ce qui correspondait aux études de GBM ST classiques avant l'avènement du témozolomide. Les facteurs pronostiques connus des GBM ST ont été retrouvés, comme l'âge, l'indice de performance général et neurologique, et l'étendue de la chirurgie. Un élément nouveau a été identifié, à savoir l'impact de l'invasion du tronc cérébral. Lorsque cette dernière était présente, aucun patient n'était en vie à deux ans ( $p = 0,03$ ). La plupart des patients ont présenté une poursuite évolutive locale, avec ou sans atteinte sous-arachnoïdienne. Cette dernière, surestimée dans des études précédentes, ne survenait pas de façon isolée [4]. Les études futures devraient confirmer si l'association du témozolomide à la radiothérapie pourra améliorer le pronostic, comme dans les GBM ST [7].

## Lymphomes non hodgkiniens (LNH) épidual spinal

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) qui se développent dans l'espace épidual spinal et sans aucune autre atteinte à distance, notamment nodale, ne représentent qu'entre 0,1 et 1 % de tous les lymphomes, mais tout de même près de 10 % des tumeurs provenant de l'espace épidual [8]. Comme il s'agit souvent d'une urgence oncologique, et qu'une prise en charge d'emblée correcte peut aboutir à un bon pronostic (l'inverse est évident !), il est important que cette entité, même rare, soit bien connue. Les symptômes et signes sont ceux, classiques, d'une compression médullaire d'apparition plus ou moins brutale, et comportent une faiblesse des membres inférieurs (88 %), des douleurs dorsales (79 %), des déficits sensitifs (71 %) et divers degrés de dysfonctions sphinctériennes urinaires et digestives [9].

Les symptômes généraux des LNH « B » sont peu fréquents. Dans une vaste majorité de cas (92 %), le diagnostic n'est établi qu'à la suite d'une laminectomie décompressive d'urgence, en l'absence d'un diagnostic préalable de lymphome [9].

L'IRM démontre la topographie et l'extension de la lésion, qui peut être limitée uniquement à l'espace épidual, ou s'étendre vers des structures intra- ou extradurales par continuité. L'examen histopathologique ayant confirmé le diagnostic de LNH, le bilan doit être celui de tout lymphome (examen sanguin complet, ponction/biopsie de la moelle, PET-CT) pour exclure une atteinte extraspinale, qu'elle soit ganglionnaire ou autre. L'imagerie des LNH épidaux spinaux par l'IRM semble relativement caractéristique, et démontre un infiltrat homogène avec une intensité intermédiaire entre la graisse et le muscle en T1 W1, alors qu'en T2 W1, le signal est iso-intense par rapport à la graisse et hyperintense par rapport au muscle. La prise de contraste avec gadolinium est généralement homogène. Différents types et grades de LNH peuvent être rencontrés, avec une répartition à peu près égale de lymphomes de bas grade et de haut grade selon la classification de Kiel ou de la Working Formulation. Il s'agit dans une majorité de cas de lymphomes d'origine « B ». Par définition, les LNH épidaux primaires sont de stade IE ou IIE selon la classification d'Ann Arbor, les stades III ou IV représentant des LNH généralisés avec atteinte spinale secondaire, ce qui implique une évolution et un traitement différents [9]. Pour les LNH épidaux spinaux primaires, la prise en charge comporte la plupart du temps une chirurgie décompressive d'urgence, qui permet d'obtenir un soulagement immédiat des symptômes neurologiques et d'éviter une paralysie, ainsi que d'établir un diagnostic anatomopathologique correct. Le rôle de la chirurgie devrait s'arrêter là, toute tentative d'exérèse complète étant aléatoire et inutile dans le contexte d'un LNH. En revanche, la radiothérapie postopératoire devrait être appliquée dans tous les cas, et la chimiothérapie également sauf peut-être dans les LNH de bas grade et de stade IE. L'irradiation devrait être focalisée sur une cible correspondant à l'atteinte épidual visualisée par l'IRM ou le PET-CT, avec son éventuelle extension extraspinale, et administrée pour une dose dépendant du grade : 20-25 Gy pour les LNH de bas grade et 30-40 Gy pour les LNH de grade élevé. Dans la série du RCN, le taux de rechute au-delà de 36 Gy était très faible. Dans les grades intermédiaires ou hauts, on recommande une chimiothérapie de type rituximab-CHOP, en combinaison à un traitement de chimiothérapie intrathécale, et parfois de chimio-

thérapie à bonne pénétration centrale telle le méthotrexate, précédant ou suivant une radiothérapie. Monnard *et al.* du RCN ont publié l'une des plus larges séries de patients, et ont rapporté une survie globale de 69 %, avec un contrôle tumoral local de 88 % à cinq ans [9]. En analyse multivariée, le traitement combiné radiothérapie avec chimiothérapie était significativement meilleur ( $p = 0,01$ ) que la radiothérapie seule, et la réponse neurologique immédiate post-thérapeutique était un élément favorable ( $p = 0,001$ ). Des résultats du RCN ont été confirmés par d'autres séries, avec un excellent contrôle local du lymphome, mais avec un taux assez significatif (40 à 50 %) de rechute à distance, dont environ 10 % au niveau du système nerveux central. Dans ces études, une majorité de patients a été traitée par radiothérapie et chimiothérapie combinée, sans thérapie ciblée de type anticorps anti-CD20 [10]. Il est donc plausible que le pronostic des LNH épидурaux spinaux, déjà relativement favorable, soit amélioré par les nouvelles approches thérapeutiques des lymphomes.

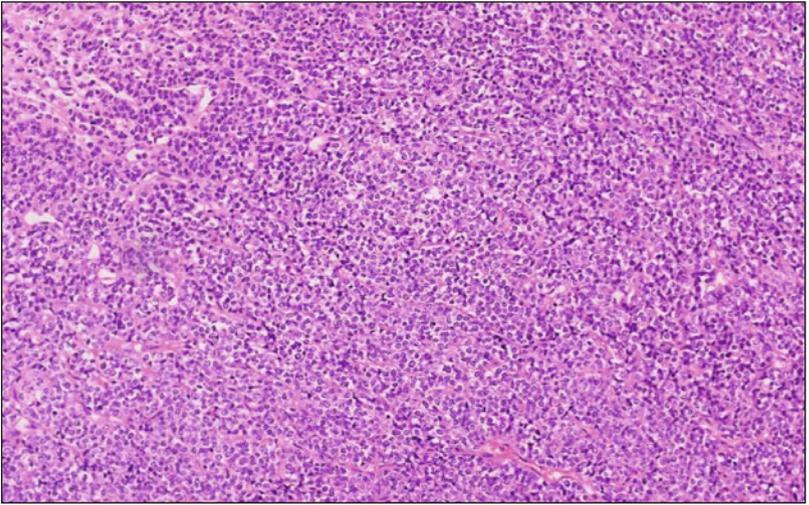
---

## Sphère ORL

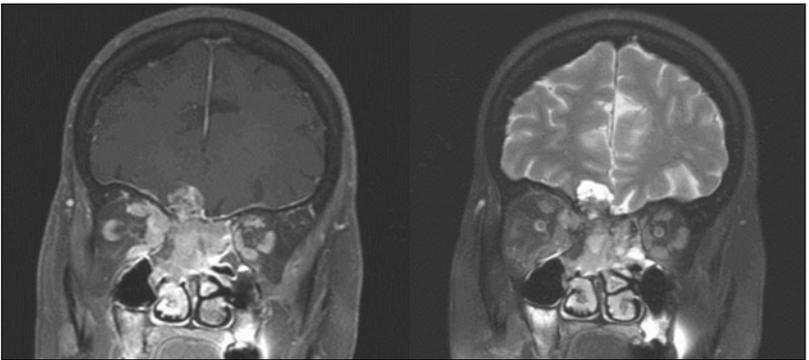
### Esthésioneuroblastome (ENB)

Les esthésioneuroblastomes (ENB) sont aussi décrits sous le terme neuroblastomes olfactifs. Ces tumeurs se développent à partir de l'épithélium olfactif et représentent 6 % des cancers de la cavité nasale et des sinus [11]. Il existe deux pics d'incidence, l'un entre 10 et 20 ans et l'autre entre 50 et 60 ans. Les symptômes sont peu spécifiques : obstruction nasale, épistaxis, et anosmie, ce qui fait que le diagnostic est posé très souvent dans une phase avancée de la maladie. L'extension de la tumeur peut se faire en direction des sinus, de la lame criblée, et des orbites. Dans ces derniers cas, douleurs, lacrymation, céphalées frontales et proptose s'ajoutent au tableau [12]. L'évolution peut être indolente sur plusieurs années ou au contraire très agressive. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les ganglions cervicaux (10 à 30 %) alors que les métastases hématogènes (poumons, cerveau, os) sont moins fréquentes [12, 13]. L'examen clinique révèle souvent une masse polypoïde dans la cavité nasale, alors que l'examen anatomopathologique décrit une tumeur formée de petites cellules rondes, avec un noyau hyperchrome, et un stroma bien vascularisé et oedématié. Des rosettes ou des pseudo-rosettes sont présentes dans 50 % des cas [14]. Il existe quatre grades (I à IV), qui ont une importance pronostique. La tumeur peut être confondue avec un lymphome, un sarcome d'Ewing, un mélanome ou d'autres types de cancers (fig. 2). L'examen immunohistochimique permet d'en faire la différence. Les investigations radiologiques comportent CT et IRM (fig. 3) qui sont complémentaires. Le CT est meilleur pour évaluer une invasion locale osseuse, alors que l'IRM est supérieure pour une extension intracrânienne ou des tissus mous adjacents [15]. La classification de Kadish [13] a l'avantage d'être simple :

- stade A : tumeur limitée à la cavité nasale ;
- stade B : tumeur de la cavité nasale et d'un ou plusieurs sinus ;
- stade C : extension au-delà de « B » ;
- stade D : métastases ganglionnaires ou hématogènes.



**Fig. 2** – Coloration hématoxyline-éosine d'un esthésioneuroblastome (courtoisie de Dr Smolders et Rotman).



**Fig. 3** – RMN cérébrale contrastée au gadolinium démontrant en séquences T1 et T2 un volumineux esthésioneuroblastome envahissant l'ensemble des structures faciales et neurologiques adjacentes (Courtoisie du Pr Reto Meuli).

Le traitement curatif comprend toujours une association radio-chirurgicale [16]. La chirurgie, souvent incomplète, doit être suivie d'une irradiation de 55 à 65 Gy en utilisant des techniques hautement conformationnelles (IMRT, protons, etc.) en raison de la proximité de structures radio-sensibles avoisinantes (yeux, cerveau, chiasma). La chimiothérapie est indiquée en cas de récurrence locale ou de métastases à distance. Des associations à base de sels de platine ou de taxanes ont été proposées non seulement dans des situations métastatiques, mais en néoadjuvant pour des tumeurs localement avancées [17]. Une large revue indique une survie à cinq ans de 45 %, avec un contrôle local de 70 %. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une résection cranio-faciale suivie d'irradiation (contrôle local : 90 %) avec un risque de rechute régional dans ces cas de 15 à 20 % et de risque de

rechute hématogène de 8 %. Le facteur pronostique le plus important était l'extension locale selon la classification de Kadish : 83 % de survie dans les stades A contre 13 % seulement dans les stades D [16].

### **Lymphome MALT des glandes salivaires**

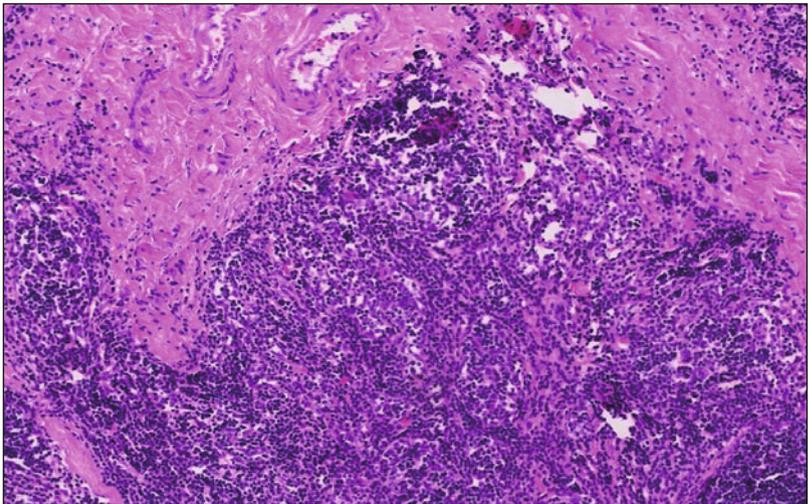
Les lymphomes MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) sont des entités distinctes qui atteignent différents organes dont par exemple, l'estomac, les voies respiratoires, la peau, les orbites et les glandes salivaires [18, 19]. Il existe une forte corrélation entre lymphome MALT et le syndrome de Sjögren. Le risque de développer un LNH est augmenté dans ce dernier cas de 40 fois. Les tissus MALT se caractérisent par des amas non encapsulés de lymphocytes que l'on retrouve au niveau des muqueuses aérodigestives, mais pas dans les glandes salivaires. On pense que, pour ce dernier site, le lymphome MALT résulte d'une inflammation chronique, associée à diverses affections auto-immunes, dont le Sjögren [19]. Les lymphomes MALT appartiennent aux lymphomes de bas grade à cellules B dans la classification REAL. Les lymphomes MALT surviennent à une fréquence de 1,5 cas pour 100 000 habitants/an, mais seuls 5 à 10 % se développent dans les glandes salivaires [19, 20]. D'un autre point de vue, les NHL de type MALT ne forment que 1,7 % de toutes les tumeurs des glandes salivaires. Les LNH MALT des glandes salivaires affectent plus souvent les femmes (3/1), et surviennent à un âge moyen de 55 à 60 ans. La maladie est souvent plurifocale avec atteinte bilatérale des glandes parotides, sous-mandibulaires, voire des glandes salivaires accessoires. L'atteinte ganglionnaire régionale ainsi que celle des lésions à distance sont relativement fréquentes. La prise en charge dans le passé impliquait une résection chirurgicale de la glande ou des glandes incriminées. Comme tout LNH extranodal, le geste chirurgical devrait maintenant se limiter à une biopsie, une résection complète s'avérant inutilement mutilante et associée de toutes façons à un taux de rechute significatif en l'absence de traitement complémentaire. La radiothérapie à basse dose (25-30 Gy) s'est avérée sûre et efficace dans plusieurs séries relativement importantes de LNH MALT des glandes salivaires, avec un contrôle tumoral local et une survie à cinq ans supérieure à 95 % [21]. La série du RCN a réuni 62 cas de LNH MALT des glandes salivaires, traités par diverses modalités. Les patients ayant bénéficié de radiothérapie avaient la meilleure survie sans rechute [22]. La survie globale à cinq ans était de 92 %, alors que la survie sans rechute n'était que de 53 %, en raison d'un taux élevé de récurrences régionales (ganglionnaire) ou à distance (41 %). Un certain nombre de patients ont été traités en deuxième intention par une chimiothérapie de type CHOP ou CHOP associé à un anticorps anti-CD20. Les récurrences pouvant être tardives, les patients devraient être suivis à très long terme.

## Tumeurs pulmonaires et thoraciques rares

### Thymomes

Les thymomes sont à l'origine de 50 % des masses médiastinales antérieures, sans variation liée au sexe, ethnique ou géographique significative. Identifiées le plus souvent entre 50 et 60 ans, la plupart des tumeurs thymiques (60-90 %) sont de nature bénigne.

Les thymomes sont des tumeurs caractérisées par le mélange de cellules épithéliales et de lymphocytes matures (fig. 4). Ils sont classifiés en fonction de leur composante cellulaire épithéliale prédominante et de sa proportion relative en regard de la composante lymphocytaire non tumorale, en sous-types médullaire (A), mixte (AB), cortical (B1-2) ou carcinome bien différencié (B3) [23]. Cette classification du World Health Organization contribue à prédire la survie et à choisir le traitement adéquat.



**Fig. 4** – Coloration hématoxyline-éosine d'un thymome (courtoisie de Dr Smolders et Rotman).

Alors qu'en termes histologiques, les thymomes ne présentent que peu d'atypies, il n'existe pas de définition claire concernant leur nature bénigne ou maligne. La notion d'agressivité repose principalement sur la capacité tumorale à envahir les structures adjacentes (poumons, médiastin) ou encore de s'étendre à la plèvre, au péricarde ou à transgresser le diaphragme, favorisant aujourd'hui la terminologie de « thymome invasif » [24], représentant 35-45 % des cas. En revanche, la dissémination hématogène ou lymphatique reste rare.

Les thymomes sont fréquemment associés à une symptomatologie systémique, telle que myasthénie, détectable chez 30-50 % des patients, aplasie érythrocytaire, hypogammaglobulinémie, polymyosite et, plus rarement, lupus érythémateux dis-

séminé, polyarthrite rhumatoïde ou encore thyroïdite [25]. Les patients peuvent présenter des symptômes locaux, tels que toux, dyspnée, fièvre, anorexie et dysphagie.

Les carcinomes thymiques vrais, plus rares, présentent quant à eux un haut degré d'atypies cellulaires, avec de nombreuses mitoses et de la nécrose, et se comportent comme des tumeurs malignes invasives, le plus souvent accompagnés de symptômes au niveau des localisations tumorales, mais moins souvent paranéoplasiques.

Radiologiquement, les thymomes sont des masses bien délimitées, encapsulées, mesurant le plus souvent entre 5 et 10 cm (fig. 5). Un scanner thoracique et abdominal est requis afin de juger de l'extension précise de la maladie. Le PET/CT permet parfois de préciser le stade et peut également servir à différencier une hyperplasie thymique d'un thymome, ainsi qu'à prédire la malignité des tumeurs thymiques [26].



**Fig. 5** – Scanner thoracique démontrant la présence d'une masse bien délimitée, homogène, correspondant à un thymome de type B1.

Le dépassement de la capsule, ainsi que l'extension thoracique et extrathoracique déterminent le stade des tumeurs thymiques, corrélé au risque de récurrence ainsi qu'au pronostic. Le système de stadification de Masaoka est le plus souvent utilisé, et représente un facteur prédictif indépendant de survie [27]. On notera que la classification histologique WHO corrèle grandement avec le stade selon Masaoka, avec 80-90 % des thymomes A et B1 diagnostiqués au stade I-II, alors que 50-60 % des thymomes B2 et 60-80 % des tumeurs B3 et C sont déjà au stade II-IV, expliquant partiellement la valeur pronostique de la classification WHO [23, 28].

La base du traitement repose sur une résection complète [29] obtenue dans 50-70 % des cas, représentant le principal facteur pronostique. Les thymomes encapsulés récidivent rarement (< 10 %), parfois après une longue latence. Dans les

tumeurs localement avancées, une chimiothérapie préopératoire, néoadjuvante, peut être préconisée, avec d'excellents résultats sur de petites séries de patients reportées [30].

En cas de résection incomplète ou de façon plus controversée concernant les tumeurs invasives, une radiothérapie adjuvante est habituellement recommandée [31], permettant de diminuer le risque de récurrence locale, sans impact sur la survie reporté à ce jour.

Dans les cas de maladie encore localisée, où une chirurgie n'est pas envisageable, un traitement de radiothérapie peut parfois être combiné à la chimiothérapie, de façon séquentielle, avec des résultats favorables en comparaison à une résection incomplète. Les thymomes sont des tumeurs chimiosensibles, en ayant recours principalement au cisplatine et aux anthracyclines, combinés parfois à l'etoposide, ou encore le cyclophosphamide ou l'ifosfamide.

La survie à cinq ans des thymomes invasifs (stades II-III) est évaluée à 60-70 %, en comparaison à une survie de 75-100 % dans les cas non invasifs (stade I). Outre le stade, la qualité de la résection et le type histologique, d'autres facteurs pronostiques ont été décrits, tels l'invasion des gros vaisseaux et l'indice de performance.

Dans le cas de maladies disséminées (stades IVa/b), la survie à cinq ans reportée varie entre 30-70 %. La survie reste moindre dans les cas de carcinomes thymiques [32].

### **Carcinome adénoïde kystique de la trachée et des bronches**

Les carcinomes adénoïdes kystiques représentent une variante rare et spécifique d'adénocarcinome, la plus souvent rencontrée au sein des glandes salivaires, mais également au niveau des voies respiratoires et en particulier la trachée, ou encore la peau et le col utérin.

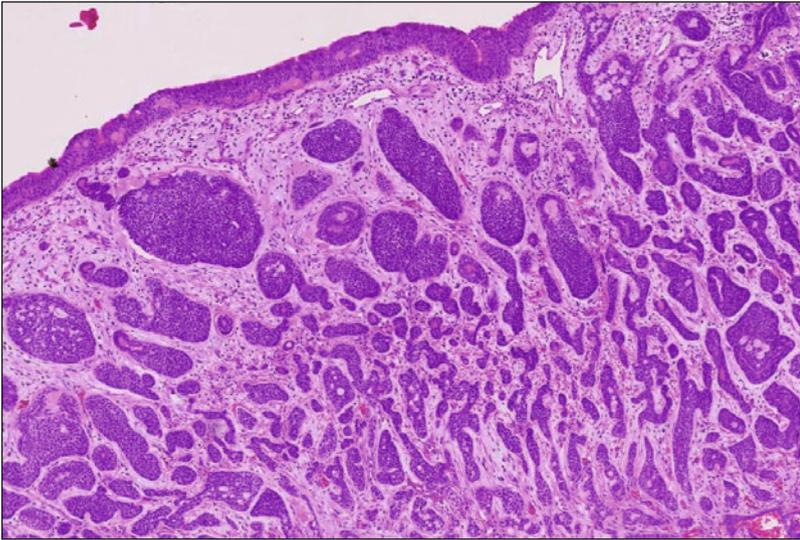
Les cancers localisés au niveau trachéal sont rares, et le carcinome adénoïde kystique n'en représente qu'une faible proportion variant entre 2-20 % dans les séries publiées.

L'âge moyen au diagnostic avoisine la cinquantaine, même si ce type de carcinome peut être rencontré à n'importe quel âge chez l'adulte, tant masculin que féminin. Aucun facteur de risque n'a été identifié à ce jour.

Au niveau histologie, il s'agit d'une tumeur bien différenciée, constituée de cylindres de cellules éosinophiles, sécrétant parfois du mucus (fig. 6). Leur croissance est lente avec une propension à envahir la sous-muqueuse et à s'infiltrer le long des gaines nerveuses [33]. Les métastases à distance sont rares et tardives, notamment au niveau du foie, du cerveau, ainsi que de l'os et des reins.

Des symptômes respiratoires hauts, tels que stridor ou sibillances, sont le plus souvent le signe d'appel au diagnostic, accompagnés dans un tiers des cas seulement d'hémoptysies. Le carcinome adénoïde kystique représente souvent une urgence oncologique, dans le sens qu'une désobstruction des voies aériennes peut s'avérer rapidement nécessaire, et une intubation parfois impossible.

Le diagnostic et l'extension locale sont définis suite à un examen de bronchoscopie, au cours duquel une endosonographie peut aider à préciser la profondeur de l'invasion tumorale. Un scanner thoraco-abdominal permet de la visualiser son rapport aux structures adjacentes et d'exclure une atteinte à distance.



**Fig. 6** – Coloration hématoxylin-éosine d'un carcinome adénoïde kystique bronchique (courtoisie de Dr Smolders et Rotman).

Il n'existe pas de classification spécifique de ce type de tumeurs, représentant un T4 selon la classification TNM 2009 des tumeurs pulmonaires [34]. Cependant, deux classifications ciblant les tumeurs trachéales ont été proposées, évaluant en particulier la taille tumorale, l'importance de l'invasion des voies aériennes supérieures [35, 36].

Le traitement repose sur la chirurgie, délicate, pratiquée dans un centre de compétence. Dans un premier temps, la symptomatologie peut nécessiter une dés-obstruction chirurgicale ou par laser, voire la mise en place d'un stent. Par la suite, la localisation et l'extension de la tumeur, mais aussi l'anatomie du patient vont définir la résecabilité de la tumeur. De façon nettement meilleure que dans les autres tumeurs trachéales, plus de 50 % de ces tumeurs s'avèrent opérables [37], avec néanmoins une majorité de résection en marges macroscopiquement atteintes. Cependant, la résection R1 n'a jamais été démontrée comme négative en termes de cicatrisation ou de survie à long terme. Il est néanmoins important de noter que la plupart des patients dans les séries publiées ont reçu de la radiothérapie adjuvante, tant dans le cas de marge positive que de résection complète.

La survie à cinq ans reportée varie entre 50 et 90 %, alors qu'à dix ans elle s'abaisse encore à 30-75 % [37, 38].

## Tumeurs rares du sein

### Sarcome primaire du sein

Le sarcome primaire du sein est une maladie très rare, ayant pour origine le tissu mésenchymateux, entrant dans la large catégorie des sarcomes des tissus mous. Ils représentent moins de 1 % des tumeurs primaires du sein [39] et sont retrouvés dans plus de 95 % des cas chez une femme, avec un âge moyen d'environ 50 ans. Les quelques séries publiées incluent souvent également des patientes présentant une entité tumorale différente, le cystosarcome phyllode, souvent confondu et amalgamé avec le sarcome du sein, dont la prise en charge et le pronostic ne diffèrent cependant que peu.

La présentation clinique est celle d'une masse dans le sein de taille relativement importante, présentant une taille médiane de plus de 5 cm lors du diagnostic [40], en croissance progressive. D'éventuelles métastases s'observent principalement au niveau pulmonaire.

Au niveau histologique, tous les sous-types de sarcomes des tissus mous peuvent être retrouvés au niveau du sein, avec une prédominance d'angiosarcomes, d'histiocytomes fibreux malins, de fibrosarcomes, liposarcomes et leiomyosarcomes.

La prise en charge consiste en une résection chirurgicale, dont l'extension requise reste débattue. En effet, alors que la mastectomie sans curage ganglionnaire axillaire [39] reste le standard, certains auteurs préconisent une résection plus large [41], incluant souvent le curage. La chirurgie seule permet la guérison de près de 50 % des patients dans diverses séries [39]. Du fait de la rareté de cette pathologie, il n'existe pas de consensus quant à l'indication à un traitement adjuvant, tant de radiothérapie que de chimiothérapie.

Après mastectomie, de nombreuses récurrences locales au niveau de la paroi thoracique sont observées, touchant jusqu'à 30 % des patients. Dans les sarcomes des tissus mous en général, la radiothérapie adjuvante a pu démontrer une diminution de l'incidence des récurrences locales de sarcomes de haut grade dans trois études randomisées [42]. Il semble donc acceptable de proposer un tel traitement par analogie dans les sarcomes du sein de haut grade, de grande taille, ou encore ayant été traités par une approche chirurgicale conservatrice [43]. En cas de marges positives, inopérables plus avant, elle est fréquemment retenue. La place de la chimiothérapie adjuvante dans le sarcome des tissus mous a fait l'objet de deux méta-analyses, dont la plus récente a été présentée en 2008, démontrant un impact sur la survie sans progression mais pas de la survie médiane, parlant contre une généralisation d'une telle stratégie.

Incluant les sarcomes phyllodes, le sous-type histologique précis du sarcome du sein n'a pas grande incidence sur la prise en charge et le pronostic. Néanmoins, comme pour les sarcomes des tissus mous des extrémités, la qualité de la résection, la taille et le grade de la tumeur conservent une importante valeur pronostique [44]. Par ailleurs, les angiosarcomes du sein, représentant entre 10 et 32 % des sarcomes du sein [45], sont la seule entité présentant un décours clairement moins favorable, étant souvent étendus, multicentriques et générant des métastases précoces [46].

Globalement, les courbes de survie ressemblent à celles des autres sarcomes des tissus mous, avec un plateau après 5 ans, et une survie alors estimée à 50 %, avec une grande variabilité dans les séries publiées, et une survie moindre dans les cas d'angiosarcome ou de résection incomplète au départ [46].

---

## Tumeurs gastro-intestinales rares

### Cancers digestifs à petites cellules

Un cancer à petites cellules (CPC) peut être retrouvé à tous les étages du tube digestif. Le CPC gastro-intestinal reste rare, représentant moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs de ce système [47]. Dans la littérature, il est le plus décrit dans la moitié des cas au niveau œsophagien, réparti entre le tiers moyen et le tiers inférieur, alors qu'il reste rare dans le tiers supérieur. Globalement, le CPC œsophagien présente une agressivité comparable au CPC pulmonaire classique, avec comme facteur de risque principal commun l'exposition au tabac, mais également la pathologie de reflux. En dehors de l'œsophage, il est également décrit au niveau colorectal, touchant tant les femmes que les hommes, prédominant dans près de la moitié des cas au niveau ano-rectal, sans facteur de risque identifié, hormis la rectocolite ulcéro-hémorragique selon certains auteurs. Ce type de CPC est souvent déjà métastatique au niveau ganglionnaire ou hépatique lors du diagnostic. Le CPC digestif est également rarement décrit au niveau de l'estomac et de la vésicule biliaire principalement dans des populations asiatiques, ainsi qu'au niveau de l'ampoule de Vater, du pancréas, du foie et de l'intestin grêle.

L'âge moyen, très variable selon les séries, est de 64 ans, avec une discrète majorité d'hommes touchés [48].

Morphologiquement, ces tumeurs sont semblables au typique CPC pulmonaire, composées de cellules rondes ou fusiformes à haut index mitotique. Cette tumeur étant fréquemment, selon certains plus de la moitié des cas, entremêlée à un contingent de pré-cancérose ou de tumeur « conventionnelle » de l'organe atteint, l'existence d'une cellule souche épithéliale multipotente fait toujours l'objet d'un débat [49]. Les tumeurs contenant un contingent à petites cellules et un contingent malin d'une autre histologie sont qualifiées de mixtes.

Les symptômes associés à ce type de cancer peuvent être locaux, par exemple une dysphagie des troubles du transit ou saignements digestifs, mais sont également dans la plupart des cas systémiques, la maladie étant diagnostiquée le plus souvent à un stade avancé, avec une importante masse tumorale, et souvent des métastases hépatiques [50-52]. Les patients décrivent donc souvent une asthénie et une perte de poids. Les CPC sont connus pour également générer certains syndromes paranéoplasiques, tels que sécrétion inappropriée d'ADH, cushing et hypercalcémie.

L'évaluation de l'extension de la maladie doit inclure une imagerie thoraco-abdominale et une scintigraphie osseuse, afin de juger de la présence d'éventuelles métastases, mais aussi d'exclure la présence d'un cancer à petites cellules primaire au niveau pulmonaire, nettement plus fréquent. Le PET a pris une place privilégiée, présentant une excellente sensibilité, dans l'évaluation des CPC pul-

monaires, et peut être utile également dans le CPC digestif, en absence de données formelles disponibles. Concernant l'imagerie cérébrale, comme dans les CPC pulmonaires, elle est habituellement requise en présence de symptômes neurologiques.

Par analogie à sa contrepartie pulmonaire, le CPC digestif est classé selon le système du Veterans' Administration Lung Study Group (VALSG) en maladie limitée (qui peut être incluse dans un unique champ de radiothérapie, soit loco-régionale) ou extensive [47, 53].

Dans les maladies limitées, un traitement multimodal, combinant un traitement local par radiothérapie ou chirurgie et une chimiothérapie systémique est devenu l'approche globalement acceptée dans le CPC digestif [54]. En effet, sa tendance à disséminer précocement, à récidiver et à générer des métastases à distance ne permet pas à un traitement local à lui seul de contrôler ce type de maladie. En fonction de la localisation tumorale, tant la radiothérapie (par exemple dans le CPC œsophagien) que la chirurgie (par exemple dans le CPC intestinal) doivent être envisagées comme traitement local, en gardant à l'esprit le mauvais pronostic d'une telle maladie [53, 55]. Une irradiation prophylactique de l'encéphale en cas de bonne réponse reste débattue, compte tenu de l'hypothèse que les CPC digestifs pourraient générer moins de métastases que les CPC pulmonaires. Les séries reportées incluant une majorité de patients avec une maladie limitée [56] au diagnostic décrivent un pronostic nettement meilleur en comparaison aux séries où cette proportion est inversée [50], avec des survies médianes respectives de 19,8 et 7,5 mois. Suite au traitement multimodal des maladies limitées, les survivants à long terme restent rares, et la survie médiane reste globalement inférieure à deux ans [54].

Concernant les maladies étendues, une chimiothérapie palliative reste de rigueur, sachant la grande sensibilité de ce type de cellules, avec un taux de réponse de 80-90 % reporté [53]. Un régime à base de platine reste usuel, combiné souvent avec l'étoposide, correspondant au standard dans le CPC pulmonaire. Parfois, cette dernière substance est remplacée par l'irinotécan dans les CPC intestinaux, substance plus classiquement utilisée pour traiter les carcinomes en cette localisation. L'administration de chimiothérapie semble être le seul facteur influençant la survie médiane dans les maladies étendues, passant de 1 mois à 5 mois lorsqu'administrée [54].

### **Mélanomes anorectaux**

Diverses tumeurs sont rencontrées au niveau anorectal, correspondant le plus souvent à des adénocarcinomes ou encore carcinomes épidermoïdes dans les segments digestifs les plus distaux. Les mélanomes ne sont que très rarement diagnostiqués en cette localisation, correspondant à moins de 1 % des tumeurs en ce site, et à une proportion comparable en regard de l'ensemble des mélanomes [57]. L'âge moyen des patients touchés varie entre 60 et 65 ans, avec une proportion discrètement supérieure de femmes [58]. La présentation clinique ne diffère que peu des autres tumeurs anorectales, avec au premier plan un ensemble de symptômes

souvent banalisés, tels que l'apparition de rectorrhagies, parfois de douleurs, de troubles du transit, d'un sentiment d'effet de masse à ce niveau ou encore d'un prurit au niveau de la marge anale.

Le diagnostic du mélanome ano-rectal s'avère parfois difficile. En effet, sa morphologie aspécifique et relativement variable le rend difficilement identifiable des autres tumeurs rencontrées à ce niveau, incluant d'éventuels sarcomes, lymphomes ou GIST. Composé de cellules rondes et fusiformes, souvent peu différenciées, parfois amélanique (20 % des cas), sa nature est confirmée grâce aux examens immunohistochimiques, et notamment une positivité pour S100, HMB45, le MelanA, la vimentine, et la tyrosinase [59].

Le diagnostic est habituellement posé lors d'un examen de proctoscopie, ou dans le cadre d'un examen plus étendu du tube digestif telle une colonoscopie, au cours duquel l'examineur relève la présence d'une masse bourgeonnante, parfois pédiculée, noirâtre dans la moitié des cas, souvent hémorragique et partiellement ulcérée. Une endosonographie permet de préciser l'extension latérale et transmurale de la tumeur, ainsi qu'une éventuelle atteinte ganglionnaire périrectale. Un scanner thoraco-abdominal est également requis, afin de juger de l'extension tant ganglionnaire qu'à distance, cette maladie étant déjà métastatique au diagnostic chez un tiers des patients, au niveau pulmonaire, hépatique, osseux ou encore péritonéal [58]. Le stade de ce type de mélanome diffère de sa contrepartie cutanée, étant basé sur la clinique et en l'occurrence son extension locorégionale ou à distance, le stade II correspondant à une atteinte ganglionnaire et le stade III à une dissémination ou hématogène.

Le traitement consiste en une résection, soit par voie transanale, permettant de préserver le sphincter, soit par résection antérieure basse, opération qui pourrait résulter en une proportion moindre de récurrence locale [57, 60], hypothèse remise en question dans les séries récentes [61]. Cependant, dans cette maladie agressive, le risque de récurrence locale dans ces séries ne semble pas influencer la survie médiane des patients, tant il est vrai que les récurrences ne sont que rarement purement locales. Pour ces mêmes raisons, la résection ganglionnaire locorégionale prophylactique, grevée d'une morbidité significative, reste sans impact en termes de survie.

La radiothérapie adjuvante peut être conseillée dans les cas de chirurgie conservatrice de type résection transanale, dans le but d'améliorer le contrôle local, tout en évitant une chirurgie mutilante. Cette stratégie s'est avérée efficace, pour autant que les champs de radiothérapie incluent les aires de drainage lymphatique correspondantes [62].

Aucunes données ne permettent à ce jour de justifier l'administration d'un traitement de chimiothérapie adjuvante dans les cas de mélanomes anorectaux. Certains oncologues discutent l'administration d'un traitement adjuvant d'interféron-alpha, par analogie aux mélanomes cutanés à haut risque de récurrence.

Les maladies métastatiques sont également traitées par analogie aux mélanomes cutanés par chimiothérapie ou immunothérapie, ou une combinaison des deux dans certaines petites séries, avec un taux de réponse reporté jusqu'à 50 %, moyennant de significatifs effets secondaires [63].

Le pronostic dépend principalement du stade de la maladie (notamment de l'importance de l'infiltration pariétale, de l'atteinte ganglionnaire ou à distance), restant globalement mauvais. Concernant les maladies localisées au diagnostic, on

relève une survie à cinq ans entre 15 et 25 % (survie médiane de 1-3ans). La littérature ne rapporte pas de cas de survie à long terme dans les stades II/III, alors que dans les cas de maladies métastatiques d'emblée la survie médiane dépasse rarement 1 année.

## Tumeurs rares de la sphère urogénitale

### Cancer à petites cellules de la prostate

Les cancers à petites cellules (CPC) comptent pour environ 2 % de tous les cancers prostatiques [64]. Ils sont considérés comme extrêmement agressifs, avec une survie médiane de cinq à dix mois seulement. Ils peuvent affecter des hommes de tout âge avec un pic à 60-70 ans. Ils se développent à partir de cellules neuroendocrines, dont le rôle physiologique dans la prostate est lié à la croissance et l'homéostasie de l'organe ou d'un cancer prostatique « classique » [65]. Ces cellules neuroendocrines ont donc une fonction régulatrice et appartiennent au système APUD, avec sécrétion de toute une série de peptides et d'hormones. L'aspect microscopique et immunohistochimique sont par ailleurs identiques à celui des CPC pulmonaires. Le diagnostic différentiel se pose avec un adénocarcinome peu différencié de la prostate, sachant qu'il existe également des tumeurs mixtes [66] et d'autres cancers rares de la prostate, comme des lymphomes et des mélanomes. Le symptôme clinique le plus fréquent est l'obstruction des voies urinaires, soit par une atteinte massive de la prostate elle-même ou des ganglions pelviens. Les patients peuvent présenter une hématurie, et toute une série de symptômes généraux (perte pondérale, baisse de l'état général, etc.). D'autres symptômes peuvent provenir de métastases généralisées ou d'un syndrome paranéoplasique, comme pour les CPC pulmonaires. Le bilan complet comporte une biologie sanguine, un ultrason ou une IRM transrectale, et un bilan métastatique classique avec CT-Scan et IRM. Le PET-CT s'est révélé très utile pour l'amélioration de la stadification des CPC extrapulmonaires, y compris de la prostate [67]. Certains auteurs utilisent une classification simplifiée (maladie limitée ou extensive), comme dans les CP pulmonaires. Concernant le traitement, la chirurgie peut être curative dans une petite minorité de patients chez qui la tumeur a été découverte « par hasard » lors d'une prostatectomie radicale pour un cancer présumé « classique ». Cela dit, malgré le manque d'études prospectives, c'est la chimiothérapie qui joue un rôle central, éventuellement associée à une radiothérapie focalisée sur la prostate en cas de maladie « limitée ». Les régimes de chimiothérapie généralement recommandés sont à base d'un sel de platine, d'etoposide et parfois d'une anthracycline. La radiothérapie est très efficace en cas de traitement palliatif de diverses métastases, toutefois son rôle en cas de tumeur localisée, bien que logique, reste encore à démontrer. Stein *et al.* ont publié leur étude du RCN, comportant 30 patients traités généralement par Cisplatine, VP 16 et radiothérapie pelvienne [68]. Dans cette étude, on a confirmé que même dans les stades précoces, le CPC prostatique était grevé d'un pronostic très sombre, et que le régime de radiothérapie optimal n'avait pas pu être déterminé. Sans surprise, les facteurs pronostiques établis dans plusieurs études indiquent que l'âge, le stade et la présence d'un syndrome para-

néoplasique péjoraient la survie. On peut espérer que les éventuels progrès dans le pronostic des CPC prostatiques se fassent en parallèle au fur et à mesure des progrès accumulés dans la thérapie des CPC pulmonaires.

### **Séminome sécrétant des HCG (*Human Chorionic Gonadotropin*)**

Les séminomes purs sont parmi les cancers les plus facilement curables. Ils ne représentent toutefois que 1 % de tous les cancers de l'homme, et 50 % des tumeurs germinales. Entre 10 et 40 % des séminomes purs sécrètent de l'HCG [69, 70]. Pendant longtemps, on a cru que cette sous-catégorie (sHCG+) avait un pronostic défavorable. À l'examen anatomopathologique, les sHCG+ montrent un aspect cytologique de base semblable aux séminomes non sécrétants (sHCG-), avec en plus la présence soit de cellules géantes syncytiotrophoblastiques, ou des cellules de type Langerhans [71]. Les symptômes locaux des sHCG+ ne sont pas différents de ceux des sHCG-, avec l'apparition d'une masse testiculaire généralement indolore. On estime toutefois qu'environ 10 % des sHCG+ présentent à un degré plus ou moins important une gynécomastie. Le bilan classique comporte un ultrason testiculaire et un CT-Scan du corps entier ainsi qu'un bilan biologique avec marqueurs. Dans une étude, sur 132 patients avec sHCG+, 104 avaient des valeurs de base d'HCG augmentées jusqu'à 10 fois (groupe I), 20 jusqu'à 100 fois (groupe II) et 8 au-delà de 100 fois et jusqu'à 1 400 fois (groupe III). Le pronostic, stade par stade s'est révélé identique dans les trois groupes à celui rapporté dans des études de séminomes non sécrétants [69]. Les options thérapeutiques sont en principe les mêmes que pour les tumeurs non sécrétantes, avec une nuance en ce qui concerne la surveillance. La chirurgie consiste en une orchidectomie inguinale qui, dans les stades I (absence de métastase ganglionnaire), peut être suivie soit d'une radiothérapie ganglionnaire postopératoire [69, 72] soit d'une chimiothérapie à base de carboplatine [73, 74]. Dans les deux cas, le pronostic s'est révélé excellent avec 97 à 100 % de survie à cinq ans [69, 72-74]. En revanche, la surveillance postopératoire, qui est actuellement l'une des options acceptées dans les séminomes sHCG-, devrait être considérée avec prudence dans les sHCG+, en raison d'un taux de rechute plus élevé, comme constaté dans une étude espagnole publiée en 2005. Dans les sHCG+ de stade IIA, aussi bien la radiothérapie ganglionnaire que la chimiothérapie ont abouti à d'excellents résultats, alors que dans les stades plus avancés (IIB, IIC, III et IV), le traitement de base en est une polychimiothérapie à base de sels de platine. Dans ces cas avancés, les résultats de la chimiothérapie se sont avérés excellents et comparables à ceux obtenus avec les séminomes non sécrétants de même stade. Des facteurs pronostiques ont été établis dans plusieurs séries de sHCG+ : comme pour les autres séminomes, il s'agit du stade T, de l'infiltration de l'albuginée et de l'épididyme, de la taille, et de l'atteinte ganglionnaire.

En résumé, la prise en charge du sous-groupe de séminomes sécrétant des HCG est la même que pour les séminomes non sécrétants, à l'exception peut-être de la surveillance dans les stades I qui ne devrait être considérée qu'avec prudence.

## Références

1. Miller RC, Villa S, Kamer S *et al.* (2006) Palliative treatment of Erdheim-Chester disease with radiotherapy: a Rare Cancer Network study. *Radiother Oncol* 80: 323-6
2. Heath M, Jaimes N, Lemos B *et al.* (2008) Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 58: 375-81
3. Belkacémi Y, Mirimanoff RO, Ozsahin M (2010) *Management of Rare Tumours*. Springer Verlag
4. Weber DC, Miller RC, Villa S *et al.* (2006) Outcome and prognostic factors in cerebellar glioblastoma multiforme in adults: a retrospective study from the Rare Cancer Network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 179-86
5. Demir MK, Hakan T, Akinci O *et al.* (2005) Primary cerebellar glioblastoma multiforme. *Diagn Interv Radiol* 11: 83-6
6. Simpson JR, Horton J, Scott C *et al.* (1993) Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 239-44
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ *et al.* (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-96
8. Rubinstein L (1972) *Pathology of Tumors of the Nervous System*. AFIP
9. Monnard V, Sun A, Epelbaum R *et al.* (2006) Primary spinal epidural lymphoma: patients' profile, outcome, and prognostic factors: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 817-23
10. Rathmell AJ, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB *et al.* (1992) Localized extradural lymphoma: survival, relapse pattern and functional outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Radiother Oncol* 24: 14-20
11. Svane-Knudsen V, Jorgensen KE, Hansen O *et al.* (1998) Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a series of 115 patients. *Rhinology* 36: 12-4
12. Constantinidis J, Steinhart H, Koch M *et al.* (2004) Olfactory neuroblastoma: the University of Erlangen-Nuremberg experience 1975-2000. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130: 567-74
13. Kadish S, Goodman M, Wang CC (1976) Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37: 1571-6
14. Bellizzi AM, Bourne TD, Mills SE *et al.* (2008) The cytologic features of sinonasal undifferentiated carcinoma and olfactory neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 129: 367-76
15. Raghavan P, Phillips CD (2007) Magnetic resonance imaging of sinonasal malignancies. *Top Magn Reson Imaging* 18: 259-67
16. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC (2001) Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2: 683-90
17. Loy AH, Reibel JF, Read PW *et al.* (2006) Esthesioneuroblastoma: continued follow-up of a single institution's experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 134-8
18. Harris NL (1999) Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 111: S94-103

19. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM (2008) Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjogren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 34: 921-33, viii
20. Roh JL, Huh J, Suh C (2008) Primary non-Hodgkin's lymphomas of the major salivary glands. *J Surg Oncol* 97: 35-9
21. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M *et al.* (2001) Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1258-64
22. Anacak Y MR, Constantinou N (2011) MALT Lymphoma of the Salivary Glands. *Int J Radiat Oncol* (sous presse)
23. Strobel P, Marx A, Zettl A *et al.* (2005) Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO Classification 2004. *Surg Today* 35: 805-11
24. Zerhouni EA, Scott WW, Jr., Baker RR *et al.* (1982) Invasive thymomas: diagnosis and evaluation by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 6: 92-100
25. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN *et al.* (1974) The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* 134: 374-9
26. El-Bawab H, Al-Sugair AA, Rafay M *et al.* (2007) Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic pathology. *Eur J Cardiothorac Surg* 31: 731-6
27. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K *et al.* (1981) Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48: 2485-92
28. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y *et al.* (2001) Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 25: 103-10
29. Falkson CB, Bezjak A, Darling G *et al.* (2009) The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 4: 911-9
30. Kim BK, Cho BC, Choi HJ *et al.* (2008) A single institutional experience of surgically resected thymic epithelial tumors over 10 years: clinical outcomes and clinicopathologic features. *Oncol Rep* 19: 1525-31
31. Curran WJ, Jr., Kornstein MJ, Brooks JJ *et al.* (1988) Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 6: 1722-7
32. Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ, Sr. *et al.* (1993) Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer* 71: 1219-23
33. Gaisert HA, Mark EJ (2006) Tracheobronchial gland tumors. *Cancer Control* 13: 286-94
34. Goldstraw P (2009) IASLC staging manual in thoracic oncology, Editorial Rx Press
35. Licht PB, Friis S, Pettersson G (2001) Tracheal cancer in Denmark: a nationwide study. *Eur J Cardiothorac Surg* 19: 339-45
36. Macchiarini P (2006) Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol* 7: 83-91
37. Gaisert HA, Grillo HC, Shadmehr MB *et al.* (2004) Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. *Ann Thorac Surg* 78: 1889-96; discussion 96-7

38. Regnard JF, Fourquier P, Levasseur P (1996) Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French Society of Cardiovascular Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 808-13; discussion 13-4
39. Bousquet G, Confavreux C, Magne N *et al.* (2007) Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol* 85: 355-61
40. Adem C, Reynolds C, Ingle JN *et al.* (2004) Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 91: 237-41
41. Gutman H, Pollock RE, Ross MI *et al.* (1994) Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. The M. D. Anderson experience. *Surgery* 116: 505-9
42. Yang JC, Chang AE, Baker AR *et al.* (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16: 197-203
43. Johnstone PA, Pierce LJ, Merino MJ *et al.* (1993) Primary soft tissue sarcomas of the breast: local-regional control with post-operative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 671-5
44. Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P *et al.* (2003) Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 21: 2583-8
45. Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H *et al.* (1999) Role of radiotherapy in sarcoma of the breast--a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol* 52: 173-8
46. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N *et al.* (2006) Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast--a retrospective study. *Eur J Cancer* 42: 2715-21
47. Brenner B, Tang LH, Shia J *et al.* (2007) Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol* 34: 43-50
48. Yasui O, Tsukamoto F, Kudo K (2006) Small cell undifferentiated carcinoma of the ascending colon with rapid enlargement after resection: report of a case and review of the literature. *Tohoku J Exp Med* 209: 361-7
49. Frazier SR, Kaplan PA, Loy TS (2007) The pathology of extrapulmonary small cell carcinoma. *Semin Oncol* 34: 30-8
50. Nichols GL, Kelsen DP (1989) Small cell carcinoma of the esophagus. The Memorial Hospital experience 1970 to 1987. *Cancer* 64: 1531-3
51. O'Byrne KJ, Cherukuri AK, Khan MI *et al.* (1997) Extrapulmonary small cell gastric carcinoma. A case report and review of the literature. *Acta Oncol* 36: 78-80
52. Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED (1994) Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 37: 635-42
53. Huncharek M, Muscat J (1995) Small cell carcinoma of the esophagus. The Massachusetts General Hospital experience, 1978 to 1993. *Chest* 107: 179-81

54. Casas F, Ferrer F, Farrus B *et al.* (1997) Primary small cell carcinoma of the esophagus: a review of the literature with emphasis on therapy and prognosis. *Cancer* 80: 1366-72
55. Galanis E, Frytak S, Lloyd RV (1997) Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 79: 1729-36
56. Ku GY, Minsky BD, Rusch VW *et al.* (2008) Small-cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: review of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Oncol* 19: 533-7
57. Wanebo HJ, Woodruff JM, Farr GH *et al.* (1981) Anorectal melanoma. *Cancer* 47: 1891-900
58. Thibault C, Sagar P, Nivatvongs S *et al.* (1997) Anorectal melanoma--an incurable disease? *Dis Colon Rectum* 40: 661-8
59. Chute DJ, Cousar JB, Mills SE (2006) Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol* 126: 93-100
60. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA *et al.* (2003) Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg* 196: 206-11
61. Belli F, Gallino GF, Lo Vullo S *et al.* (2009) Melanoma of the anorectal region: the experience of the National Cancer Institute of Milano. *Eur J Surg Oncol* 35: 757-62
62. Ballo MT, Gershenwald JE, Zagars GK *et al.* (2002) Sphincter-sparing local excision and adjuvant radiation for anal-rectal melanoma. *J Clin Oncol* 20: 4555-8
63. Kim KB, Sanguino AM, Hodges C *et al.* (2004) Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer* 100: 1478-83
64. Palmgren JS, Karavadia SS, Wakefield MR (2007) Unusual and underappreciated: small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 34: 22-9
65. Hansson J, Abrahamsson PA (2001) Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate. *Ann Oncol* 12 Suppl 2: S145-52
66. Van der Heijden HF, Heijdra YF (2005) Extrapulmonary small cell carcinoma. *South Med J* 98: 345-9
67. Fricke E, Machtens S, Hofmann M *et al.* (2003) Positron emission tomography with 11C-acetate and 18F-FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 607-11
68. Stein ME, Bernstein Z, Abacioglu U *et al.* (2008) Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutic implications--a retrospective study of 30 patients from the rare cancer network. *Am J Med Sci* 336: 478-88
69. Mirimanoff RO, Sinzig M, Kruger M *et al.* (1993) Prognosis of human chorionic gonadotropin-producing seminoma treated by postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 17-23
70. Paus E, Fossa SD, Risberg T *et al.* (1987) The diagnostic value of human chorionic gonadotrophin in patients with testicular seminoma. *Br J Urol* 59: 572-7
71. Butcher DN, Gregory WM, Gunter PA *et al.* (1985) The biological and clinical significance of HCG-containing cells in seminoma. *Br J Cancer* 51: 473-8

72. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U *et al.* (1999) Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Seminoma Study Group. *Eur Urol* 36:601-8
73. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X *et al.* (2005) Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 23: 8717-23
74. Oliver RT, Mason MD, Mead GM *et al.* (2005) Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 366: 293-300

**Partie XV**  
-  
**Soins de support**



Malgré les progrès de la galénique et l'utilisation plus fréquente de la voie orale, la chimiothérapie anticancéreuse repose encore essentiellement sur l'utilisation intraveineuse de molécules plus ou moins vésicantes, administrées parfois de façon prolongée sur une période de plusieurs mois. L'une des conditions essentielles à la réalisation d'un traitement optimal est donc de disposer d'un abord veineux facilement accessible et fiable.

---

## Types de cathéter

Deux types de matériel sont le plus souvent utilisés en cancérologie :

- soit des cathéters de type Hickman-Broviac [1]. Ces cathéters à émergence cutanée comprennent un système de fixation par un petit manchon de dacron [2, 3]. Ils sont constitués de silastic (gomme siliconé radio-opaque). Ils existent en différentes tailles et peuvent être à simple ou double lumière ;
- soit des chambres implantables utilisées maintenant depuis une vingtaine d'années. Ces chambres sont construites en titane ou en plastique, voire en matériaux composites. Elles comprennent un septum auto-obturateur accessible à des ponctions répétées au moyen d'aiguilles de Huber. Ces chambres sont maintenant compatibles avec l'imagerie par résonance magnétique. Chaque matériel possède ses propres avantages et inconvénients. Les réservoirs en plastique peuvent éventuellement voir leur fond endommagé par les ponctions répétées, favorisant ainsi l'accumulation d'impuretés. Les réservoirs métalliques peuvent, eux, endommager les aiguilles de Huber au contact du fond, aboutissant à une détérioration de la membrane lors du retrait de l'aiguille et compromettant l'étanchéité du système.

---

## Choix du cathéter

Le choix entre cathéter externe et chambre implantable dépend bien entendu de l'habitude des équipes, mais surtout du type de traitement à réaliser : chimiothérapie conventionnelle prolongée orientant vers l'utilisation d'une chambre implantable, traitement plus intensif impliquant une nutrition parentérale, des transfusions fréquentes, des prélèvements sanguins répétés orientant vers l'utilisation d'un cathéter externe [4-7].

---

## Choix du territoire veineux

L'implantation est habituellement réalisée dans le territoire cave supérieur dans la veine sous-clavière gauche ou jugulaire interne droite et dans la mesure du possible en peau saine, non irradiée. Le choix du site d'insertion doit aussi prendre en compte les antécédents du patient et l'anatomie vasculaire. L'intégrité de celle-ci doit être évaluée en cas de tumeur envahissant ou comprimant le médiastin ou les creux susclaviculaires, ou en cas de radiothérapie antérieure. Son exploration fait appel à l'échographie-doppler, voire à l'angiographie.

---

## Technique d'insertion

La pose de ces dispositifs se fait au bloc opératoire dans les conditions habituelles d'asepsie. Ils peuvent être posés sous anesthésie locale chez un patient informé et préalable du déroulement de la pose.

La technique d'insertion dépend du matériel utilisé : cathéter externe, chambre préconnectée ou chambre assemblable. Dans tous les cas, après cathétérisme du vaisseau choisi, le cathéter sous contrôle radiologique est poussé jusqu'au niveau de la veine cave supérieure à la limite de l'oreillette droite [8, 9].

Les cathéters de Hickman-Broviac sont tunnelisés sous la peau et l'extrémité externe est suturée à la peau entre le sternum et le mamelon. Les boîtiers de perfusion sont en revanche placés dans une loquette cutanée à proximité du site d'insertion veineuse. Ces boîtiers doivent être :

- suffisamment superficiels pour être aisément repérables par l'équipe infirmière ;
- bien appuyés sur un plan osseux pour une plus grande facilité lors de leur abord.

---

## Surveillance précoce

Le cliché thoracique de face permet de vérifier la bonne position du cathéter, l'absence de coude ou de pincement au niveau de l'angle costoclaviculaire, l'absence de complication immédiate.

---

## Entretien du cathéter

En 2006, des recommandations infirmières ont été publiées afin de prévenir les complications des cathéters centraux [10]. La manipulation du cathéter doit être effectuée dans des conditions stériles avec port de gants stériles, champs stérile et après désinfection de la peau avec de la chlorhexidine à 2 %. Afin d'éviter la formation de caillot ou de débris de fibrine, des rinçages avec une seringue de 10 ou 20 mL de sérum physiologique à 0,9 % sont préconisés avant et après chaque uti-

lisation de la voie veineuse centrale. En cas de non-utilisation prolongée d'un cathéter, il n'y a aucune donnée scientifique sur les recommandations concernant l'entretien, le maintien ou l'ablation de ce dernier.

---

## Complications immédiates

Elles incluent pneumothorax, hémithorax, mauvaise position, arythmies, perforation artérielle à l'origine d'hématome et surviennent chez 6,2 % à 11,7 % des patients [11]. Les échecs et les fausses routes sont rares lors de la pose chirurgicale. Les fausses routes sont théoriquement dépistées lors de la pose sous contrôle par amplificateur de brillance. Les blessures artérielles et veineuses sont aussi rares lors de la mise en place par voie chirurgicale, la dissection permettant une bonne exposition du vaisseau cathétérisé. Le repérage écho-guidé préalable minimise de façon significative les risques de traumatismes vasculaires lors de la pose du cathéter par voie percutanée [12, 13].

### Pneumothorax

C'est une complication de l'abord sous clavier dans un 1,5 à 3,1 % des cas. Habituellement asymptomatiques lorsqu'ils représentent moins de 30 % de l'hémithorax, ils sont spontanément résolutifs et nécessitent une simple surveillance radiologique. De rares pneumothorax peuvent survenir plusieurs heures voire plusieurs jours après l'insertion du cathéter et peuvent nécessiter un drainage pleural en fonction de la taille du pneumothorax et/ou de la sévérité des symptômes respiratoires [14, 15].

### Rotation du site

La rotation du site est prévenue par fixation systématique du boîtier sur l'aponévrose [16].

---

## Complications tardives

Elles surviennent en général après la première cure de chimiothérapie et peuvent être classées en complications mécaniques (pinch-off syndrome, désadaptation, rupture, migration), extravasation, infections, occlusion du cathéter et thrombose de la veine.

## Complications mécaniques

La désadaptation de la chambre et du cathéter peut résulter soit d'une mauvaise fixation lors de la pose soit d'une hyperpression lors d'un essai de désobstruction en force [17]. La rupture du cathéter peut aussi être consécutive à la compression chronique d'un cathéter au contact de l'articulation costoclaviculaire (syndrome de la pince costoclaviculaire ou pinch-off syndrome) [18]. Ces incidents peuvent déboucher sur une embolie de cathéter dans les cavités droites, ou les branches des artères pulmonaires. Le retrait du fragment embolisé se fait alors à l'aide d'une sonde en J et d'un lasso sous contrôle radiologique.

## Extravasations

Elle surviennent dans 0,1 à 6,5 % des cas selon Ener [19] et font suite à une rupture, une migration du cathéter ou à une perforation de la paroi du cathéter. Il faut y penser devant une douleur lors de la perfusion de produits cytotoxiques imposant l'arrêt de celle-ci et l'aspiration du produit diffusé au niveau du site. Dans les cas les plus graves, cette extravasation peut entraîner une nécrose tissulaire nécessitant un geste chirurgical spécialisé.

## Déplacement du cathéter

Le déplacement sans rupture est un événement rare qui doit être évoqué devant l'existence d'une douleur à l'injection et l'absence de reflux. Le déplacement peut s'expliquer par des modifications des pressions vasculaires intrathoraciques [20]. L'injection de sérum salé isotonique rapide pratiquée en orthostatisme sous contrôle radiologique peut permettre de replacer le cathéter en bonne position. La récurrence du phénomène peut conduire au changement du matériel implanté.

## Obstruction du cathéter

Elle peut être due à une mauvaise position de l'extrémité du cathéter, une obstruction de la lumière par des précipitations médicamenteuses, des dépôts de fibrine [8].

## Thrombose veineuse

La survenue d'une thrombose est corrélée au degré d'agression de la paroi veineuse lors de l'insertion du cathéter central, responsable de la formation d'un thrombus dont la pérennité dépend d'un facteur thrombogène local ou général. Les facteurs de risque de survenue de thrombose sur cathéter central sont maintenant mieux identifiés : une situation trop proximale de l'extrémité inférieure du cathéter, la structure chimique du cathéter, les cathéters double ou triple lumière, la durée de pose prolongée, une infection sur cathéter. Le rôle des mutations des

facteurs de thrombophilie II et V tend à se dégager [21]. La prévalence d'embolie pulmonaire symptomatique est estimée à 12 % d'après la revue de Verso et Agnelli [22]. L'échographie-doppler est l'examen à réaliser en première intention chez les patients symptomatiques comme l'indiquent les dernières recommandations de l'ANAES [23]. Selon les standards, options, recommandations publiées en 2008, le traitement curatif repose sur l'utilisation prolongée des héparines de bas poids moléculaire, sans retrait du cathéter [24]. En cas d'insuffisance rénale sévère, le traitement doit reposer sur une héparine normo-fractionnée avec un relais précoce par AVK. Le maintien du cathéter nécessite qu'il soit indispensable, fonctionnel, bien positionné, non infecté avec une évolution clinique favorable sous surveillance rapprochée. La réactualisation de 2004 des recommandations de 2001 de l'American College of Chest Physicians ne préconise plus de prévention primaire de thrombose sur cathéter, en particulier par les AVK [25].

### **Conduite à tenir devant un dysfonctionnement de la chambre**

Devant un dysfonctionnement de la chambre implantable, certains examens simples permettent le diagnostic : radiographie standard permettant de détecter une mauvaise position, une coudure ; l'opacification de la lumière permet de mieux apprécier un rétrécissement de la lumière, une obstruction distale du cathéter ou une fuite. Les thromboses formées dans la lumière du cathéter peuvent être dans la majorité des cas traitées par des injections de petites quantités d'urokinase (500 à 2 500 U/mL dans 2 mL laissés de 30 min à 2 h) [11].

### **Complications infectieuses**

Elles semblent plus fréquentes chez les patients porteurs de cathéter externe que chez ceux porteurs de chambre implantable [26, 27]. L'immunodépression chimio-induite apparaît comme un facteur de risque majeur [28].

Plusieurs tableaux cliniques peuvent s'observer :

- la survenue de frissons et de fièvre parfois associés à des signes de choc dans les heures qui suivent la manipulation du site d'infusion implantable. Le diagnostic est alors confirmé par les hémocultures quantitatives comparatives prélevées simultanément sur le site suspect et les veines périphériques ;
- l'infection du matériel est manifeste : écoulement purulent, réaction inflammatoire sur le trajet tunnelisé d'un cathéter ou au niveau du site d'injection. L'ablation du matériel et la culture du dispositif associée à des prélèvements bactériologiques sont alors indispensables. Une antibiothérapie adaptée au germe est nécessaire, associée aux soins locaux pendant une quinzaine de jours.

### Traitement des infections liées au cathéter

La constatation d'une infection liée à un cathéter implique en règle le retrait et la culture du cathéter. La durée de l'antibiothérapie adaptée dépend alors du type de germes responsables et de l'éventualité de complications associées (endocardite, métastase infectieuse).

Selon les recommandations des Standards, Options et Recommandations [29], la suspicion d'une infection liée à un cathéter (ILC) impose le retrait d'emblée de celui-ci devant quatre situations :

- en cas de signes de choc, en l'absence d'autre infection évidente ;
- en cas d'infection locale profonde, associée ou isolée ;
- en cas de thrombophlébite septique ;
- lorsque la voie n'est pas ou plus indispensable.

En cas de forte suspicion d'infection systémique, une antibiothérapie probabiliste active sur les staphylocoques sensibles à la méthicilline (les germes les plus fréquents) sera débutée [30]. Une nouvelle évaluation clinique et bactériologique est nécessaire à la 48<sup>e</sup> heure afin d'envisager secondairement le maintien ou le retrait de la voie veineuse centrale lorsque ce dernier ne s'imposait pas initialement et pour adapter l'antibiothérapie en fonction du germe isolé.

L'ablation secondairement de la voie veineuse centrale est impérative en cas de :

- absence d'amélioration clinique au bout de 48 heures ;
- persistance ou réapparition d'hémocultures positives au-delà de 48 heures ;
- en cas d'isolement de *Staphylococcus aureus*, d'une levure, de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Stenotrophomonas sp*, d'une mycobactérie, de *Bacillus sp* ou d'infection polymicrobienne.

Elle est recommandée :

- en cas d'isolement de certains bacilles Gram négatif virulents tels que *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*.

### Traitement des infections sur cathéter, cathéter en place

En dehors des situations décrites ci-dessus, le traitement d'une ILC peut s'envisager cathéter en place. En effet, de nombreuses études ont montré que 80 % des cathéters enlevés pour suspicion d'ILC étaient stériles et 50 à 90 % de ces infections sont contrôlées sans ablation du matériel [31-33].

Le traitement antibiotique peut être administré par voie systémique ou localement selon la méthode du verrou antibiotique. Cette méthode consiste à laisser en place 12 heures par jour la lumière interne du cathéter infecté en contact avec une forte concentration (100 à 1 000 fois la CMI) d'un antibiotique adapté au germe. Ce verrouillage est renouvelé tous les jours pendant 10 à 15 jours [34]. Elle est indiquée dans les infections non compliquées en particulier à staphylocoques coagulase négative.

## Durée de l'antibiothérapie systémique

Elle dépend du statut immunitaire et du germe isolé. En cas d'infection à staphylocoque coagulase négative ou d'entérocoques, l'antibiothérapie systémique n'est pas indispensable chez le sujet non neutropénique. Lorsqu'elle est utilisée, elle doit être de courte durée, inférieure à sept jours. Chez le sujet neutropénique, elle sera prolongée jusqu'à la sortie d'aplasie et après plusieurs jours d'apyrexie. En cas d'infection à staphylocoques dorés, l'antibiothérapie sera prolongée quatre à six semaines, quel que soit le statut immunitaire, en raison du risque septique à distance (endocardites, abcès cérébraux) [31, 32].

## Conclusion

L'emploi des cathéters centraux de longue durée, en particulier les chambres implantables, semblent se généraliser chez les patients atteints de cancers (préservation du capital veineux périphérique, confort du malade, diminution du risque d'extravasation). Le taux global de complications de ces chambres tend à diminuer eu égard à leur utilisation de plus en plus répandue, 0,23 pour 1 000 jours d'utilisation pour BOW [35]. En particulier, le contrôle sous scopie de la bonne position du cathéter, la réalisation d'échographie-doppler de repérage minimisant les risques de traumatisme vasculaire lors de la pose ont fortement diminué les complications liées directement à l'insertion du cathéter. Les recommandations infirmières relatives à la manipulation des cathéters veineux centraux et l'éducation des patients contribuent à la prévention des complications tardives sur cathéters.

## Références

1. Broviac JW, Cole JJ, Schribner B (1973) A silicone rubber a trial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet* 136: 602
2. Niederhuber JL, Ensminger W, Gyves JW *et al.* (1982) Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery* 92: 706-11
3. Chevrel JP, Destable MD, Breau JL, Dilin C (1988) Boîtiers de perfusion implantables, expérience de 360 cas. *Presse Méd* 17: 17-20
4. Leglise P (1998) Chambres à cathéter (intraveineux) implantables. Choix du matériel : différents types de cathéters et de sites, caractéristiques et spécificités. *Cahiers d'Oncologie* 7: 267-9
5. May GS, Davis C (1988) Percutaneous catheters and totally implantable access systems. *J IV Nurs* 11: 97
6. Wurzel-CK, Halom K, Feldman JF, Rubin LG (1991) Infection rates of Broviac-Hickman catheters and implantable venous devices. *Am J Dis Child* 142: 536

7. Alexander HR (1994) Clinical performance of long term venous access devices. In: HR Alexander HR ed, *Vascular access in the cancer patient*. JB lippincott, Philadelphia, 18
8. Alexander HR (1997) *Vascular access and specialized techniques of drug delivery*. In *Cancer: principles and practice of Oncology*, ed Lippincott-Rave Publishers 725-34
9. Douard MC, Jacob L, Marie O *et al.* (1992) *Abords veineux de longue durée : techniques et complications*. Editions techniques. Encycl Med Chir, Anesthésie Réanimations, Paris-France 36-740-A-10 : 8
10. Infusion Nurses Society *Infusion Nursing Standards of Practice* (2006) *J Infus Nurs* 29 (suppl): S1-S92
11. McGee DC, Gould MK (2003). Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 348: 1123-33
12. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA *et al.* (1996) Ultrasound guidance for placement of central venous catheters : a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 24: 2053-8
13. Wigmore TJ, Smythe JF, Hacking MB *et al.* (2007) Effect of implementation of NICE guidelines for ultrasound guidance on the complication rates associated with central venous catheter placement in patients presenting for routine surgery in a tertiary referral center. *Br J Anaesth* 99: 662-5
14. Soulsby T (1998) British Thoracic Society guidelines for the management of spontaneous pneumothorax: do we comply with them and do they work ? *J Accid Emerg Med* 15: 317-21
15. Giacomini M, Lapichino G, Armani S *et al.* (2006) How to avoid and manage a pneumothorax. *J Vasc Access* 7: 7-14
16. Barrat C (1998) Mise en place chirurgicale d'un site implantable, indications, avantages, complications précoces. *Cahiers d'Oncologie* 7: 273-5
17. Desruennes E, Ouaknine-Orlando B (1998) Complications mécaniques des sites implantés. *Cahiers d'Oncologie* 7 : 290-4
18. Hinke DH, Zandt-Stastny DA, Goodman LR *et al.* (1990) Pinch-off syndrome: a complication of implantable subclavian venous access devices. *Radiology* 177: 353-6
19. Ener RA, Meglathery SB, Styler M (2004) Extravasation of systemic hematological therapies. *Ann Oncol* 15: 858-62
20. Collin GR, Ahmadijad AS, Misse E (1997) Spontaneous migration of subcutaneous central venous catheters. *Am Surg* 63: 322-6
21. Dentali F, Gianni M, Agnelli G *et al.* (2007) Association between inherited thrombophilic abnormalities and central venous catheter thrombosis in patients with cancer: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*
22. Verso M, Agnelli G (2003) Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 21: 3665-75
23. Anaes (2005) *Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale*, p 44
24. Debourdeau P, Farge-Banal D, Bosquet L *et al.* (2008) Traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéters chez les patients atteints de cancer. Standards, options : recommandations

25. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA *et al.* (2004) Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126 (suppl. 3): 338S-400S
26. Harvey MP, Frent RJ, Joshue DE *et al.* (1986) Complications associated with indwelling venous Hickman catheters in patients with hematological disorders. *Aust Nzj Med* 16: 211
27. Morère JF, Nahon S, Boaziz C (1993) Implantable port related sepsis in cancer patients. Recent advanced in chemotherapy. American society for microbiology 542-543
28. Morère JF, Astagneau P, Maugat S *et al.* (1998) Catheter-related sepsis (CRS) in cancer and HIV infected patients: a multicentric cohort study. *Proceeding Am Soc Clin Oncol* 17: 65a (abstract 251)
29. Standards, Options et Recommandations: Infection et cancer. FNCLCC, 1999
30. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ *et al.* (2001) Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32: 1249-72
31. Clarke DE, Raffin TA (1990) Infectious complications of indwelling long-term central venous catheters. *Chest* 97: 966-72
32. Raad I, Hanna H, Maki D (2007) Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 7: 645-57
33. Nitenberg G, Antoun S, Escudier B, Leclercq B (1991) Complications infectieuses liées aux abords veineux centraux. In: Nitenberg G, Cordonnier C (eds) *Les infections graves en onco-hématologie*. Masson, Paris, p 55-73
34. Messing B, Thuillier F, Alain S, Peitra-Cohen S (1991) Traitement par verrou local d'antibiotique des infections bactériennes liées au cathéters centraux en nutrition parentérale. *Nutr Clin Metabol* 5: 105-12
35. Bow EJ, Kilpatrick MG, Clinch J (1999) Totally implantable venous access port systems for patients receiving chemotherapy for solid tissue malignancies: a randomized controlled clinical trial examining the safety costs and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 1: 1267-73



---

## Introduction

Les progrès permanents menés dans le domaine de la cancérologie, notamment avec l'essor des nouveaux traitements et techniques, permettent aux patients de mieux tolérer les traitements et de vivre plus longtemps. Pour autant quantité de vie est-elle équivalente ou en accord avec qualité de vie ? C'est tout le sens de la question soulevée depuis plusieurs années dans le domaine des soins de support.

Les dernières estimations épidémiologiques, publiées en mars 2008 par l'Institut national de veille sanitaire, en collaboration avec l'Institut national du cancer (INCa), mettent en avant une augmentation importante de l'incidence des cancers, mais également une diminution de la mortalité [1]. Le nombre de nouveaux cas a doublé entre 1980 et 2005, passant de 170 000 à 320 000, liés pour 25 % à l'augmentation démographique de la population et pour 20 % à son vieillissement. Le nombre de décès par cancer en 2005 est estimé à 146 000, en diminution au regard des données démographiques, avec un taux standardisé de mortalité de – 1,1 % chez l'homme et – 0,9 % chez la femme.

L'étude Eurocare publiée dans le *Lancet Oncology* en 2007 a apporté des résultats proches en Europe avec une amélioration des taux de survie relative, portée à 51,9 % en moyenne quels que soient le sexe et la localisation [2].

Les explications de ces données épidémiologiques sont nombreuses, mais trois raisons peuvent être mises en avant :

- l'amélioration des conditions de diagnostic et du dépistage ;
- les progrès thérapeutiques anticancéreux, notamment le développement actuel des thérapies ciblées ;
- mais également une amélioration de la qualité des soins et de l'accompagnement, mise en exergue par le développement des soins de support oncologiques.

Tous les soignants impliqués dans la prise en charge du malade aident, chacun à leur niveau, à l'amélioration de ces données démographiques. L'augmentation de la survie de nos patients nécessite un regard attentif à leur qualité de vie. L'essor des nouveaux traitements s'accompagne de la survenue de nouvelles toxicités qu'il faut apprendre à gérer. Le rôle de tout soignant, médical ou paramédical, au contact d'un patient cancéreux est important à chaque étape de l'accompagnement du malade, lors du dépistage, du traitement, de la gestion des incidents de parcours mais également dans l'accompagnement de fin de vie en lien avec les équipes de soins palliatifs. L'implication de tous dans les soins de support est donc indispensable et quotidienne.

## Histoire, définition, organisation des soins de support

Après le travail mené pour une reconnaissance de la prise en charge du patient en phase palliative et du mourant dans les années 1980, la philosophie des soins de support a pour objectif de replacer le patient et son entourage au centre du dispositif de soin, à tous les stades de sa maladie, depuis l'annonce jusqu'à la réhabilitation ou la fin de vie.

### Définitions

Les soins de support oncologiques (SOS) ont été définis à la suite de la publication du plan cancer (mesure n° 42) dans le cadre de la circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 (DHOS = Direction de l'hospitalisation et de l'offre de soins) [3].

*« Ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a. »*

Une première définition internationale avait été proposée en 1990 par la MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) [4].

Supportive care: *“The total medical, nursing and psychosocial help which the patients need besides the specific treatment.”* Que l'on traduira par : *« L'accompagnement global médical, soignant et psychosocial que nécessitent les patients au cours de leurs traitements spécifiques ».*

Une dernière définition plus récente correspond à la mise à jour par la MASCC et actualise les objectifs fixés par l'accompagnement du patient atteint de cancer au-delà des traitements dans la phase post-thérapeutique.

*“Supportive care is the prevention and management of the adverse effects of cancer and its treatment across the entire continuum of a patient's illness – including the enhancement of rehabilitation and survivorship”* que l'on traduira ainsi : *« Les soins de support consistent en la prévention et la prise en charge des effets indésirables du cancer et de son traitement tout au long de la maladie du patient, y compris le soutien au rétablissement et aux survivants ».*

Les soins de support ne révolutionnent pas les pratiques souvent bien menées par les équipes soignantes. Ils correspondent à une volonté de meilleure coordination des soins et des soutiens à proposer aux patients atteints de cancer, en optimisant l'énergie déployée par ces soignants. Différents items de soins et organisations ont été identifiés de façon non exhaustive dans la circulaire de la DHOS (tableau I).

On retrouve à la lecture de ces définitions la notion de souffrance globale, énoncée par Kübler Ross lors du développement des soins palliatifs, qui est une souffrance physique, sociale, psychologique et spirituelle. On entendra dans cette globalité l'articulation nécessaire et indispensable entre soins curatifs et palliatifs, afin d'assurer aux malades une continuité d'accompagnement de l'annonce du diagnostic jusqu'aux derniers temps de prise en charge, avec la meilleure coordination et qualité des soins.

**Tableau I** – Items de soins et organisation circulaire DHOS 22/02/2005.

| Douleur                                                                    | Fatigue                                                               | Souffrance psychique                                | Nutrition            |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| Symptômes somatiques : troubles digestifs, respiratoires, génito-urinaires | Réadaptation fonctionnelle : troubles moteurs et handicaps            | Problèmes odontologiques                            | Difficultés sociales |
| Perturbations de l'image corporelle                                        | Accompagnement de fin de vie (articulation avec les soins palliatifs) | Accompagnement des patients et de leur entourage... |                      |

### Historique des soins de support en France

C'est à la suite des premiers états généraux du cancer entre 1998 et 2000 qu'associations de patients et soignants se sont réunis dans le cadre de groupes de mission avec la volonté d'améliorer la prise en charge au quotidien des malades. Après plusieurs réunions de réflexion et de discussion, le groupe de la fédération des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) a publié un texte de référence pour guider la mise en place et l'organisation des soins de support en France [5].

Par la suite, ce concept de soins de support a été identifié dans la mesure 42 du premier plan cancer présenté en 2004, et défini officiellement dans la circulaire de la DHOS du 22/02/05. Dans le paragraphe 1.6.2 et en Annexe 4 : Les soins de support en cancérologie – Mesure 42 du plan cancer, sont décrits :

1. Le contexte et la définition des soins de support
2. La notion de réponse à des besoins
3. La mise en œuvre des soins de support
4. La lisibilité attendue des soins de supports pour les patients
5. Leur organisation au sein des établissements de santé
6. La mission d'enseignement et de recherche relative à ces soins.

Depuis 2005, l'élan des soins de support amène les différents centres et soignants à participer au développement de la qualité des soins avec création de réunions de concertation pluridisciplinaires, équipes mobiles et unités d'hospitalisation en soins de support. Le développement des réseaux est également une pierre angulaire des soins oncologiques de support afin de favoriser le lien ville-hôpital et l'accompagnement des patients hors des institutions. Dès la fin des années 1990, la MASCC organise un congrès annuel international, tandis que l'ASCO en 2003 ouvre une session spécifique dédiée (Patient Care session). En France, sous l'égide de Philippe Colombat, le GRASSPHO (Groupe de réflexion sur l'accompagnement et les soins de support en oncologie), initialement orienté vers la prise en charge palliative, modifie son nom en 2005 pour intégrer cette dimension des soins de support. Un diplôme interuniversitaire en soins oncologiques de support a été créé en 2007 autour des universités Paris V, Paris XI et Orsay.

2008 est l'année d'une « révolution-évolution », puisque l'ensemble des forces, humaines ou associatives, mobilisées autour des soins de support et donc du patient, se regroupe au sein d'une seule association. L'AFSOS (Association francophone pour les soins oncologiques de support), présidée par Ivan Krakowski, a pour mission de poursuivre le développement et de devenir la seule entité recon-

nue pour favoriser les échanges de SOS. Cette association internationale francophone se fixe pour mission d'aider à la reconnaissance et l'engagement dans le même axe d'idée de transversalité et d'optimisation des soins, dans tous les pays de langue française.

### Organisation des soins de support

L'organisation des soins de support s'articule sur la transversalité. L'objectif est de proposer une réflexion multidisciplinaire qui passe par une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire). Les souffrances et les situations à risque sont dépistées lors de la consultation d'annonce par le biais d'un questionnaire d'évaluation, actuellement propre à chaque équipe mais qui devrait être progressivement standardisé. Les dossiers des situations complexes (définies par la nécessité d'intervention de plus de deux équipes transversales) sont alors présentés en RCP afin de proposer une attitude et une prise en charge globales.

Certaines équipes développent des hospitalisations de jour en soins de support (comme en soins palliatifs), afin de permettre au patient une rencontre de plusieurs équipes et *de facto* une prise en charge globale en une unité de lieu et de temps.

Le lien ville-hôpital est à la source d'une parfaite continuité des soins. Il est donc indispensable de mettre en place des connexions avec les réseaux de soins territoriaux, afin de créer des référentiels communs de prise en charge (par exemple dénutrition, nausées-vomissements, douleur, prise en charge palliative...). Le contact avec les équipes libérales (infirmières, médecin traitant, pharmacien...) doit être noué avant chaque retour au domicile et si possible dès la première consultation d'annonce diagnostique ou thérapeutique, afin d'assurer la fluidité des informations et de l'accompagnement.

Une réévaluation régulière de la situation de chaque patient doit être effectuée, qu'il soit dans une situation complexe, pris en charge simultanément par plusieurs équipes, ou qu'il soit simplement en cours de traitement en consultation ou en hôpital de jour.

Une attention particulière doit également être apportée aux patients en phase post-thérapeutique. La formation d'un « dispositif de sortie » doit faire l'objet d'un développement spécifique dans le cadre du deuxième plan cancer présenté en 2009. La place du médecin traitant devrait y être renforcée.

Une prise en charge institutionnelle, enfin, est parfois nécessaire, soit pour optimiser un retour au domicile (soins de suite rééducation, dont la spécificité cancérologique est aujourd'hui valorisée pour certains), soit en cas de maintien au domicile difficile ou impossible (répit familial, unités de soins palliatifs).

## Quelques prises en charge en soins de support

### Anorexie et amaigrissement

L'anorexie et l'amaigrissement sont des symptômes très courants chez les patients cancéreux. Ils sont observés dès le diagnostic de cancer souvent en relation avec une maladie évoluée, du fait du retentissement mécanique des lésions ou de l'impact des cytokines. Certaines localisations (ORL, pulmonaires, digestives) sont ainsi plus souvent associées à ces symptômes. Un mauvais état nutritionnel est souvent cause de majoration des toxicités des traitements et a donc un impact pronostique.

Un amaigrissement supérieur à 10 % du poids corporel dans les six mois précédents le diagnostic nécessitera la mise en place immédiate de mesures de nutrition. Il est important d'évaluer la perte de poids (poids de base – poids actuel), mais également la vélocité de cette perte.

La prise en charge passe par une évaluation initiale rigoureuse, complétée au besoin d'une consultation de diététique, première étape d'une prise en charge transversale. On pourra proposer :

- des conseils diététiques (petits repas fréquents, pris dans le calme et sans précipitation, volumes plus importants le matin que le soir, etc.) ;
- les orexigènes qui stimulent l'appétit parmi lesquels les corticoïdes et les anabolisants ;
- la supplémentation calorique par voie orale, entérale (sonde de gastrostomie) ou parentérale (voie i.v.) est souvent utile notamment en cas de dénutrition pré- ou post-opératoire, de chimiothérapie intensive ou de cancer ORL ;
- des études sont régulièrement présentées afin de trouver des solutions efficaces et bien tolérées (exemple de l'anamoreline, dérivé de GH, qui semble montrer un intérêt dans la prise de masse maigre et aiderait à l'amélioration de la force musculaire).

### Fatigue

La fatigue est un symptôme ressenti par une majorité de patients à un moment ou à un autre de leur évolution. Elle peut être liée à la maladie mais également rattachée au traitement, pouvant être un effet secondaire indésirable propre à certaines molécules ou actes thérapeutiques. Sa subjectivité rend son évaluation difficile. La fatigue est multidimensionnelle et nécessite en ce sens une évaluation pluridisciplinaire : psychologique, diététique, rééducation fonctionnelle... Elle est évaluée par les différentes échelles de performance (Karnofsky, ECOG, OMS...) ainsi que par le biais d'échelles de qualité de vie (FACT, QLQC30 de l'EORTC).

Plusieurs facteurs sont généralement intriqués : la cachexie (sans doute due à la libération de cytokines tumorales et à la réaction de l'hôte), l'immobilité, la détresse psychologique, la biologie (neutropénie, insuffisances rénale et hépatique...), l'anémie, les perturbations hormonales et endocriniennes et les traitements.

Les traitements à ce jour passent par une prise en charge étiologique. C'est pourquoi l'identification d'une cause est indispensable à une bonne prise en charge de l'asthénie. On peut avoir recours à :

- un traitement par érythropoïétine, en cas d'anémie chimio-induite symptomatique, en suivant scrupuleusement les référentiels de bonne pratique clinique ;
- la physiothérapie, pour aider à l'activité physique par des exercices appropriés ;
- des traitements médicamenteux, parmi lesquels les corticoïdes, l'acétate de mégestrol (800 mg/j), actifs rapidement sur une courte période, et le méthylphénydate, utile seulement en cas de fatigue liée à l'usage d'opiacés ou bien à une dépression ;
- une prise en charge psychologique spécifique avec soutien et thérapeutique éventuelle.

### Nausées et vomissements

La prise en charge des nausées et vomissements, qui sont l'une des complications les plus redoutées par les patients, bénéficie encore d'une recherche clinique active, soit à travers de nouvelles molécules (inhibiteurs de la neurokinine de type 1, sétrons à longue durée d'action...), soit par le biais de techniques complémentaires (gingembre, acupuncture, hypnose...). Des référentiels de prise en charge sont régulièrement mis à jour comme présenté dans le tableau II. La stratégie anti-émétique dépend de l'intensité du risque émétique du traitement administré, mais également de facteurs individuels propres au patient (susceptibilité du sexe féminin, d'un historique de vomissement, notamment gravidique, d'anxiété, protection par l'alcool...). Il est fondamental de prévenir le risque émétique de façon optimale, dès le premier cycle de traitement, afin d'enrayer au maximum les nausées et vomissements retardés (> 24 h) et anticipés.

**Tableau II** – Indications (d'après la conférence de Perugia, 2006).

| Chimiothérapies (CT)   | NoVo précoces (entre 0 et 24 h)                                                                       | NoVo retardés (> 24 h post-chimio)                              |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Hautement émétisante   | aprépitant 125 mg<br>+ sétron (dose mini efficace) <i>per os</i><br>+ dexaméthasone 12 mg             | aprépitant 80 mg J2 J3<br>+ dexaméthasone                       |
| Moyennement émétisante | sétron <i>per os</i> + dexaméthasone<br>Sauf AC<br>aprépitant 125 mg<br>+ dexaméthasone 8 mg + sétron | dexaméthasone monothérapie<br>Sauf AC<br>aprépitant 80 mg J2 J3 |
| Peu émétisante         | dexaméthasone pré CT                                                                                  |                                                                 |
| CT sur plusieurs jours | dexaméthasone 20 mg<br>+ sétron les jours de CT                                                       | dexaméthasone 8 mg/j/2 jours<br>post-CT puis 4 mg dernier jour  |

Une liste des traitements de chimiothérapie stratifiée en fonction du risque émétique est proposée dans le tableau III.

**Tableau III** – Risque émétique des médicaments antitumoraux, en l'absence de prophylaxie anti-émétique.

| Très faiblement<br>Risque de NVCI<br>< 10 % | Faiblement<br>Risque de NVCI<br>entre 10 et 30 % | Moyennement<br>Risque de NVCI<br>entre 31 et 90 % | Hautement<br>Risque de NVCI<br>> 90 %        |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Alemtuzumab                                 | Bexarotène                                       | Aldesleukine<br>> 12-15MUF/m <sup>2</sup> *       | Altrétamine                                  |
| Interféron-alpha                            | Capécitabine                                     | Azacitidine                                       | Carmustine > 250 mg/m <sup>2</sup> *         |
| L-Asparaginase                              | Cytarabine 100-200 mg/m <sup>2</sup> *           | Bendamustine                                      | Cisplatine > 50 mg/m <sup>2</sup> *          |
| Bévacizumab                                 | Docétaxel                                        | Busulfan > 4 mg/jour                              | Cyclophosphamide<br>> 1,5 g/m <sup>2</sup> * |
| Bléomycine                                  | Doxorubicine liposomale                          | Carboplatine                                      | Dacarbazine                                  |
| Bortézomib                                  | Étoposide IV                                     | Carmustine < 250 mg/m <sup>2</sup> *              | Méchloréthamine                              |
| Busulfan                                    | Fludarabine <i>per os</i>                        | Cisplatine < 50 mg/m <sup>2</sup> *               | Procarbazine                                 |
| Cétuximab                                   | 5-fluorouracile                                  | Cyclophosphamide<br>< 1,5 g/m <sup>2</sup> *      | Streptozocine                                |
| Chlorambucil                                | Gemcitabine                                      | Cyclophosphamide <i>per os</i>                    |                                              |
| Cladribine                                  | Ixabépilone                                      | Cytarabine > 1 g/m <sup>2</sup> *                 |                                              |
| Dasatinib                                   | Méthotrécate 50-250 mg/m <sup>2</sup> *          | Dactinomycine                                     |                                              |
| Décitabine                                  | Mitomycine C                                     | Daunorubicine                                     |                                              |
| Denileukin diftitox                         | Mitoxantrone                                     | Doxorubicine                                      |                                              |
| Erlotinib                                   | Nilotinib                                        | Épirubicine                                       |                                              |
| Fludarabine IV                              | Paclitaxel                                       | Étoposide <i>per os</i>                           |                                              |
| Géfitinib                                   | Pemetrexed                                       | Idarubicine IV et <i>per os</i>                   |                                              |
| Gemtuzumab                                  |                                                  |                                                   |                                              |
| ozogamycine                                 | Topotécane IV et <i>per os</i>                   | Ifosfamide                                        |                                              |
| Hydroxyurée                                 | Vorinostat                                       | Irinotécane                                       |                                              |
| Lapatinib                                   |                                                  | Imatinib                                          |                                              |
| Lénalidomide                                |                                                  | Lomustine                                         |                                              |
| Melphalan <i>per os</i>                     |                                                  | Melphalan IV > 50 mg/m <sup>2</sup> *             |                                              |
| Méthotrécate<br>< 50 mg/m <sup>2</sup> *    |                                                  | Méthotrécate 250-<br>1 000 mg/m <sup>2</sup> *    |                                              |
| Nélarabine                                  |                                                  | Oxaliplatine > 75 mg/m <sup>2</sup> *             |                                              |
| Panitumumab                                 |                                                  | Témozolomide                                      |                                              |
| Pentostatine                                |                                                  | Trioxys d'arsenic                                 |                                              |
| Rituximab                                   |                                                  | Vinorelbine <i>per os</i>                         |                                              |
| Sorafénib                                   |                                                  |                                                   |                                              |
| Sunitinib                                   |                                                  |                                                   |                                              |
| Temsirolimus                                |                                                  |                                                   |                                              |
| Thalidomide                                 |                                                  |                                                   |                                              |
| Thioguanine                                 |                                                  |                                                   |                                              |
| Trastuzumab                                 |                                                  |                                                   |                                              |
| Vinblastine                                 |                                                  |                                                   |                                              |
| Vincristine                                 |                                                  |                                                   |                                              |
| Vinorelbine IV                              |                                                  |                                                   |                                              |

NVCI : nausées et vomissement chimio-induits ; \* : m<sup>2</sup> de surface corporelle ; F : millions d'unités.

## Mucite

L'incidence des mucites est mal évaluée et varie en fonction des protocoles de chimiothérapie, et de l'association à une radiothérapie. Les principales drogues impliquées sont les drogues utilisées dans les cancers du sein et hématologiques (anthracyclines, 5-FU, doxorubicine liposomale) et les thérapies ciblées. L'incidence la plus importante de complications infectieuses par *Candida* se retrouve dans les cancers tête et cou, en raison des traitements par radiothérapie mais également des chimiothérapies administrées.

L'échelle la plus simple d'évaluation des mucites est l'échelle du NCI (National Cancer Institute) :

- grade I : douleurs modérées et un simple érythème ;
- grade II : ulcérations sans conséquence sur l'alimentation ;
- grade III : alimentation solide impossible, seule l'alimentation liquide est possible ;
- grade IV : toute alimentation orale solide ou liquide est impossible.

### Prévention des mucites

Peu de choses en fait sont validées :

- l'application de glace sur les muqueuses pendant une perfusion de 5-fluorouracile diminue l'incidence des mucites ;
- le *Keratine Growth Factor* (palifermine) est validé pour la prévention des mucites chez des patientes traitées pour des maladies hématologiques mais n'a pas son autorisation de mise sur le marché pour les tumeurs solides ;
- en ce qui concerne les bains de bouche préventifs, la recommandation est d'utiliser du bicarbonate de sodium à 14/1 000 seul ;
- les antiseptiques préventifs ne sont pas recommandés de même qu'il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement anti-infectieux systématique préventif, que ce soit un traitement antibactérien, antifongique ou antiviral.

### Traitement des mucites et candidoses

Le traitement doit s'adapter à la clinique.

L'objectif de la prise en charge des patientes souffrant d'une mucite est de maintenir un bon état d'hydratation et des apports caloriques suffisants. Le maintien d'une hygiène buccale satisfaisante et donc de soins locaux réalisés soit par la patiente à son domicile, soit par l'équipe soignante si la patiente est hospitalisée est indispensable.

### Traitement symptomatique

- Mucite de grade I ou II, recommandation de bains de bouche simples avec du bicarbonate de sodium, pas de traitement anti-infectieux sauf si infection avérée.

- Intérêt éventuellement d'utiliser des anesthésiques locaux type lidocaïne en gel ponctuellement, en prévenant les patients que ce type de médicament inhibe le réflexe de déglutition, à ne pas utiliser avant de s'alimenter.
- Intérêt éventuellement des agents dits « couvrants » qui améliorent les symptômes locaux.
- Le laser basse fréquence aurait un intérêt mais reste difficile d'accès en pratique quotidienne.
- Le traitement antalgique doit être adapté en fonction de l'intensité de la douleur.

### **Traitement curatif**

Il s'agit alors souvent d'un traitement orienté vers une surinfection :

- en cas d'infection fongique localisée, on proposera un traitement en topique local par gel ou comprimé muco-adhésif ;
- en cas d'infection sévère, on proposera de passer à un traitement systémique par voie entérale ou parentérale.

---

## **Effets secondaires des soins oncologiques de support**

Les soins de support ne correspondent pas à une nouvelle discipline, mais à une organisation autour du malade et une coordination des différents intervenants auprès du patient et de ses proches. Cette organisation peut bouleverser les habitudes des services mais à terme doit permettre d'optimiser les prises en charge par une meilleure répartition des rôles et par une plus grande souplesse dans la continuité de l'action des différentes équipes.

### **Érythropoïétines**

Les érythropoïétines sont l'exemple typique de la nécessité de publier et de suivre des référentiels, même pour des traitements de support. Ces molécules sont administrées en cancérologie dans l'indication de l'anémie chimio-induite. L'essor des soins de support dès le début des années 2000 a entraîné une forte augmentation des prescriptions d'EPO, sans toujours suivre les recommandations de prescription. Depuis 2003, une vigilance particulière a ainsi été de mise, tout d'abord en cancérologie ORL [6], puis dans le sein et le poumon [7, 8]. Ces études montrent un impact péjoratif des EPO sur la survie et le taux de réponse. Le débat est toujours d'actualité, les érythropoïétines étant prescrites dans des conditions hors recommandations (absence de chimiothérapie, taux d'hémoglobine initial ou cible très au-dessus des valeurs recommandées...) dans ces études.

### **Biphosphonates**

Les biphosphonates sont indiqués dans les hypercalcémies, mais aussi en traitement des douleurs osseuses, en prévention des événements fracturaires secondaires osseux. Ils peuvent être proposés en traitement adjuvant dans certaines

pathologies comme les cancers du sein, de la prostate. Leur utilisation sans conseils aux patients et aux soignants peut entraîner des insuffisances rénales et des ostéonécroses (notamment mandibulaires). Ces molécules importantes dans le suivi quotidien des patients ont ainsi été accusées d'impact péjoratif en cas de mésusage.

Ces deux exemples prouvent l'importance d'une connaissance et d'un suivi des recommandations d'utilisation des traitements de support afin de suivre le vieil adage hippocratique « *Primum non nocere* ».

## Références

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N *et al.* (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique* 56: 159-75
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M *et al.* (2009) EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 45: 931-91
3. Circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie
4. Klastersky J (1993) Supportive care in cancer patients. *Lung Cancer* 9: 397-404 F: définition MASCC 2
5. Krakowski I, Boureau F, Bugat R *et al.* (2004) For a coordination of the supportive care for people affected by severe illnesses: proposition of organization in the public and private health care centres]. *Bull Cancer* 91: 449-56
6. Henke M, Laszig R, Rube C *et al.* (2003) Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362: 1255-60
7. Leyland Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M *et al.* (2005) Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alpha in mainly non-anaemic patients with metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 23: 5960-72
8. Wright JR, Ung YC, Julian JA *et al.* (2007) Randomized, double blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non small cell lung cancer with disease related anemia. *J Clin oncol* 25: 1021-23

## Érythropoïétine

### Anémie et cancer

L'anémie est une anomalie hématologique fréquemment observée chez les patients atteints de cancer et essentiellement chez ceux qui sont en cours de chimiothérapie. Elle est responsable d'une dégradation de l'état général du patient, de sa qualité de vie et peut occasionner une diminution de l'efficacité des traitements. Le traitement de l'anémie s'intègre donc dans la prise en charge globale des patients atteints de cancer [1].

Le traitement de l'anémie comprend la correction du déficit en fer, les transfusions et l'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante.

L'érythropoïétine est une hormone glycopeptidique produite essentiellement par le rein. Elle est responsable de la régulation de l'érythropoïèse et de la production des érythrocytes. En se fixant au récepteur de l'érythropoïétine, elle induit la différenciation des cellules souches en érythrocytes matures circulants [2]. La production de l'érythropoïétine est stimulée par l'hypoxie tissulaire et diminue quand le nombre de globules rouges augmente [3].

Avec l'amélioration des connaissances sur le rôle et la régulation de l'érythropoïétine, son utilisation dans le traitement de l'anémie est aussi devenue possible. La découverte du gène qui code pour la synthèse de l'érythropoïétine a permis sa production et l'introduction des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASEs) en pratique clinique a nettement amélioré la prise en charge de l'anémie [4].

Même si l'utilisation des ASEs dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints de cancer a été largement un succès, la sécurité de leur utilisation dans cette population a été récemment pointée du doigt [5]. Les résultats de plusieurs études cliniques ont suggéré que les ASEs provoquent des effets indésirables tels que des thromboses veineuses profondes ainsi qu'une progression tumorale chez quelques patients traités hors recommandations.

Il existe plusieurs échelles pour grader la sévérité de l'anémie et celles du National Cancer Institute (NCI) et de l'OMS sont les plus utilisées.

La sévérité des symptômes dépend du degré de l'anémie, de sa vitesse d'installation et des fonctions cardiovasculaire et pulmonaire du patient. Chez les sujets cancéreux les plus âgés, l'anémie devient symptomatique à des taux d'hémoglobine plus élevés que chez des patients du même âge non cancéreux. L'asthénie, la dyspnée, l'oppression thoracique et les palpitations sont les signes cliniques les plus fréquents, responsables d'une altération variable mais constante de la qualité de vie.

L'exploration d'une anémie au cours du cancer comprend plusieurs examens. Les plus fréquemment demandés sont : une numération formule sanguine avec lecture sur lame, taux de réticulocytes, dosages du fer sérique, vitamine B12 et folates, taux de LDH, bilirubine libre et conjuguée, clearance de la créatinine.

Le dosage de l'érythropoïétine n'est pas recommandé chez les patients atteints de cancer car il n'existe pas de corrélation entre le taux de base de l'érythropoïétine et l'efficacité des agents stimulants de l'érythropoïèse.

### **Pathogénie de l'anémie et cancer**

Plusieurs facteurs contribuent à l'apparition de l'anémie : la maladie cancéreuse elle-même, la chimiothérapie, les comorbidités du patient et la perte sanguine.

Le cancer peut causer ou aggraver une anémie déjà préexistante de différentes façons : les cellules tumorales produisent l'interleukine 6 (IL-6), cytokine qui régule la synthèse de l'hepcidine au niveau du foie [6]. L'hepcidine est un peptide qui induit la dégradation de la ferroportine (protéine du transport du fer) d'où une diminution de l'absorption du fer au niveau du tractus gastro-intestinal et une diminution de la production des hématies [7, 8]. La sécrétion par la tumeur d'autres cytokines (TNF-alpha, l'interféron gamma et l'interleukine-1) peut provoquer l'anémie par une suppression des érythroblastes et une diminution de la réponse à l'érythropoïétine [9, 10]. Le cancer peut aussi induire une anémie par infiltration directe de la moelle osseuse par les cellules tumorales [11].

L'anémie peut être aussi induite par les agents cytotoxiques essentiellement par leur effet myélosuppresseur mais aussi par une destruction directe des hématies [12]. Le cisplatine par son effet toxique sur les tubules rénaux, lieu de production de l'érythropoïétine, diminue sa production et induit une anémie [13]. Dans une étude rétrospective chez 616 patients, le cisplatine et les anthracyclines sont les cytotoxiques les plus significativement associés aux transfusions pour anémie [14].

La radiothérapie peut aussi induire une anémie. Une étude rétrospective chez 574 patients montre que la prévalence de l'anémie augmente de 41 % avant le début de la radiothérapie à 54 % à la fin de la radiothérapie [15]. Chez les patients atteints de cancer bronchique, la prévalence augmente de 55 % à 77 %, et passe de 44 % à 63 % chez les patients atteints de cancer colorectal.

Les comorbidités telles qu'une maladie héréditaire ou chronique préexistante et l'insuffisance rénale peuvent être responsables de l'anémie liée au cancer [5]. La perte sanguine par hémorragie, hémolyse ou chirurgie induit une anémie par diminution des réserves de fer et des hématies. Un déficit en vitamine B12 et en folates de même qu'une malnutrition protéino-calorique provoquent une diminution de production des globules rouges.

### **Effet de l'anémie sur l'hypoxie des cellules tumorales**

Dans les conditions d'hypoxie induite par l'anémie, les cellules tumorales expriment le facteur hypoxia-inducible (HIF-1 alpha), une sous-unité du facteur de transcription HIF-1 alpha, qui permet à la cellule tumorale d'exprimer des gènes

impliqués dans l'angiogenèse, la glycolyse et la survie cellulaire [16]. L'hypoxie tumorale et l'expression du facteur HIF-1 alpha induisent la sélection de clones cellulaires adaptés à la survie dans un milieu hypoxique [17]. Ces clones sont généralement plus agressifs et résistants aux traitements [18, 19]. Ce modèle a été démontré dans plusieurs cancers : tête et cou, col utérin, cancer bronchique non à petites cellules, rectum et sarcomes des tissus mous [20-25].

D'après ce modèle, il n'est pas surprenant que l'anémie soit corrélée à une diminution de la survie chez les patients atteints de cancer. Une revue de la littérature de 60 études cliniques a montré que l'anémie est corrélée de façon indépendante à une augmentation globale du risque de décès de 65 % [26]. La survie dans cette revue variait de 7 à 120 mois chez les patients sans anémie *versus* 4 à 96 mois chez les patients anémiques.

Pour ces raisons, les agents stimulants de l'érythropoïèse ont été testés dans des études randomisées afin de diminuer l'hypoxie tumorale, sensibiliser les cellules tumorales à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

## Érythropoïétine et chimiothérapie

Jusqu'au début des années 1980, le principal traitement de l'anémie liée au cancer reposait sur les transfusions de globules rouges. Les transfusions permettent une augmentation rapide du taux de l'hémoglobine et sont spécialement bénéfiques chez les patients qui présentent une anémie chimio-induite nécessitant une correction immédiate de l'anémie. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande les transfusions de globules rouges uniquement dans cette indication. Malgré les progrès réalisés dans la sécurité d'utilisation des produits sanguins labiles dont la diminution des infections transmises par la transfusion, plusieurs risques liés aux transfusions de globules rouges persistent : réactions allergiques liées à la transfusion, insuffisance cardiaque et surcharge en fer observée surtout chez les patients multitransfusés.

Les agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) sont devenus partie intégrante du traitement de l'anémie chimio-induite depuis plusieurs années. Le traitement par ASE assure une augmentation du taux de l'hémoglobine et son principal bénéfice est d'éviter les transfusions. Il existe trois présentations d'ASE en France : époétine alpha, époétine bêta et darbépoétine alpha. Ils sont approuvés pour le traitement de l'anémie chimio-induite chez les patients atteints de cancer. Une revue de la littérature a montré que ces agents ont une efficacité équivalente. Le NCCN privilégie les ASE pour le traitement d'une anémie chimio-induite ne nécessitant pas une correction immédiate par transfusions.

Le traitement par les ASE réduit le recours aux transfusions de 50 % chez les patients qui présentent une anémie chimio-induite. Une revue de la littérature de 57 essais randomisés (9 353 patients) comparant l'utilisation des ASE (époétine alpha, darbépoétine alpha, époétine bêta) à une surveillance a montré une réduction significative des transfusions chez les patients traités [5]. Ces patients ont reçu en moyenne un culot globulaire de moins que les patients surveillés [27].

Une étude randomisée en double aveugle, comparant époétine alpha 150 U/kg trois fois par semaine à un placebo, a montré une diminution de recours aux transfusions chez les patients traités par ASE [28]. Une étude chez 2 030 patients

évaluables traités par époétine alpha 150 U/kg trois fois par semaine, en doublant la dose après huit semaines en cas de non-réponse, a montré une diminution significative des transfusions [29].

Plus récemment, d'autres études randomisées ont confirmé l'efficacité des ASE dans la réduction de l'incidence des transfusions en cas d'anémie chimio-induite. 375 patients présentant une tumeur solide ou une hémopathie traités par chimiothérapie sans sels de platine ont été randomisés entre époétine alpha 150-300 U/kg trois fois par semaine et placebo pendant 12-24 semaines [30]. L'incidence des transfusions était significativement diminuée chez les patients ayant reçu l'ASE (24,7 % vs 39,5 %) avec une augmentation significative du taux d'hémoglobine par rapport à la valeur de base de (2,2 vs 0,5 g/dL).

Une étude de phase III, chez 320 patients traités par chimiothérapie à base de sel de platine pour un cancer bronchique, randomisait darbépoétine alpha 2,25 µg/kg/semaine qui pouvait être doublé en cas de non-réponse à six semaines, et placebo [31]. Les patients traités par l'ASE ont été significativement moins transfusés (52 % vs 27 %) et ont reçu significativement moins de culots globulaires (1,96 vs 0,67 culot respectivement). De plus, le temps jusqu'à la première transfusion a été significativement plus long dans le groupe des patients traités par darbépoétine alpha.

Toutes ces études montrent un bénéfice incontournable des ASE dans la réduction de l'anémie chimio-induite. Cependant, l'effet des ASE sur l'anémie non chimio-induite n'est pas clair. Dans une étude multicentrique en double aveugle randomisant 989 patients présentant une anémie non chimio-induite entre un traitement par darbépoétine alpha 6,75 µg/kg toutes les 4 semaines pendant 16 semaines et un placebo [32], l'incidence des transfusions a été diminuée dans le bras ASE, mais la différence avec le bras placebo n'était pas significative. Les ASE ne sont donc pas indiqués dans le traitement des anémies non chimio-induites.

L'anémie est responsable de symptômes qui peuvent avoir un impact sur l'état général et la qualité de vie. Il s'agit de fatigue, faiblesse, palpitations, baisse de la libido, dyspnée et douleur thoracique. Parmi ces symptômes, la fatigue est l'effet indésirable le plus souvent rapporté par les patients. Une étude rétrospective portant sur 379 patients a montré que 76 % ont présenté une fatigue d'au moins quelques jours pendant la chimiothérapie [33].

Dans plusieurs études, le traitement par ASE a montré une amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints de cancer présentant une anémie. Cependant, les ASE ne sont pas recommandés dans cette indication. Une étude randomisée en double aveugle, comparant époétine alpha à un placebo, évaluant 349 patients sur la qualité de vie [30] a montré une amélioration significative de cette dernière selon plusieurs échelles de mesure dans le bras avec ASE. Parmi ces échelles de mesure figure le FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*). Dans une autre étude randomisée incluant 300 patients atteints de cancer et ayant une anémie, l'amélioration du FACT-An a été significativement associée à l'augmentation du taux d'hémoglobine [34]. En analyse multivariée, une amélioration du FACT-An a été associée à une augmentation de la productivité et de l'activité globale.

En plus de l'impact négatif de l'anémie sur la qualité de vie des patients et leur performance status, l'anémie est associée à un coût économique non négligeable [35]. L'utilisation des ASE pourrait réduire ce coût même si aucune étude ne l'a encore démontré.

La toxicité des ASE est modeste, cependant il existe des effets indésirables rares mais graves :

- l'érythroblastopénie caractérisée par une anémie arégénérative, une diminution des érythroblastes, le développement d'anticorps dirigés contre l'érythropoïétine et une résistance à un traitement par ASE [36, 37] ; c'est une complication rare qui se voit surtout chez les patients avec insuffisance rénale ;
- les thromboses veineuses sont aussi une complication des ASE. Une étude a montré un taux important de décès par événement thromboembolique chez les patients ayant reçu de l'époétine alpha par rapport au placebo (1,3 % vs 0,6 %) [38]. Thromboses et embolies pulmonaires ont été aussi plus fréquemment rapportées chez les patients traités par époétine bêta (13 vs 6 %, P.012) et par darbépoétine alpha (2,3 vs 1,5 %) [32, 39]. Plusieurs méta-analyses ont trouvé une association significative entre l'utilisation des ASE et l'augmentation du risque d'événement thrombo-embolique avec un risque relatif de 1,6 [27, 40]. Il est possible que cet effet indésirable soit expliqué par l'augmentation de la masse sanguine induite par les ASE. Cependant, cette théorie n'a jamais été prouvée ; en effet l'analyse combinée des études randomisées, évaluant le traitement par darbépoétine alpha n'a pas trouvé d'association entre une augmentation du risque de thrombose ou d'embolie et l'obtention d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL, ou l'augmentation de son taux de plus de 1 g/dL en deux semaines [41].

Récemment, de nouveaux effets délétères ont alerté les praticiens : l'augmentation du risque de progression tumorale et la diminution de la survie chez les patients atteints d'un cancer du sein, de la tête et du cou, du poumon non à petites cellules et de lymphome [5]. Ces effets indésirables graves ont donné lieu à de nouvelles recommandations :

- n'utiliser que la dose minimale efficace d'ASE ;
- n'utiliser les ASE que chez les patients en situation non curative présentant une anémie chimio-induite et en cours de chimiothérapie myélosuppressive.

Les ASE doivent être stoppés chez ces patients à l'arrêt de la chimiothérapie.

Ces constatations sont basées sur les résultats de huit études randomisées publiées [32, 38, 42-44].

## **Érythropoïétine et radiothérapie**

L'efficacité biologique de la radiothérapie nécessite une oxygénation satisfaisante du tissu tumoral cible. En effet la radiorésistance résulte en partie de l'hypoxie tumorale. Un taux bas d'hémoglobine diminue spécifiquement l'effet des radiations ionisantes, comme le suggère la corrélation entre le taux d'hémoglobine et la survie sans récurrence après radiothérapie d'un cancer ORL ou du col utérin [45]. De plus, les taux de réponse tumorale à la radiothérapie sont inférieurs chez les

patients anémiques. Certaines équipes mettent en pratique cette relation entre taux d'hémoglobine et réponse tumorale en transfusant les patients présentant une anémie sévère avant le début de la radiothérapie.

Le recours aux ASE semble donc une alternative. Cependant aucune étude n'a montré d'effet bénéfique quant à leur utilisation dans cette indication.

L'étude ENHANCE, publiée dans *Lancet* en 2003, étude multicentrique en double aveugle contre placebo, randomisait 351 patients présentant un cancer ORL (cavité buccale, oropharynx, hypopharynx et larynx) [46]. Les patients recevaient soit de l'époétine bêta 300 UI/kg trois fois par semaine soit un placebo. Le traitement débutait 10 à 14 jours avant la radiothérapie, poursuivi pendant toute la radiothérapie curative sans chimiothérapie concomitante. Le taux moyen d'hémoglobine était atteint six semaines maximum après le début du traitement par époétine bêta avant d'obtenir une stabilisation. Pendant la radiothérapie, le taux cible de l'hémoglobine ( $\geq 14$  g/dL chez les femmes et  $\geq 15$  g/dL chez les hommes) était atteint chez 82 % des patients traités par l'ASE et 15 % des patients sous placebo. Cependant dans le groupe traité par l'époétine bêta, on a observé une réduction de la survie sans progression locorégionale par rapport au groupe placebo et une diminution de la survie sans progression médiane. La survie globale était aussi diminuée dans le groupe traité par époétine bêta. En analyse univariée, le taux d'hémoglobine de base était significativement corrélé au taux de survie sans progression locorégionale. Une progression tumorale locorégionale a été plus fréquemment observée dans le groupe avec époétine bêta (risque relatif : 1,69 ; intervalle de confiance : 1,16-2,47 ;  $p = 0 = 0,007$ ). L'époétine bêta a été significativement associée à une diminution de la survie.

Dans une autre étude prospective multicentrique incluant 522 patients atteints d'un carcinome épidermoïde ORL débutant une radiothérapie [47], les patients ont été randomisés entre un traitement par darbépoétine alpha et pas de traitement. Une analyse intermédiaire chez 484 patients a montré une diminution non significative de la survie globale parmi les patients traités. Le contrôle locorégional à cinq ans, objectif principal de l'étude, était significativement diminué dans le bras traité, raison pour laquelle l'étude a été clôturée plus tôt que prévu.

### Érythropoïétine et radio-chimiothérapie

Depuis le développement des associations de radio-chimiothérapie concomitante, utilisant les propriétés radiosensibilisantes de certains cytotoxiques, le recours aux ASE semblait particulièrement indiqué dans cette approche stratégique.

L'essai GOG-191, étude de phase III, randomisait 114 patientes atteintes de cancer du col utérin avancé [48] entre une radio-chimiothérapie avec ou sans darbépoétine alpha. Cette étude a été clôturée prématurément en raison de la survenue non significative de plusieurs événements thromboemboliques dans le groupe de patientes recevant le darbépoétine alpha.

En conclusion, toutes ces études randomisées n'ont démontré aucune amélioration significative des taux de réponse tumorale ou de survie. Cependant, deux facteurs majeurs doivent être pris en considération dans l'interprétation de ces résultats :

- la vascularisation au sein de la tumeur est différente de celle du tissu sain, ce qui rend le débit sanguin et le taux d'oxygène différents entre ces microenvironnements. Même si l'on ne connaît pas le taux idéal d'hémoglobine permettant une oxygénation optimale du tissu tumoral, les données disponibles suggèrent un taux entre 12-14 g/dL chez les femmes et 13-15 g/dL chez les hommes, et une diminution de l'oxygénation tumorale à des taux inférieurs ou supérieurs [49] ;
- il est possible que l'oxygénation tumorale améliorée par un traitement par ASE accélère la prolifération tumorale jusqu'à ce que la tumeur atteigne une taille à laquelle elle redevient hypoxique.

## En pratique

Chez les patients présentant une anémie chimio-induite, le schéma thérapeutique recommandé comprend :

- une dose initiale d'ASE déterminée selon le poids du patient. Par la suite, les patients doivent être suivis régulièrement pour modifier la dose si besoin. Un minimum de deux semaines est nécessaire pour obtenir une augmentation du taux d'hémoglobine, une numération hebdomadaire est recommandée ;
- le taux cible d'hémoglobine est 12 g/dL ;
- une première évaluation de la réponse (définie par une augmentation de l'hémoglobine  $\geq 1$  g/dL) doit être faite après 4 semaines de traitement pour l'époétine alpha et 6 semaines pour le darbépoétine alpha. Si une réponse est obtenue, l'ASE doit être poursuivi ;
- pour les patients répondeurs, l'ASE est poursuivi à la même dose ;
- pour les patients non répondeurs à l'ASE, une augmentation de dose est recommandée. Une supplémentation en fer peut être proposée pour améliorer l'efficacité de ASE. Si une augmentation de l'hémoglobine est observée au bout de 8-9 semaines, l'ASE doit être poursuivi. Si le taux d'hémoglobine est stabilisé (1-2 g/dL au-dessus du taux de base), l'ASE être poursuivi à la même dose ;
- dans le cas de non-réponse à la dose initiale et augmentée après 8-9 semaines de traitement, l'ASE doit être arrêté.

Des données publiées suggèrent que les ASE augmentent le risque de progression tumorale et diminuent la survie des patients [5]. Le NCCN 2009 recommande d'avertir le patient avant toute prescription d'ASE. Le médecin traitant doit clairement expliquer à son patient le but du traitement par ASE (la prévention des transfusions) et l'informer du risque délétère potentiel dans certains types tumoraux.

Les ASE ne sont pas indiqués chez les patients ne recevant pas de chimiothérapie ainsi que chez ceux qui sont en situation curative.

---

## Facteurs de croissance myéloïdes

La neutropénie est le principal effet secondaire limitant la posologie des chimiothérapies cytotoxiques. Elle est le premier facteur de risque de développer une neutropénie fébrile, souvent de courte durée et sans conséquence sur la suite du

traitement, parfois à l'origine d'infection sévère, d'une hospitalisation prolongée et d'un risque de mortalité. Les conséquences sont un retard de traitement ainsi qu'une diminution des doses de chimiothérapie, réduisant la dose intensité théorique et l'efficacité de la chimiothérapie.

Par sa fréquence, la neutropénie peut être corrélée au bénéfice clinique du traitement cytotoxique.

Klimm *et al.* [50] ont évalué 4 600 patients atteints de maladie de Hodgkin. Une leucopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 69,9 % des femmes et 55,2 % des hommes. Le temps jusqu'à progression à 66 mois était de 81 % chez les femmes et 55,2 % chez les hommes ( $p < 0,0001$ ). Même s'il existe d'autres explications, les auteurs ont suggéré que ce résultat est expliqué par une exposition plus importante à la chimiothérapie chez les femmes, démontrée par la survenue d'une neutropénie plus fréquente chez les femmes.

Une étude publiée par Mayers *et al.* [51] a examiné l'impact de la myélosuppression sur la survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et recevant une chimiothérapie adjuvante. Cette étude incluant 500 patientes entre 1980 et 1990, a montré que les 227 femmes qui ont présenté une myélosuppression avaient une survie significativement plus longue ( $p = 0,006$ ).

Une analyse rétrospective chez 1 000 patientes traitées pour cancer du sein a aussi montré une corrélation entre la neutropénie, la réduction de doses et le retard de la chimiothérapie [52]. Même une réduction minimale en dose intensité (< 5 %) est corrélée à une réduction de la survie sans événement et de la survie globale à dix ans.

Toutes ces données ne sont pas surprenantes et montrent l'importance de maintenir une dose intensité optimale pour le traitement de maladies potentiellement curables comme les hémopathies malignes et le cancer du sein au stade précoce.

Pour étayer ces données, l'hypothèse que la neutropénie induit la libération d'une cytokine ayant une activité antitumorale a été avancée [53].

### Types de facteurs

- Le G-CSF (filgrastim, lenograstim) ou facteur de croissance granulocytaire stimule spécifiquement la prolifération et la maturation des cellules progénitrices de la lignée neutrophile (CFU-G).
- Le G-CSF de longue durée d'action (pegfilgrastim) : G-CSF pégylé.
- Le GM-CSF (sargramostim) ou facteur de croissance granulo-monocytaire agit à un stade plus précoce de la différenciation (CFU-GM), aboutissant à l'augmentation des granulocytes, macrophages et polynucléaires éosinophiles.

Cette production accélérée s'accompagne d'une amélioration des capacités fonctionnelles des polynucléaires (chimiotactisme et phagocytose).

L'utilisation des facteurs de croissance (FCH) revêt trois aspects principaux en oncologie :

- la prévention de la neutropénie chimio-induite, primaire ou secondaire à un premier épisode de neutropénie fébrile ou prolongée ;
- le traitement curatif de la neutropénie chimio-induite ;
- la greffe de moelle osseuse et la mobilisation des cellules souches périphériques.

## Indications

### Prévention primaire

Elle est l'objectif principal dans la prise en charge de la neutropénie chimio-induite. Avant la commercialisation des FCH, cette prévention était basée sur la diminution des doses ou le report des cures de chimiothérapie. Cette approche permettait de réduire certes le risque de neutropénie fébrile mais au prix d'une diminution de l'efficacité de la chimiothérapie.

L'efficacité du G-CSF dans la prévention primaire de la neutropénie chimio-induite a été démontrée par plusieurs essais randomisés [54-56].

Une méta-analyse évaluant le rôle de G-CSFs en prévention primaire et incluant 9 essais avec filgrastim, 5 essais avec lenograstim et 1 essai avec pegfilgrastim a été publiée par Kuderer *et al.* [57]. Elle a montré une réduction du risque de neutropénie fébrile de 46 %, une réduction de risque de mortalité lié à une infection de 45 % et une réduction de la mortalité précoce de 40 %. La réduction du risque de mortalité révélée par cette méta-analyse n'a été démontrée par aucune étude randomisée.

Ces résultats contrastent avec l'absence de bénéfice en survie lors de l'utilisation curative des G-CSFs. Ceci suggère que le bénéfice résulte de l'initiation précoce du G-CSF après la fin de la chimiothérapie afin de raccourcir le nadir. Les patients qui développent une neutropénie fébrile sous FCH doivent continuer le traitement jusqu'à la sortie de neutropénie. Les patients qui ont reçu du pegfilgrastim, G-CSF à longue durée d'action et qui présentent une neutropénie fébrile ne doivent pas recevoir d'injections de G-CSF de courte durée d'action dans la même période.

Les premières études utilisant les facteurs de croissance myéloïdes ont été conduites chez des patients dont le risque attendu de neutropénie fébrile chimio-induite dépassait 40 %.

La publication des études les plus récentes [57-59] permet de recommander un traitement par G-CSF quand le risque de neutropénie fébrile attendu est supérieur ou égal à 20 %. Toutes les études ont montré le bénéfice d'instaurer du G-CSF à partir de 20 % de risque tant sur la durée de l'hospitalisation, l'utilisation des antibiotiques que le risque potentiel de mortalité [58, 59]. Le G-CSF peut aussi être efficace lorsque le risque de neutropénie chimio-induite est inférieur à 20 %. Dans le groupe de risque intermédiaire (10 % à 20 %), il est recommandé d'instaurer une prophylaxie primaire chez les patients présentant un risque potentiel élevé de complications infectieuses (âge > 65 ans, stade avancé, infection active, altération de l'état général, dénutrition, comorbidités, neutropénie due à un envahissement médullaire par la tumeur, sexe féminin ou hémoglobine inférieure à 12 g/dL).

L'efficacité des G-CSF dans la prévention de la neutropénie chimio-induite est équivalente quand la chimiothérapie est réalisée toutes les trois semaines (dose quotidienne de pegfilgrastim ou de lenograstim ou une dose unique de pegfilgrastim). Une méta-analyse des études comparant pegfilgrastim et filgrastim [60] a montré qu'une dose unique de pegfilgrastim est plus efficace dans la réduction de la neutropénie fébrile, comparé à un traitement de 10 à 14 jours de filgrastim, avec un taux de douleurs musculaires et osseuses comparables. Le pegfilgrastim peut être utilisé après une chimiothérapie réalisée toutes les deux à trois semaines mais

il n'est pas recommandé pour une chimiothérapie hebdomadaire. Dans ce cas, une injection quotidienne de G-CSF (lenograstim, filgrastim) est recommandée si elle est indiquée.

### **Prévention secondaire**

La neutropénie fébrile et les complications inhérentes sont fréquemment observées chez les patients en cours de chimiothérapie n'ayant pas reçu de G-CSFs. Le traitement de ces complications par G-CSF est d'une efficacité limitée pendant le cycle de chimiothérapie où ces complications ont été observées. Cependant, l'oncologue décidera de prescrire les mêmes doses de chimiothérapie pour les cycles suivants sans prophylaxie, ou de modifier les doses ou d'utiliser un G-CSF. En général, l'utilisation des mêmes doses de cytotoxiques n'est pas recommandée, car elle expose le patient aux mêmes complications. Une réduction de doses peut être proposée à certains patients surtout en situation palliative, mais la stratégie la plus fréquemment utilisée en pratique courante est l'utilisation des G-CSFs en prévention secondaire même s'il n'existe aucune étude randomisée dans la littérature. Dans une étude randomisée [54] testant le G-CSF en prévention primaire dans le cancer du poumon à petites cellules, les patients ayant reçu le placebo et qui ont présenté une neutropénie fébrile après le 1<sup>er</sup> cycle, ont reçu le 2<sup>e</sup> cycle sous G-CSF. Le taux de neutropénie fébrile décroît de 100 % au 1<sup>er</sup> cycle, à 26 % au 2<sup>e</sup> cycle sous G-CSF, la durée de la neutropénie étant réduite de moitié.

### **Traitement curatif**

Les sociétés savantes ne recommandent pas l'utilisation des G-CSFs pour le traitement des neutropénies non fébriles [58]. Les études n'ont montré qu'une réduction d'une journée de la durée de la neutropénie sans réduction significative des neutropénies fébriles ou des infections. Ce bénéfice limité s'explique probablement par le temps nécessaire au G-CSF pour stimuler les précurseurs myéloïdes.

Concernant les neutropénies fébriles, l'ASCO et le NCCN ne recommandent pas l'utilisation en routine des G-CSF [58, 61] mais laissent la liberté au médecin de les utiliser seulement si le patient est âgé, septique, ou en cas de neutropénie profonde  $< 100/\text{mm}^3$ .

La base du traitement de la neutropénie fébrile reste l'antibiothérapie adaptée.

### **Mobilisation des cellules souches périphériques**

Les G-CSF réduisent la durée de la neutropénie, les complications infectieuses et le coût chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle osseuse. Cependant, ils augmentent l'incidence des réactions du greffon contre l'hôte et peuvent diminuer la survie des patients [64].

L'utilisation du G-CSF pour la mobilisation des cellules souches périphériques et la réduction de la durée de la neutropénie après une chimiothérapie intensive et autogreffe de cellules souches est bien établie [62, 63].

## Effets indésirables des FCH

Les plus fréquents sont les douleurs osseuses et musculaires. Leur fréquence est de l'ordre de 25 à 50 % chez les patients atteints de cancer en cours de chimiothérapie. Les douleurs siègent fréquemment au niveau du sternum, des côtes et du rachis. Le pic douloureux survient généralement 24 à 48 heures avant la sortie d'aplasie mais peut survenir à n'importe quel moment du cycle. Cette variabilité est due en partie aux protocoles de chimiothérapie. Par exemple, l'utilisation des taxanes peut aussi s'accompagner de douleurs osseuses et musculaires. Ces douleurs durent généralement 24 à 48 heures mais peuvent se poursuivre plusieurs jours [62].

Il existe d'autres effets indésirables mais beaucoup moins fréquents : la splénomégalie chez 3 % des patients et notamment en pédiatrie ; des céphalées, des nausées, de la fièvre, des réactions allergiques, ainsi qu'un syndrome de SWEET, caractérisé par une infiltration du tissu cutané par les leucocytes sont également décrits.

## En pratique

Chez l'adulte, l'administration des G-CSF est parentérale, par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Pour la prévention de la neutropénie chimio-induite, la posologie habituelle est de 5 microgrammes/kg/jour. Le traitement débute 24 à 72 heures après la fin de la chimiothérapie, et doit être poursuivi jusqu'à restauration d'un taux normal de polynucléaires neutrophiles. La durée du traitement est généralement comprise entre 5 et 10 jours.

Pour la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, la posologie est de 10 microgrammes/kg/jour. Le traitement, administré en perfusion intraveineuse, débute 24 heures après la réinjection du greffon, jusqu'à l'obtention d'un taux de PNN supérieur à 1 000/mm<sup>3</sup>.

La mobilisation des CSP peut être obtenue par 5 jours consécutifs de G-CSF à la dose de 10 microgrammes/kg/jour, ou par la combinaison d'une chimiothérapie et d'une dose inférieure de G-CSF (5 microgrammes/kg/jour).

---

## Conclusion

L'anémie est fréquemment observée chez les patients atteints de cancers. Elle a une influence négative sur leur qualité de vie et peut aggraver le pronostic du cancer. Avec le développement des ASE, une alternative aux transfusions de globules rouges est aujourd'hui disponible. Le traitement par ASE réduit la fréquence de recours aux transfusions et peut améliorer la qualité de vie des patients. La comparaison de l'efficacité des différents ASE entre eux est difficile du fait de l'absence d'étude randomisée les comparant directement ; il faut donc les considérer comme appartenant à une seule classe thérapeutique. Le coût du traitement par

ASE peut être réduit si des facteurs prédictifs d'efficacité sont recherchés et identifiés. La prise en charge de l'anémie liée au cancer doit reposer sur les recommandations des sociétés savantes.

Concernant les facteurs de croissance myéloïdes, leur développement et leur intégration en pratique clinique depuis plus de vingt ans ont été remarquables. En plus de leur rôle clé dans la prévention et le traitement de la myélosuppression chimio-induite, les facteurs de croissance hématopoïétiques ont révolutionné le domaine de la greffe de moelle osseuse et des cellules souches hématopoïétiques.

Une meilleure connaissance des facteurs de risque individuels et le développement d'études prospectives les testant avec les nouveaux protocoles de chimiothérapie associés aux thérapies ciblées permettront sans doute d'affiner encore leur utilisation.

Une nouvelle génération de facteurs de croissance myéloïdes est en cours d'évaluation. En plus de la pégylation du filgrastim qui a conduit au développement du pegfilgrastim, d'autres protéines pégylées sont en cours de développement ainsi que des combinaisons des CSFs avec des cytokines et des protéines de fusion.

## Références

1. Hunter B, Bush NJ (2007) Cancer related-anemia: clinical review and management update. *Clin J Onc Nurs* 11: 349-59
2. Jelkmann (2007) Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 3: 183-205
3. Eckardt KU, Kurtz A (2005) Regulation of erythropoietin production. *Eur J Clin Invest* 35 Suppl 3: 13-9
4. Buchsel PC, Murphy BJ, Newton SA (2002): Epoetin alfa: current and future indications and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs* 6: 261-67
5. Glapsy JA (2009) Erythropoietin in cancer patients. *Annu Rev Med* 60: 181-92
6. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V *et al.* (2004) IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113: 1271-76
7. Ganz T (2003) Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator anemia of inflammation. *Blood* 102: 783-88
8. Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayan V *et al.* (2005) Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood* 105: 1797-802
9. Grotto HZ (2008) Anemia of cancer: an overview of mechanisms involved I, its pathogenesis. *Med Oncol* 25: 12-21
10. Miller CB, Jones RJ, Piantodosi S *et al.* (1990) Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. *NEJM* 322: 1689-92
11. Milano M, Schneider M (2007) EPO in cancer anemia: benefits and potential risks. *Crit Rev Oncol Hematol* 62: 119-25
12. Cazzola M (2000) Mechanisms of anemia in patient with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin: *Med Oncol* 17 suppl 1: 11-16

13. Horiguchi H, Oguma E, Kayama F (2006) Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells. *Arch Toxicol* 80: 680-86
14. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM *et al.* (1999) An epidemiological review of red cell transfusion in cancer chemotherapy. *Cancer Prev Control* 3: 207-12
15. Hirrison L, Shasha D, Shiova L *et al.* (2001) Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 28 suppl 8: 54-9
16. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E *et al.* (1999) Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res* 15: 5830-5
17. Semenza GL (2000) Hypoxia, clonal selection, and the role of HIF-1 in tumor progression. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 35: 71-103
18. Semenza GL (2004) Intratumoral hypoxia, radiation resistance, and HIF-1. *Cancer Cell* 5: 405-6
19. Teicher BA, Holden SA, al-Achi A, Herman TS (1990) Classification of anti-neoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations in vivo in the F5a1C murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 50: 3339-44
20. Grant DG, Hussain A, Hurman D (1999) Pre-treatment anaemia alters outcome in early squamous cell carcinoma of the larynx treated by radical radiotherapy. *J Laryngol Otol* 113: 829-33
21. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW, Dewhirst MW (1999) Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 53: 113-7
22. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG *et al.* (2003) Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 778-87
23. Phan T, Crane C, Mendoza T *et al.* (2001) Low hemoglobin levels after preoperative chemotherapy for locally advanced rectal cancer are associated with a worse survival. Program and abstracts of the 37th Annual Meeting American Society of Clinical Oncology; San Francisco, California. Abstract 596
24. Shasha D (2001) The negative impact of anemia on radiotherapy and chemoradiation outcomes. *Semin Hematol* 38(3 Suppl 7): 8-15
25. Vaupel P, Thews O, Hoekel M (2001) Treatment resistance of solid tumors: role of hypoxia and anemia. *Med Oncol* 18: 243-59
26. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G (2001) Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 91: 2214-21
27. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper (2006) *Cochrane Database Syst Rev* 19;3:CD003407
28. Abels R (1993) Erythropoietin for anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 29A Suppl 2: S2-8
29. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D *et al.* (1997) Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 15: 1218-34

30. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW *et al.* (2001) Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Rapoport B. *J Clin Oncol* 19: 2865-74
31. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B *et al.* (2002) Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 94: 1211-20
32. Smith RE Jr, Aapro MS, Ludwig H *et al.* (2008) Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Oncol* 26: 1040-50
33. Curt GA, Breitbart W, Cella D *et al.* (2000) Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 5: 353-60
34. Berndt E, Kallich J, McDermott A, Xu X *et al.* (2002) Reductions in anaemia and fatigue are associated with improvements in productivity in cancer patients receiving chemotherapy. *Pharmacoeconomics* 23: 505-14
35. Lyman GH, Berndt ER, Kallich JD *et al.* (2005) The economic burden of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health* 8: 149-56
36. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR *et al.* (2004) Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 351: 1403-08
37. Bennett CL, Cournoyer D, Carson KR *et al.* (2005) Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Blood* 106: 3343-47
38. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M *et al.* (2005) Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 23: 5960-72
39. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A *et al.* (2008) Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol* 26: 592-98
40. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B *et al.* (2008) Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 299: 914-24
41. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A *et al.* (2009) Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 27: 2838-47
42. Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J *et al.* (2003) Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 122: 394-403

43. Untch M, Fasching PA, Bauerfeind I *et al.* (2008) A randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF with a standard dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel  $\pm$  darbepoetin alfa in primary breast cancer: a preplanned interim analysis of efficacy at surgery. Program and abstracts of the 44th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 30 - June 3 2008, Chicago, Illinois. Abstract 517
44. Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI *et al.* (2007) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 25: 1027-32
45. Larvey RS, Dempsey BS (1993) EPO increases haemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 1147-52
46. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U *et al.* (2003) Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362: 1255-60
47. Overgaard J, Hoff C, Sand Hansen H *et al.* (2007) Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) – the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA. *Eur J Cancer* 5: 7. Abstract 6LB
48. Thomas G, Ali S, Hoebbers FJ *et al.* (2008) Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 108: 317-25
49. Vaupel P, Mayer A, Höckel M (2006) Impact of hemoglobin levels on tumor oxygenation: the higher, the better? *Strahlenther Onkol* 182: 63-71
50. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H *et al.* (2005) Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 23: 8003-11
51. Mayers C, Panzarella T, Tannock IF (2001) Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 91: 2246-57
52. Chirivella I, Bermejo B, Insa A *et al.* (2006) Impact of chemotherapy dose-related factors on survival in breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6 Atlanta, Georgia. Abstract 668
53. Di Maio M, Gridelli C, Gall C *et al.* (2005) Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Onco.* 6: 669-77
54. Crawford J, Ozer H, Stoller R *et al.* (1991) Reduction by G-CSF of fever and neutopenia induced by chemotherapy in patients with SCLC. *NEJM* 325: 164-70
55. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C *et al.* (1993) Recombinant G-CSF reduces the infections complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29 A: 319-24

56. Pettengell R, Gurney H, Ratfold JA *et al.* (1992) G-CSF to prevent dose limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 80: 1430-6
57. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH (2007). Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systemic review. *J Clin Oncol* 25: 3158-67
58. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH *et al.* (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24: 3187-205
59. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R *et al.* (2006). EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 42: 2433-53
60. Pinto L, Liu Z, Doan Q *et al.* (2007). Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 23: 2283-95
61. National Comprehensive Cancer Network (2009) Fever and neutropenia clinical practice guidelines in oncology. September 10, 2009
62. Kloess M, Zeynalova S, Truemper L *et al.* (2003) Effects of G-CSF schedule on leukocyte recovery and infection rate in the CHOP-14 regimen for elderly patients with aggressive lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (abstr 2403)
63. Kroger N, Zander AR (2002) Dose and schedule effect of G-GSF for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Leuk Lymphoma* 43: 1391-4
64. Ringden O, Labopin M, Gorin NC *et al.* (2004) Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft versus host disease and death: A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 22: 416-23

« La douleur qui se tait n'en est que plus funeste. » Racine, *Andromaque*

## Introduction

La douleur se rencontre fréquemment chez les malades atteints de cancer. Un tiers d'entre eux présentent des douleurs au moment du diagnostic et plus des trois quarts souffriront en phase terminale [1].

Malgré les nombreuses avancées réalisées dans la compréhension neurobiologique de la douleur et les progrès de la science pharmaceutique, beaucoup de patients atteints de cancer continuent de souffrir de douleurs liées à leur maladie ou à son traitement.

Une enquête récente, effectuée chez 4 824 malades européens de douze pays différents, révèle que plus de 68 % des malades sont gênés par des douleurs dans leur vie quotidienne et, pour 62 % d'entre eux, ces douleurs sont modérées à sévères. Trente-huit pour cent des malades interrogés signalent des douleurs intolérables [2].

On estime que 50 % des malades atteints de cancer présentent au cours de leur maladie une symptomatologie douloureuse et ce nombre augmente jusqu'à plus de 75 %, voire 90 % pour certaines tumeurs en phase terminale. Près de 30 % de malades ne reçoivent pas les traitements qui pourraient aider à soulager leurs douleurs. Vingt-six pour cent des patients estiment que leur médecin ne leur demande pas toujours s'ils souffrent et 22 % d'entre eux seulement reçoivent un opioïde suffisamment puissant et en dose suffisante [3].

Une enquête réalisée auprès des praticiens français montre que malgré une bonne connaissance des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le traitement de la douleur du cancer, un grand nombre de médecins, tant dans le privé qu'en milieu hospitalier, sont toujours réticents à prescrire des morphiniques en doses suffisantes [4].

Pour un petit nombre de patients, il faudra avoir recours à des voies d'administration autres que la voie orale ou parentérale, telles la voie transdermique, méthode d'application très efficace du fentanyl, ou les voies péridurales et intrarachnoïdiennes pour les opiacés et anesthésiques locaux. Dans certains cas, des blocs neurolytiques seront nécessaires. Lorsque les douleurs sont difficilement contrôlées par des méthodes simples ou pour les malades en phase terminale, la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire qui se préoccupe des besoins physiques et du support psychologique du malade et de sa famille est recommandée.

## Classification des douleurs en cancérologie

La définition de la douleur proposée par l'IASP (International Association for the Study of Pain) : expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion réelle ou potentielle décrite dans des termes évoquant une telle lésion, reflète la dualité du concept et introduit une dimension émotionnelle dont il faudra tenir compte dans le protocole thérapeutique [5].

Les douleurs peuvent être aiguës (persistant de trois à six mois) ou chroniques, liées à un traitement, telles les douleurs post-chirurgicales et plus spécialement les douleurs post-thoracotomie, post-mastectomie, post-néphrectomie et post-radiques surtout après l'irradiation du plexus brachial ou du plexus lombaire.

Les douleurs peuvent être dues à un excès de nociception, c'est-à-dire des douleurs causées par la stimulation excessive des récepteurs périphériques de la nociception par des processus inflammatoires, ischémiques ou par l'invasion tumorale de tissus osseux. Ces informations douloureuses sont transmises par les fibres A  $\delta$  myélinisées et rapides ou par les fibres C, plus fines, plus lentes et non myélinisées. Cette douleur est relativement localisée, constante et répondra habituellement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux morphiniques.

Les douleurs viscérales par compression ou invasion par la tumeur sont fréquentes en cancérologie et peuvent être la conséquence de l'envahissement tumoral pelvien, de la carcinomatose péritonéale, du blocage urétral ou d'hépatalgies. Elles sont de nature nociceptive, mais généralement plus diffuses et peuvent être projetées, par exemple la douleur à l'épaule dans la région sous-diaphragmatique [6].

Les douleurs neuropathiques sont la conséquence de l'infiltration tumorale des tissus nerveux, plexus brachial, par exemple pour le syndrome de Pancoast, de lésions du tissu nerveux pour les lésions séquellaires de la chirurgie thoracique ou mammaire, par exemple, ou des lésions des fibres nerveuses dans les syndromes neuropathiques suite à certaines chimiothérapies (tableau I).

**Tableau I**

### Causes de douleur

1. Douleurs dues à l'infiltration tumorale
  - nociceptives
  - viscérales
  - neuropathiques
2. Douleurs dues au traitement du cancer
  - neuropathies dues à la chimiothérapie
  - neuropathies dues à la radiothérapie : plexopathie, myélopathie, ostéoradionécrose
  - séquelles chirurgicales : post-thoracotomie, post-mastectomie, post-néphrectomie, douleurs fantômes après amputation
3. Douleurs non liées au cancer
  - lombalgies
  - zona
  - causalgies

La nature de la douleur est nociceptive dans le cas des infiltrations tumorales des tissus osseux, musculaires ou autres structures somatiques. Elle est relativement localisée, constante et répondra habituellement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aux morphiniques. Les douleurs viscérales par envahissement tumoral pelvien, carcinomatose péritonéale, blocage urétral ou hépatalgies sont de type nociceptif mais généralement diffuses et peuvent être projetées, par exemple douleur à l'épaule pour la région sous-diaphragmatique.

La douleur de type neuropathique secondaire aux infiltrations tumorales de tissus nerveux ou à la compression d'un nerf, racine ou plexus ou encore après la section d'une structure nerveuse, dans le cas d'amputation sont généralement moins bien localisées, peuvent survenir par paroxysmes et sont décrites en termes de brûlures, décharges électriques ou fourmillements.

D'autres syndromes douloureux sont indépendants du cancer, douleurs post-zostériennes, lombalgies et cervicalgies chroniques, la neuropathie diabétique et autres syndromes douloureux suite à des lésions du système nerveux central après accidents cérébrovasculaires. La douleur de type neuropathique est généralement moins bien localisée, peut survenir par paroxysmes et est décrite en termes de brûlures, décharges électriques ou fourmillements [7].

La prise en charge des douleurs du cancer doit tenir compte du phénomène des accès douloureux paroxystiques ou *break-through pain* dans la littérature anglo-saxonne [8, 9].

On distingue trois types d'accès douloureux paroxystiques : les douleurs circonstancielles (*incidental* en anglais) ou associées à une augmentation de l'activité, les douleurs survenant en fin de dose d'antalgique et les véritables accès de douleurs paroxystiques, non prévisibles et sans relation avec l'activité du malade. Ces accès douloureux peuvent durer jusqu'à 30 minutes et être très sévères, d'où la nécessité d'un traitement antalgique rapide et efficace de ces accès paroxystiques [10, 11].

Bien que les bénéfices de l'analgésie préventive (*preemptive analgesia* des Anglo-Saxons) pour le traitement des douleurs postopératoires ne soient pas nettement démontrés, il semble qu'une prise en charge agressive de la douleur postopératoire permette d'éviter des syndromes douloureux prolongés voire chroniques ou tout au moins en diminuer l'intensité à long terme [12].

Certaines douleurs de type neuropathique sont associées aux traitements chimiothérapeutiques et plus particulièrement au paclitaxel, à la vincristine et au cisplatine. Quant à la radiothérapie, elle peut entraîner des plexopathies ou myélopathies qui s'amélioreront lentement ou se stabiliseront à la différence d'un envahissement tumoral [13].

---

## Prise en charge de la douleur

Dans tous les cas, une anamnèse complète et un examen physique y compris un examen neurologique détaillé s'imposent avant la prescription du traitement antalgique. Il sera nécessaire de faire une réévaluation constante de la progression

de la tumeur, de l'efficacité du traitement et de la survenue d'effets secondaires dont certains telle la constipation associée aux morphiniques doivent être anticipés et traités préventivement.

Devant un changement de la symptomatologie ou une aggravation de la douleur, il faudra considérer une mise au point néoplasique avant de simplement augmenter la dose de morphinique ou d'incriminer un phénomène de tolérance aux antalgiques [14].

Il est important de préciser la nature et la topographie de chaque douleur. L'intensité de la douleur est appréciée par l'utilisation de l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique (EN) ou l'échelle verbale simple (EVS). Ces mesures ponctuelles doivent être considérées pour la douleur de fond et les accès douloureux spontanés. Ces échelles sont importantes pour évaluer l'efficacité du traitement antalgique ainsi que l'apparition de nouvelles douleurs [15].

L'évaluation de la douleur doit inclure l'impact de la douleur sur le sommeil, les activités physiques habituelles, l'activité professionnelle, les loisirs, les relations sociales. Des questionnaires de qualité de vie sont disponibles à cet effet [16].

---

### **Contrôle de la douleur par les traitements spécifiques du cancer**

Dans un grand nombre de cas, jusqu'à 75 % d'après Ventafridda, la radiothérapie, la chimiothérapie et/ou la chirurgie peuvent apporter un soulagement de la douleur [17]. La radiothérapie se révèle efficace dans le traitement des métastases osseuses et de certaines tumeurs radiosensibles envahissant les structures nerveuses. Le but du traitement est la réduction de la masse tumorale et l'effet antalgique résulte de la diminution de l'expansion tumorale. Les effets bénéfiques de la radiothérapie ne se manifestent pas immédiatement, habituellement après deux à quatre semaines de traitement. Il sera donc nécessaire d'associer des antalgiques à la radiothérapie. Ceux-ci permettront également au patient de mieux supporter le traitement qui demande souvent des mobilisations douloureuses [18].

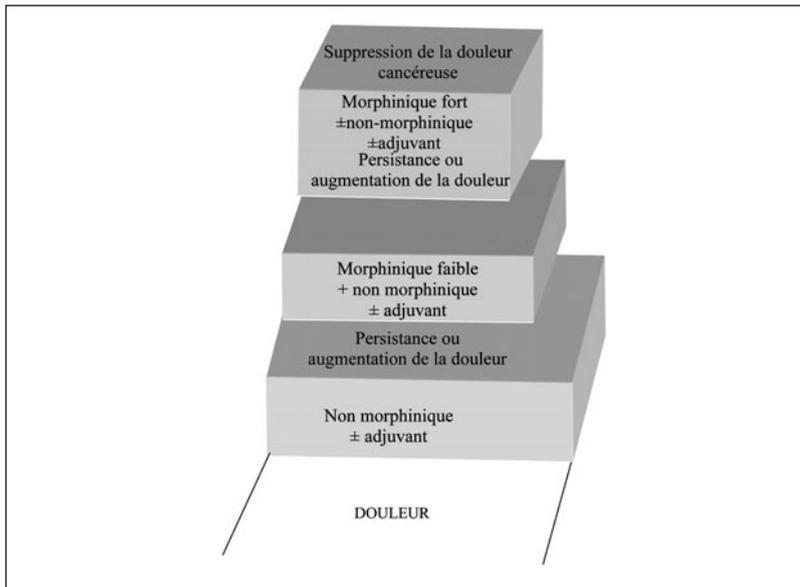
Les isotopes, tels le strontium 89 ou le rhénium, sont utilisés en alternative à la radiothérapie, pour les métastases osseuses du cancer prostatique ou mammaire [19]. Les inhibiteurs de la résorption osseuse, biphosphonates et calcitonine, font également partie de l'arsenal thérapeutique.

La chimiothérapie et l'hormonothérapie méritent d'être mentionnées dans le cadre du traitement de la douleur mais suffiront rarement à soulager la douleur sans traitement antalgique associé.

---

### **Traitement médical de la douleur**

L'échelle de traitement de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est universellement acceptée et constitue un bon outil de base des algorithmes de prise en charge de la douleur (tableau II).

**Tableau II** – Les trois paliers d'analgésiques de l'OMS.

Ces recommandations ont pour but d'être applicables même dans les pays où les ressources en médicaments sont limitées et où l'accès à la technologie pour des méthodes analgésiques plus avancées reste difficile [20].

Les antalgiques du premier niveau de l'OMS sont le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS. Les AINS sont plus efficaces que le paracétamol pour les douleurs des métastases osseuses, mais il faut tenir compte de leurs effets secondaires, gastro-intestinaux et hématologiques. Pour le paracétamol, il faut limiter les doses à 500-1 000 mg par prise, jusqu'à 4 g par jour pour éviter la toxicité hépatique. L'interaction des AINS avec les sulfamides hypoglycémifiants, le méthotrexate et les antivitamines K doit également être soulignée. Il existe aussi un risque d'insuffisance rénale et d'hyperuricémie avec l'utilisation des AINS [21].

Au second niveau, l'utilisation des opioïdes « faibles » tels le dextropropoxyphène et la codéine est préconisée. Ces molécules sont généralement associées au paracétamol dans les préparations commerciales. Le dextropropoxyphène peut, si consommé en grande quantité, aboutir à une accumulation du métabolite toxique, le norpropoxyphène qui peut causer un syndrome convulsif. L'Agence française de sécurité sanitaire (Afssaps) préconise depuis juin 2009 le retrait progressif du marché des produits contenant du dextropropoxyphène. Ce retrait est déjà effectif aux États-Unis. La péthidine, heureusement moins en vogue depuis l'apparition sur le marché de nouveaux opiacés, peut produire le même phénomène par accumulation du métabolite norpéthidine.

Le tramadol est à la fois un agoniste du récepteur  $\mu$ , donc un opioïde, et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le tramadol peut donc jouer un rôle bénéfique pour les douleurs à composante neuropathique.

La buprénorphine sublinguale (0,2 mg) est un antalgique efficace, agoniste partiel-antagoniste avec un effet plafond et de ce fait contre-indiqué en association avec d'autres opioïdes de niveaux 2 ou 3.

Au niveau 3, l'opioïde de référence est la morphine sous diverses formes, buvable, sous forme à libération immédiate LI, sous forme à libération prolongée LP, par voie rectale, par voie sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse et par pompe autogérée. Les formes galéniques, comprimés et gel à libération immédiate, permettent la titration orale de la morphine pour déterminer les doses de préparations à LP. Les nouveaux antalgiques disponibles pour le niveau 3 sont le fentanyl par voie transdermique et à libération immédiate par voie transmuqueuse pour les accès de douleur paroxystiques [22].

L'hydromorphone en gélule à libération contrôlée, l'oxycodone LI et LP, sont à présent disponibles en France. La méthadone pour le traitement de la douleur reste en attente d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) [23] (tableau III).

Chez les patients fragiles, souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, un ajustement des doses sera nécessaire. Le produit le mieux toléré, dans ces cas-là, est le fentanyl qui n'a pas de métabolite actif. Lorsque l'administration orale des morphiniques est indésirable, on peut avoir recours à la voie sous-cutanée avec pompe autogérée.

Cette technique peut être utilisée à domicile, mais demande un suivi infirmier, ainsi que la disponibilité des pompes et du support technologique [24]. Les seules contre-indications de l'analgésie autocontrôlée sont un refus formel du patient ou une détérioration mentale ne permettant pas la compréhension de la technique.

L'utilisation d'opioïdes forts, pendant de longues durées, peut entraîner un syndrome d'hyperalgésie induit par les morphiniques eux-mêmes. Le mécanisme responsable de ce phénomène serait le système des transporteurs de glutamate au niveau spinal et les récepteurs de N-méthyl-D-aspartate NMDA, un acide aminé exciteur, impliqué dans la sensibilisation centrale [25]. Le traitement de cette hyperalgésie est une rotation des opiacés pour désensibiliser les récepteurs ou l'administration intraveineuse de kétamine, un antagoniste puissant de NMDA [26, 27].

Les traitements antitumoraux jouent également un rôle dans le traitement de la douleur. La chimiothérapie, en réduisant la charge tumorale, peut avoir un effet antalgique. Il en est de même pour la radiothérapie et pour la chirurgie oncologique d'exérèse tumorale ou de consolidation osseuse, vertébroplastie et kyphoplastie dans le cas des métastases osseuses (tableau IV).

**Tableau III**

| Classe médicamenteuse | Indications                                                                                |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Anti-inflammatoires |                                                                                            |
| • Corticostéroïdes    | Infiltration nerveuse<br>Compression médullaire<br>Céphalées d'hypertension intracrânienne |
| • Non stéroïdiens     | Métastases osseuses                                                                        |
| • Antiépileptiques    | Douleurs neuropathiques                                                                    |
| • Antidépresseurs     | Douleurs neuropathiques                                                                    |
| • Tricycliques        | De désafférentation                                                                        |

Tableau IV

| Palier 2                                                                      | Dose parentérale                                                                | Dose orale                                                                 | Ratio oral/parentéral | Remarques                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Codéine                                                                       | 15-30 mg                                                                        | 200 mg                                                                     | 2                     | Constipation, habituellement en association à un AINS ou au paracétamol                                                                                             |
| Tramadol                                                                      | 50 mg<br>Max 8 capsules/jour<br>37,5 mg tramadol<br>et 325 mg de<br>paracétamol | 50-100 mg<br>comprimés<br>effervescents                                    | 1                     | Moins de constipation que la codéine<br>Effet IRSNA intéressant pour les douleurs neuropathiques                                                                    |
| Dextro- –<br>propoxyphène                                                     |                                                                                 | 65-100 mg par dose<br>maximum                                              | –                     | Présenté en association au paracétamol ou à l'aspirine<br>L'accumulation du métabolite toxique norpropoxyphène peut causer un syndrome convulsif et de la confusion |
| Palier 3                                                                      | Dose parentérale                                                                | Dose orale                                                                 | Ratio oral/parentéral | Remarques                                                                                                                                                           |
| Morphine LI                                                                   | 10 mg et doses<br>variables par<br>pompes autogérées                            | 5, 10 et 30 mg<br>toutes les 4 heures                                      | 3                     | Constipation, nausée, effet sédatif, dépression respiratoire rare en cancérologie                                                                                   |
| Morphine LP                                                                   |                                                                                 | 15, 30, 45, 60, 100<br>et 200 mg toutes<br>les 12 heures                   |                       |                                                                                                                                                                     |
| Méthadone                                                                     | 5-10 mg IV toutes<br>les 6-12 heures                                            | 20 mg trois fois<br>par jour                                               | 2                     | Risque d'accumulation dû à la longue durée d'action                                                                                                                 |
| Hydro-<br>morphine                                                            | 2,0 mg                                                                          | 2, 4,8 et 16 mg<br>toutes les 12 heures<br>pour la forme LP                | 5                     |                                                                                                                                                                     |
| Oxycodone                                                                     | –                                                                               | 5-10 mg toutes les<br>4 heures pour la<br>forme LI<br>10, 20, 40, 80 mg LP | –                     | Habituellement en association à l'aspirine ou au paracétamol pour la forme à effet immédiat                                                                         |
| Fentanyl                                                                      | Doses variables<br>en intraveineuse                                             | Dispositif –<br>transdermique<br>25, 50,75<br>et 100 µg/heure              |                       | Pour les patches, action maximum au bout de 72 heures, pour ajustements ou effets secondaires attendre 12-18 heures                                                 |
| Fentanyl LI<br>pour absorption<br>orale<br>transmuqueuse<br>(en « sucettes ») |                                                                                 | 200, 400, 600<br>et 800 µg                                                 |                       | Pour les accès douloureux paroxystiques                                                                                                                             |
| Fentanyl<br>comprimés<br>gingivaux<br>effervescents                           |                                                                                 | 100, 200<br>et 400 µg                                                      |                       | Effet rapide mais pas vraiment plus efficace que les « sucettes»                                                                                                    |

Le facteur de conversion pour dose unique est de 6:1 pour la morphine dans certaines études en postopératoire ; pour le traitement de longue durée, on recommande habituellement un facteur de 3:1. Lorsqu'on effectue une rotation des opioïdes, le facteur de conversion pour la méthadone peut être de 10 :1.

Le traitement des métastases osseuses reste souvent difficile et la neurobiologie des mécanismes de la douleur qui leur est associée est encore très mal comprise. Les neurotransmetteurs de l'inflammation et la voie métabolique de l'ostéolyse contribuent au mécanisme de cette douleur souvent très sévère qu'il convient de traiter à l'aide d'AINS ou de corticothérapie par voie générale ou locale. Le traitement reste donc symptomatique, malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie [28, 29].

### Effets secondaires

L'administration chronique de morphine ou d'autres opiacés entraîne une série d'effets secondaires dont il faudra tenir compte pour assurer le confort du malade et optimiser l'analgésie.

La constipation est fréquente et fonction de la dose administrée. Elle devra être anticipée dans tous les cas et traitée prophylactiquement. Les nausées et les vomissements sont une autre source de problèmes, en cours de traitements aux morphiniques. Il est recommandé d'utiliser le métoclopramide, les antidopaminergiques ou les phénothiazines [29].

La dépression respiratoire est rare lors du traitement chronique aux morphiniques. La douleur est le stimulus physiologique antagoniste de la dépression respiratoire. La confusion et les hallucinations sont rares et justifient une réévaluation du traitement. Pour contrecarrer la somnolence, il est parfois nécessaire d'introduire un dérivé des amphétamines, par exemple le méthylphénidate qui sera prescrit en début de journée [30].

L'effet des analgésiques centraux sur la fonction cognitive est non négligeable. Toutefois les morphiniques affectent moins les résultats des tests psychométriques que les benzodiazépines. Et une fois le régime antalgique équilibré, le patient est capable de reprendre des activités intellectuelles et même de conduire [31].

### Médicaments adjuvants ou co-analgésiques

Pour les douleurs neuropathiques, les traitements utilisés en première intention sont les antidépresseurs et les anticonvulsivants. Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline, désipramine, etc.) ont un effet bénéfique bien démontré dans le traitement des neuropathies diabétiques, mais causent de nombreux effets secondaires anticholinergiques (sécheresse de bouche, constipation, rétention urinaire) ou alphalytique (hypotension orthostatique), souvent mal tolérés surtout chez un patient débilisé.

Les nouveaux antidépresseurs, inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA), la venlafaxine et la duloxétine, sont bien tolérés et plus efficaces que les inhibiteurs de la sérotonine (IRS). Leur effet bénéfique ne se manifeste qu'après un traitement d'au moins deux semaines dans la plupart des cas. Il faut se méfier des syndromes sérotoninergiques avec les IRS, agitation, confusion, sueurs, tremblements, voire hyperthermie et diarrhées.

Les anticonvulsivants, tels la gabapentine et la prégabaline, sont efficaces et bien tolérés pour le traitement des douleurs neuropathiques de type fourmillements et brûlures [32].

Les anesthésiques locaux en gel ou en patch comme la lidocaïne peuvent également jouer un rôle, surtout dans le cas des douleurs post-herpétiques.

Ces médicaments sont utilisés essentiellement dans le but de potentialiser l'effet des morphiniques et de réduire les effets secondaires [32].

Les corticostéroïdes ont également une place comme co-antalgique, surtout dans le cas des atteintes neuroencéphaliques pour le traitement de l'hypertension intracrânienne et des céphalées qui lui sont associées, pour le traitement des compressions médullaires ou nerveuses périphériques, les plexopathies brachiales ou lombosacrées d'origine néoplasique.

---

### Traitement des accès douloureux paroxystiques

Les morphiniques sont généralement initiés aux niveaux 2 et 3 de l'échelle de l'OMS en suivant un schéma de titration du médicament en associant les préparations LP et LI, et des co-antalgiques, dans le but d'atteindre une réduction de la douleur, tout en évitant les effets secondaires indésirables tels la somnolence excessive. Il est recommandé de prendre ces analgésiques à heures fixes et en posologie adéquate : dose de morphine retard toutes les douze heures avec doses de secours d'un morphinique à action immédiate ou rapide toutes les deux ou trois heures et au besoin ajuster la dose de préparation retard en fonction du nombre de doses de secours. Cette méthode permet d'éviter de grandes fluctuations de concentration plasmatique et les délais liés à la gestion de l'analgésie à la demande. Pour le traitement des accès douloureux paroxystiques, il est souvent nécessaire d'avoir recours à des préparations à effet plus rapide que la morphine LI dont l'effet analgésique peut prendre jusqu'à 30 minutes. Ces préparations à effet ultrarapide sont le fentanyl par voie transmuqueuse ou par spray nasal, qui permettent un soulagement réel au bout d'une dizaine de minutes [33].

---

### Traitements spécialisés au-delà du palier 3 de l'échelle de l'OMS

Devant l'inefficacité des morphiniques ou la survenue d'effets secondaires trop gênants, l'administration des morphiniques par voie neuraxiale (péridurale, intrathécale ou intraventriculaire) permet de traiter un grand nombre de patients pour qui les effets secondaires de larges quantités d'opioïdes oraux ou systémiques sont devenus intolérables. En fonction du pronostic de survie et du type de douleur, on choisira le mode d'administration le mieux adapté pour chaque cas [34].

L'administration péridurale est simple et généralement très efficace. Le cathéter peut être tunnelisé sous la peau et relié à un système d'infusion extérieur (pousse-seringue ou pompe autocontrôlée) ou intériorisé et relié à un réservoir implanté dans la fosse iliaque ou le flanc. Ce réservoir sera rempli par voie transcutanée. La voie péridurale permet l'utilisation d'anesthésiques locaux en faible

concentration, donc sans bloc moteur ou même sensoriel, qui potentialiseront les morphiniques et seront bénéfiques dans le traitement des douleurs neuropathiques. La clonidine par voie péridurale se révèle très efficace pour les douleurs lancinantes, mais peut induire une hypotension gênante en fonction de la dose. L'utilisation du ziconotide se révèle très efficace au niveau de la moelle dorsale dans le traitement des douleurs neuropathiques [35, 36].

Les effets secondaires les plus fréquents des opioïdes par voie intrathécale sont le prurit, la rétention urinaire et les nausées et vomissements. Ces effets sont fonction de la dose et peuvent être traités symptomatiquement ou répondent à un changement de l'opioïde utilisé. Le risque de dépression respiratoire est extrêmement faible.

L'administration intrathécale est également très efficace et préférée pour un système avec pompe implantable. Les pompes fonctionnent à l'énergie chimique par pression gazeuse et délivrent un débit constant ou fonctionnent à l'énergie électrique (batterie) et sont programmables. Quel que soit le modèle, le site d'implantation est généralement la fosse iliaque ou le flanc. Ayant une capacité de 12 à 40 mL selon les modèles, elles nécessitent un remplissage habituellement mensuel. Leur coût est élevé, mais cette technologie respecte l'autonomie du patient et diminue le besoin des soins infirmiers à domicile.

Ces méthodes demandent l'intervention d'un spécialiste et la prise en charge du patient par une équipe pluridisciplinaire. Le suivi à domicile doit être accessible et mis en place avant la décision d'entreprendre une telle thérapeutique.

Les contre-indications de ces méthodes d'administration neuraxiale sont d'une part des troubles au niveau de l'hémostase, thrombocytopenie majeure ou coagulopathie irréversible, et d'autre part des états infectieux surtout s'ils sont accompagnés d'une bactériémie. La complication la plus grave reste l'infection qui peut survenir dans 2 à 5 % des cas selon les séries [37].

Dans le cas spécifique des douleurs post-thoracotomie, post-mastectomie ou post-néphrectomie, en fonction du pronostic et de l'état général du patient, on peut avoir recours à la neurolyse du ganglion dorsal au niveau de la racine rachidienne par une technique de radiofréquence.

La neuromodulation ou la neurostimulation à visée analgésique, par implantation d'électrodes dans l'espace péridural et d'un boîtier de stimulation dans la fosse iliaque ou au niveau du flanc, peut être envisagée pour les patients disposant d'un bon pronostic vital et souffrant de douleurs localisées.

Dans certains cas, tels les tumeurs pancréatiques, une alcoolisation du plexus cœliaque permet d'améliorer la qualité de la vie et de soulager une douleur viscérale souvent très difficile à gérer [38]. Celle-ci peut être réalisée sous guidance fluoroscopique ou par scanner (tableau V).

### **Médecines douces**

Le support psychologique, les techniques de relaxation, biofeedback, hypnose, neurostimulation transcutanée, aromathérapie, massage et autres méthodes dites alternatives peuvent également aider le malade et sa famille. L'acupuncture a fait ses preuves au niveau du traitement des nausées et vomissements accompagnant la chimiothérapie, le traitement par les morphiniques ou le cancer lui-même. Il existe peu ou pas d'évidence de son efficacité pour le soulagement des douleurs du cancer [39].

Tableau V

| Traitement                          | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloc d'un nerf périphérique         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Douleur limitée à un dermatome</li> <li>– Anesthésique local : résultat très transitoire</li> <li>– Agent neurolytique : risque de névrite chimique ou neuropathie régénérative</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Bloc péri-dural                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Douleurs unilatérales ou bilatérales thoraciques, abdominales ou pelviennes</li> <li>– Utilisation possible d'anesthésiques locaux et/ou opiacés, traitement possible de longue durée</li> <li>– Agent neurolytique pour douleurs pelviennes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Bloc sous-arachnoïdien              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Douleurs unilatérales ou bilatérales thoraciques, abdominales ou pelviennes</li> <li>– Méthodes limitées aux opiacés</li> <li>– Agent neurolytique (alcool ou phénol) pour des lésions dermatomales thoraciques ou douleurs pelviennes (après la perte du contrôle sphinctérien)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Bloc du système nerveux sympathique | <ul style="list-style-type: none"> <li>Douleurs de type algodystrophie</li> <li>Douleurs viscérales (cancer du pancréas par ex) en fonction de la localisation</li> <li>– Bloc du ganglion stellaire :<br/>Membre supérieur, tête et cou (zona, algodystrophie)</li> <li>– Bloc du plexus coeliaque<br/>Alcoolisation dans le traitement du cancer du pancréas, ou envahissement tumoral rétropéritonéal</li> <li>– Bloc du plexus lombaire<br/>Insuffisance vasculaire du membre Inférieur</li> <li>– Bloc du plexus hypogastrique<br/>Alcoolisation pour douleurs pelviennes</li> </ul> |

## Conclusion

Nous disposons d'un vaste arsenal thérapeutique dans le traitement de la douleur. Le but ultime est le confort du patient et le maintien de sa dignité. C'est le concept des soins palliatifs qui recommande « *une approche globale de la personne en phase évoluée ou terminale d'une maladie potentiellement mortelle. Prendre en compte et viser à soulager les douleurs physiques ainsi que la souffrance psychologique, morale et spirituelle devient alors primordial* » (Société française d'accompagnement et des soins palliatifs fondée en 1989). La mise en place dans de nombreux hôpitaux français de Comité de lutte contre la douleur, CLUD et l'accès sur le web à un vaste nombre d'informations permettent au malade et à sa famille d'être informés sur les modalités disponibles pour soulager leur douleur et leur souffrance.

Il est important d'individualiser la prescription pour chaque patient en fonction de la réponse et de l'attente de chacun, et ce, dans la mesure des moyens disponibles pour atteindre ce but. Le cancérologue et académicien, Jean Bernard, disait : « *Si l'on ne peut plus donner des jours à la vie, il est encore possible de don-*

*ner de la vie aux jours.* » Finalement, il me convient de rappeler que le code de déontologie médicale (France, septembre 1995) précise « *en toute circonstance, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade* ».

## Références

1. Bonica JJ (1990) Cancer Pain. In: Bonica JJ, ed. The management of pain. Lea & Febiger; 400-60
2. European Pain in Cancer Survey (2007) European Association of Palliative Care: Half of European cancer patients have moderate to severe pain: one in five patients does not receive treatment. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 21: 51-3
3. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C *et al.* (2005) American Pain Society recommendation for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med* 165: 1574-80
4. Vainio A (1995) Treatment of terminal cancer pain in France: a questionnaire study. *Pain* 62: 155-62
5. Merkey H (1982) Pain terms: A supplementary note. *Pain* 14: 205-6
6. National Comprehensive Cancer network adult pain guidelines (2006) *J Pain Palliat Care Pharmacother* 20 : 94
7. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC *et al.* (2003) Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60: 1524-34
8. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A *et al.* (2002) Episodic (breakthrough) pain. Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 94: 832-9
9. Andersen KB, Arnason S *et al.* (2005) Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Euro J Pain* 9: 195-206
10. Hanks GW, Nugent M, Higgs CM *et al.* (2004) Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med* 18: 698-704
11. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L (2006) A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 22: 805-11
12. Chauvin M (2009) Douleurs chroniques après chirurgie. *La Presse Médicale* 38: 1613-20
13. Baghra A, Rao RD (2007) Chemotherapy induced neuropathy. *Curr ONcol Rep* 9: 290-9
14. Gonzalez GR (1991) The impact of a comprehensive evaluation in the management of cancer pain. *Pain* 47: 141-3
15. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F (2005) Comparison of pain syndromes, association with nervous or somatic lesion and development of a new neuropathic questionnaire. *Pain* 114: 29-36

16. Delorme T, Wood C, Bataillard A *et al.* (2004) Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteint d'un cancer. *Bull Cancer* 91: 419-30
17. Ventafridda V (1985) Comprehensive treatment in cancer pain. In: *Advances in pain research and therapy*, Vol. 9, Fields HL (ed.) Raven Press, New York, p 617-628
18. Nomiya T, Teruyama K (2010) Time Course of Pain Relief in Patients Treated with Radiotherapy for Cancer Pain. A Prospective Study *Clin J Pain* 26: 38-42
19. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M (2005) Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 20: CD003474
20. World Health Organization (1990) *Cancer pain relief and palliative care*. Geneva: World Health Organization 804
21. Svendsen L, McNicol E, Strassels SA *et al.* (2005) NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005180
22. Grape S, Shug SA (2010) Formulations of fentanyl for the management of cancer pain. *Drugs* 70: 57-72
23. Laval G, Sang B, Mallaret M, Villard ML (2002) Nouveaux antalgiques de niveau III de l'Organisation mondiale de la santé. Level III new opioid of the World Health Organization. *Rev Med Int* 23: 55-70
24. Langlade A (1998) Analgésie contrôlée par le patient. Bénéfices, risques, modalités de surveillance. *Ann Fr Anesth Réanim* 585-98
25. Mao J (1997) Opioid-induced ab24 Rutten E, Crul B, van der Toorn PP: Pain characteristics help to predict the analgesic efficacy of radiotherapy for the treatment of cancer pain. *Pain* 69: 131-5
26. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA (2004) Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 99: 482-95
27. Fitzgibbon EJ, Viola R (2005) Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. *J Palliat Med* 8: 49-57
28. Virk MS, Lieberman JR (2007) Tumor metastasis to bone. *Arthritis Research & Therapy* 9: S51-10
29. Galligan JJ, Vanner S (2005) Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents. *Neurogastroenterol Motil* 17: 643-53
30. Abernethy AP, Farrel TW (2009) Pain and palliative care pharmacotherapy literature, summaries and analyses. *J Pain Pall Care Pharmacother* 23: 62-8
31. Chapman SI, Byas-Smith MG (2002) Effects of intermediate and long term use of opioids for neuropathic cancer pain. *Clin J Pain* 18(suppl 4): s83-90
32. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M *et al.* (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence based recommendations. *Pain* 132: 237-51
33. William L, Macleod R (2008) Management of breakthrough pain in patients with cancer 68: 913-24

34. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ (2002) Pool GE, for the Implantable Drug Delivery Systems Study: Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 20: 4040-9
35. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG *et al.* (2004) Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 63-70
36. Elia N, Culebras X, Mazza C *et al.* (2008) Clonidine as an adjuvant to intrathecal local anesthetics: systematic review of randomized trials. *Reg Anesth Pain Med* 33: 159-67
37. Lazorthes Y, Sallerin B, Verdie JC *et al.* (2000) Traitement des douleurs rebelles d'origine cancéreuse : de la morphinothérapie intrathécale à la thérapie cellulaire. *Neurochir* 46: 454-65
38. Burton AW (2009) Celiac plexus blocks: wider application warranted for treating pancreatic cancer pain. *J Support Oncol* 7: 88-9
- 39 (1997) Acupuncture. *NIH Consens Statement* 15: 1-34

Adresses utiles sur sites Internet

Centre national de ressources de lutte contre la douleur (CNRD)

[www.cnrdr.fr](http://www.cnrdr.fr)

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC)

[www.fnclcc.fr](http://www.fnclcc.fr)

Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP)

[www.sfap.org](http://www.sfap.org)

## Généralités

Les symptômes autres que la douleur dont souffrent les malades en phase palliative ou terminale d'une maladie grave sont nombreux. Ils sont souvent associés et sévères. Dans la série de 6 677 malades admis au Saint Christopher's Hospice de 1975 à 1984, sur les treize symptômes répertoriés, les cinq premiers ont une fréquence supérieure ou égale à 47 % : perte de poids/anorexie (77 %), douleurs (71 %), dyspnée/toux (51 %), constipation/nausées et vomissements (47 %), faiblesse (47 %) [1]. La majorité des malades sont pluri-symptomatiques et la plupart des symptômes sont chroniques, évoluant sur plusieurs semaines voire mois. Ils participent au même titre que la douleur à la souffrance physique et globale du malade.

La prise en charge des symptômes passe par leur inventaire précis. Ils peuvent être de nature différente, aussi bien physique, psychoaffective que spirituelle avec une tendance à se renforcer mutuellement. Leur évaluation doit être précise et les investigations sont pratiquées dans la mesure où les résultats pourront influencer l'attitude thérapeutique. L'approche du malade est globale et non plus limitée à sa maladie. Il doit être considéré dans son environnement familial et relationnel. Les besoins de la famille sont également pris en compte. Une telle approche n'est réalisable qu'en équipe pluridisciplinaire où tous les intervenants, qu'ils soient professionnels de santé ou non, ont un rôle à jouer.

La démarche décisionnelle a pour but de choisir ce qui peut réellement apporter un « mieux être » au malade. Elle précise les objectifs des soins et des traitements. Ces objectifs doivent être réévalués régulièrement en fonction de l'évolution de l'état du malade, ce qui permet d'éviter l'apparition de discordances entre objectifs médicaux et infirmiers.

Lorsque plusieurs symptômes existent, ceux-ci doivent être tous pris en considération. Il faut néanmoins faire préciser au malade celui qui lui est le plus pénible pour une bonne chronologie de la prise en charge, cette dernière se faisant en équipe et dans une double approche, technique et relationnelle. L'efficacité des traitements qui pour la plupart sont palliatifs, visant le confort du malade, doit être évaluée régulièrement.

## Anorexie – cachexie

L'anorexie et l'amaigrissement font partie des symptômes les plus fréquemment rencontrés chez les malades cancéreux en phase avancée et plus particulièrement au cours de certaines néoplasies, comme les cancers du poumon et du pancréas. Ils s'accompagnent d'un état d'asthénie souvent marqué, qui peut être majoré par l'existence d'une anémie.

Le syndrome d'anorexie-cachexie dit primaire est directement causé par la maladie et les modifications complexes métaboliques, neuro-endocrines et anaboliques qui apparaissent dans le contexte d'un état inflammatoire progressif [2]. Les altérations immunitaires incluant les cytokines pro-inflammatoires et les glycoprotéines cachectisantes produites par la tumeur sont des facteurs importants. De nombreux autres peuvent être impliqués comme les troubles digestifs, la présence de douleur, les troubles neuropsychiques, la difficulté à s'alimenter.

Les conséquences du syndrome d'anorexie-cachexie sont multiples comme une sensibilité aux infections, une mauvaise tolérance aux chimiothérapies ou leur inefficacité, allant même jusqu'au décès. L'affaiblissement du malade entraîne une perte d'autonomie avec ses conséquences psychosociales, une grabatisation avec son cortège de complications et une modification de l'image de soi, sources de souffrances supplémentaires. Une meilleure prise en compte de l'alimentation avec des objectifs adaptés à chaque malade en fonction de son état clinique et de son pronostic peut permettre de limiter les conséquences délétères de ce syndrome.

### Approche thérapeutique

La prise en charge de ce syndrome nécessite en premier lieu de repérer et d'agir sur les facteurs potentiellement réversibles tels que les douleurs, les troubles digestifs (bouche sèche et douloureuse, nausées et vomissements, constipation), les troubles neuropsychiques (anxiété, dépression). L'approche nutritionnelle va être fonction de la gravité de l'état du malade, de l'estimation de son pronostic et des objectifs que l'on veut atteindre [3]. Chez les malades en phase palliative, l'objectif est basé sur la qualité de vie et la prévention des complications. L'alimentation par voie orale est privilégiée, même si elle est réduite.

La nutrition parentérale chez ces malades, surtout s'ils présentent déjà une cachexie, n'a pas apporté d'amélioration de leur survie ni de leur qualité de vie [4]. La nutrition entérale constitue une alternative à la voie orale chez les malades ayant un intestin fonctionnel. Elle peut être utile chez ceux présentant un cancer de la tête et du cou ou de l'œsophage qui sont incapables de déglutir correctement, mais dont l'appétit est conservé avec un état général correct. Dans tous les cas, si l'une de ces voies est envisagée, il faut tenir compte des désirs du malade et obtenir son accord.

## Stratégies nutritionnelles

Un certain nombre de stratégies peuvent être mises en place afin de favoriser la prise orale des aliments et des boissons [5]. Plusieurs petits repas avec des aliments de faible volume et à haute teneur calorique permettent d'augmenter les calories ingérées sans augmenter la quantité d'aliments. L'aide d'une diététicienne est souvent très précieuse. L'alimentation doit respecter les goûts, les habitudes du malade ainsi que ses désirs. Elle doit également tenir compte de ses capacités de mastication et de déglutition.

En phase terminale, l'effort se fait sur le confort du malade plutôt que sur l'incitation à manger. Il est très important d'expliquer à la famille qu'il ne faut pas le forcer à manger, ce qui aggraverait son inconfort, et qu'il ne va pas mourir de faim pour autant.

## Traitements médicamenteux stimulant l'appétit

Le traitement médicamenteux proposé a pour objectif de limiter l'anorexie en stimulant l'appétit.

Les corticoïdes stimulent l'appétit et améliorent l'état général du malade en lui donnant une sensation de bien-être, mais cet effet est transitoire, durant environ trois à quatre semaines. Ce traitement doit être prescrit sur de courtes périodes afin d'éviter les effets secondaires, à des doses de l'ordre de 0,25 à 0,50 mg/kg/j équivalent prednisolone [6]. En cas d'absence d'efficacité au bout d'une semaine, il doit être arrêté.

L'acétate de mégésterol (Mégace®), analogue de la progestérone, a montré son efficacité dans différentes études contrôlées sur l'augmentation de l'appétit et la prise de poids. Les doses sont variables et demandent une adaptation individuelle, entre 160 et 800 mg/j [7]. Son effet est similaire à celui des corticoïdes sur l'appétit mais son profil de toxicité est différent avec des thromboses veineuses profondes plus fréquentes [8].

D'autres traitements médicamenteux ont été testés comme la thalidomide, l'acide eicosapenténoïque (acide gras oméga 3), les canabinoïdes... Des études sont en cours pour spécifier leur efficacité, leurs effets secondaires et leur place dans la prise en charge médicamenteuse du syndrome d'anorexie-cachexie mais, jusqu'à présent, aucun de ces traitements ne peut être recommandé [9].

---

## Problèmes de bouche

Les problèmes de bouche sont très fréquents et doivent être systématiquement recherchés. Sources d'inconfort et/ou de douleurs pouvant nécessiter le recours aux morphiniques, leur retentissement est autant physique que psychologique. Ils peuvent compromettre l'alimentation, entraînant une malnutrition, une anorexie et une cachexie et gêner la parole et la communication.

## Présentation clinique et étiologies

La bouche doit être systématiquement examinée même si le malade ne s'en plaint pas et ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque. Les principaux sont l'affaiblissement, une alimentation réduite, certains médicaments, la radiothérapie locale, les tumeurs buccales, certaines chimiothérapies. Les principales plaintes du malade sont la sécheresse et les douleurs. L'examen permet d'une part d'apprécier l'hygiène buccale et l'état dentaire du malade et d'autre part de repérer la présence d'éventuelles anomalies telles qu'une bouche sèche, sale ou des ulcérations. Certains signes font suspecter plus particulièrement une mycose comme une langue rouge, douloureuse, sèche ou chargée ou décapillée ou encore un muguet. Quel que soit le type d'anomalie retrouvée, une enquête étiologique s'impose car les causes sont souvent intriquées et certaines nécessitent un traitement spécifique (tableau I).

**Tableau I** – Principales causes des problèmes de bouche.

### **Bouche sèche :**

déshydratation - infections buccales - anxiété - médicaments (phénothiazine, tricyclique, morphine) - radiothérapie locale

### **Bouche sale :**

mycose - déshydratation - mauvaise hygiène buccale

### **Ulcérations :**

aphtes - infections - radiothérapie locale - chimiothérapie - mauvaise hygiène buccale - tumeur locale

## Traitements

Le traitement préventif repose sur une bonne hygiène buccale avec brossage des dents ou du dentier 2 fois par jour, trempage nocturne des prothèses et rinçage buccal biquotidien avec une solution antiseptique (par exemple polyvidone iodée). Les soins de bouche préventifs sont réalisés fréquemment (4 à 6 fois par 24 heures) avec du sérum bicarbonaté à 1,4 %. L'adjonction d'hexétidine n'a aucun intérêt d'autant plus que cette préparation contient de l'alcool qui dessèche la bouche.

La sécheresse buccale peut être atténuée par l'utilisation de spray d'eau minérale, les glaçons, l'absorption d'eau tonique ou de jus de fruit glacés et éventuellement la salive artificielle ou équivalents. La vaseline permet de protéger les lèvres. L'anétholtrithione qui stimule les glandes salivaires peut être utile.

En cas de bouche sale, le malade peut mâcher des morceaux d'ananas qui, en raison de la présence d'une enzyme protéolytique, contribue également à nettoyer la bouche.

En cas d'aphtes, des bains de bouche composés de 1 mg de bétaméthasone dissout dans de l'eau ainsi que des comprimés à faire fondre dans la bouche peuvent être proposés.

Les douleurs buccales peuvent être soulagées par des bains de bouche au sucralfate : 2 sachets dans un verre d'eau [10] ou à l'acétylsalicylate de lysine : 1 g dans 1/2 verre d'eau.

Le traitement d'une mycose associe un antifongique par voie générale (par exemple fluconazol) à un antifongique local soit sous forme de bains de bouche avec un mélange de sérum bicarbonaté 1,4 % (500 mL) et d'amphotéricine B orale, soit sous forme de gel de myconazole ou de suspension de nystatine.

---

## Nausées – vomissements

Peu de données existent concernant l'incidence des nausées et des vomissements dans les cancers avancés, la majorité de la littérature se rapportant aux nausées et vomissements induits par les chimiothérapies et la radiothérapie [11]. Dans une étude portant sur 100 malades consécutifs admis en unité de soins palliatifs, 30 se plaignaient de nausées et 22 de vomissements [12].

Les nausées et les vomissements entraînent un grand inconfort et bloquent la communication. S'ils ne sont pas maîtrisés, les vomissements peuvent avoir des conséquences préjudiciables : le malade peut refuser de poursuivre le traitement (chimiothérapie, morphiniques) ; l'absorption des médicaments devient aléatoire ; une déshydratation plus ou moins rapide peut s'installer avec ses complications.

## Étiologies

Les causes des nausées et vomissements peuvent être classées en cinq grands groupes : les désordres gastro-intestinaux, les nausées et vomissements chimiquement induits (troubles métaboliques, iatrogènes), l'hypertension intracrânienne, les troubles vestibulaires et les facteurs psychologiques (tableau II). Il n'est pas rare que plusieurs causes soient associées. Une évaluation clinique soigneuse, tenant compte des circonstances, de l'horaire et de la qualité des vomissements aidera au diagnostic.

Les traitements sont avant tout étiologiques. Le choix d'un anti-émétique sera guidé par le mécanisme physiopathologique supposé. Il est parfois nécessaire d'associer plusieurs anti-émétiques pour contrôler les nausées et vomissements réfractaires. Ceux-ci devront être de classes pharmacologiques différentes afin d'éviter la majoration des effets secondaires.

## Physiopathologie

Les nausées et vomissements sont la conséquence de la stimulation du centre du vomissement situé dans la réticulée mésentérique. Ce centre peut être activé, soit directement, soit par la stimulation de la zone gâchette, du cortex cérébral et des méninges, de l'appareil vestibulaire, du pneumogastrique et du système sympathique du tractus gastro-intestinal.

**Tableau II** – Principales causes des nausées et des vomissements au cours des cancers en phase avancée.**Causes gastriques et œsophagiennes**

- reflux gastro-œsophagien
- gastrite iatrogène
- causes infectieuses et mycosiques
- cancer de l'estomac
- compression externe de l'estomac
- stase gastrique

**Causes iatrogènes**

- chimiothérapie
- morphine et morphiniques
- anti-inflammatoires non stéroïdiens
- œstrogènes

**Troubles métaboliques**

- insuffisance rénale
- hypercalcémie
- insuffisance hépatique terminale

**Hypertension intracrânienne****Facteurs psychologiques****Constipation - occlusion intestinale****Stimulation pharyngée par sécrétions abondantes**

Les nausées et vomissements chimiquement induits sont dus à la stimulation des chémorécepteurs de la zone gâchette et, pour certains médicaments, du système vagal et/ou sympathique du tractus gastro-intestinal. Le cortex cérébral et les méninges sont stimulés en cas de méningite, d'hypertension intracrânienne, mais également par des facteurs d'ordre psychologique comme l'anxiété. L'appareil vestibulaire est impliqué dans le mal des transports et les pathologies vestibulaires. Le pneumogastrique et le sympathique du tractus gastro-intestinal sont stimulés en cas d'irritation, de distension, de compression gastrique, d'obstruction intestinale et de constipation.

La stimulation de ces différentes structures impliquées dans les nausées et vomissements se fait par l'activation de récepteurs particuliers. Au niveau de la zone gâchette, ce sont des récepteurs dopaminergiques (DA2) et sérotoninergiques (5HT3) et au niveau du centre du vomissement, des récepteurs cholinergiques muscariniques et histaminiques (H1). L'acétyl-choline est le principal neurotransmetteur labyrinthique impliqué dans les nausées et vomissements dus au mal des transports.

**Anti-émétiques**

Les anti-émétiques centraux agissent en bloquant un ou plusieurs types de récepteurs impliqués dans les nausées et vomissements.

Les neuroleptiques (halopéridol ; prochlorpérazine) sont les plus puissants bloqueurs des récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette. L'halopéridol (1,5 à 5 mg/6-8 heures PO ou 2-10 mg/8-12 heures en SC) est particulièrement utilisé en cas de vomissements morphino-induits [13]. Le métoclopramide et le dompéridone sont également des neuroleptiques. Ce dernier a l'intérêt de ne pas passer la barrière hémato-méningée. En plus de leur action sur la zone gâchette, ils agissent sur le tractus digestif en normalisant le péristaltisme de l'œsophage et de l'estomac et en favorisant la vidange gastrique par relâchement du sphincter pylorique.

Les antihistaminiques (par exemple dimenhhydrinate, prométhazine et les anticholinergiques (scopolamine, atropine) agissent sur le centre du vomissement. Ils sont plus particulièrement utilisés pour les vomissements d'origine vestibulaire et l'hypertension intracrânienne. La scopolamine (hyoscine) est également efficace dans les nausées et vomissements morphino-induits [14].

Les corticoïdes sont efficaces dans différents types de vomissements mais leur mécanisme d'action n'est pas connu.

Les antagonistes spécifiques des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine comme l'on-dansétron et le granisétron agissent sur le pneumogastrique et la zone gâchette. Ils sont indiqués dans les vomissements induits par les chimiothérapies et la radiothérapie. Leur place dans les nausées et vomissements d'autres origines n'a pas été démontrée et ils restent largement sous-testés chez les patients présentant un cancer avancé. En revanche, ils ne modifient pas les nausées médicamenteuses par les voies dopaminergiques comme celles induites par les opioïdes [15]. Néanmoins, il peut parfois être intéressant de les associer à l'halopéridol en cas de nausées et vomissements réfractaires [16].

## Mesures spécifiques

À côté des traitements médicamenteux, un certain nombre de mesures spécifiques ont leur utilité.

L'anxiété peut être la cause principale des nausées et vomissements. Elle peut également majorer les vomissements résultant d'une atteinte organique. L'écoute du malade, des explications, la réassurance permettent dans un certain nombre de cas de se passer des anxiolytiques.

L'environnement doit être calme avec une bonne aération afin d'éviter les odeurs désagréables. Le malade doit être positionné sur le côté. Il est important de vérifier qu'il ait tout à portée de main pour préserver son autonomie. Un rinçage de la bouche est effectué après chaque vomissement. Il faut encourager le malade à avoir des distractions afin qu'il se focalise le moins possible sur ses nausées et vomissements.

Des boissons gazeuses fraîches doivent lui être proposées selon ses goûts et en petites quantités de façon répétée (10 mL à la fois). De même, les repas doivent être pris dans le calme, fractionnés, bien présentés, sans odeur (tiède ou froid).

## Constipation

La constipation est l'un des symptômes les plus gênants et les plus persistants chez les malades cancéreux en phase avancée. Sykes [17] rapporte que dans son unité 60 % des malades ne prenant pas d'analgésiques opioïdes forts et 87 % de ceux qui en prennent nécessitent un traitement laxatif.

La constipation est une source d'inconfort pouvant être important au point de compromettre les activités quotidiennes, voire sociales, du malade. Elle peut causer des douleurs abdominales et rectales, exacerber nausées et vomissements, être à l'origine d'une confusion. Elle est également une cause fréquente d'anorexie.

## Évaluation

Lors de l'entretien avec le malade, il faut lui faire préciser ses habitudes, la date et le volume des dernières selles. Par pudeur, le malade peut ne pas parler de sa constipation. Il faut savoir y penser devant tout changement de rythme des selles, des selles différentes, des fausses diarrhées ou l'aggravation d'une constipation préexistante. L'examen clinique comportera un toucher rectal dès que le malade n'est pas allé à la selle depuis trois jours, à la recherche d'un fécalome. Le syndrome occlusif constitue le principal diagnostic différentiel.

## Étiologies

L'étiologie de la constipation est multifactorielle. Les causes les plus fréquentes sont : l'immobilité, les analgésiques opioïdes, une hydratation et une alimentation insuffisantes. Les autres facteurs peuvent être en rapport avec le cancer lui-même comme l'hypercalcémie, une obstruction par une tumeur intra-abdominale, une compression médullaire avec perte de la sensibilité rectale, un syndrome du cône terminal avec abolition du réflexe de défécation, des facteurs locaux comme des hémorroïdes, une fissure ou encore un dysfonctionnement endocrinien. En dehors des morphiniques, d'autres médicaments comme les anti-émétiques, les anticholinergiques, les sels d'aluminium, les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être également impliqués. Le rôle de la faiblesse, de la confusion, de la difficulté pour atteindre les toilettes ne doit pas être sous-estimé.

## Traitement

Le traitement est avant tout préventif, dès qu'il existe des facteurs favorisants comme un alitement prolongé, un traitement morphinique. Il repose en premier lieu sur les règles hygiéno-diététiques : régime alimentaire à résidus avec jus de fruits et boissons abondantes ; activité physique même si elle se limite au lever pour aller à la selle ; massage abdominal et respiration abdominale [18]. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un laxatif doit être prescrit. Il en existe de nombreux avec des modalités d'action différentes. En cas de prévention, le choix se

porte le plus souvent sur les agents osmotiques (lactulose, macrogol, PEG) ou les lubrifiants comme l'huile de paraffine. Le macrogol apparaît préférable au lactulose car il aurait moins d'effets secondaires à type de ballonnements, de flatulences et de douleurs abdominales [19].

En cas de constipation rebelle, l'association de laxatifs à modalité d'action différente peut être nécessaire, par exemple, un agent osmotique (lactulose) et un stimulant direct comme le séné ou le docusate. Dans certains cas, il est nécessaire de recourir de façon discontinue aux laxatifs par voie rectale. Chez les malades en phase palliative, les mucilages sont peu utilisés car ils nécessitent une bonne hydratation parfois difficile à obtenir.

La constipation est une complication quasi systématique des traitements antalgiques opioïdes utilisés chez les malades en phase palliative. La naloxone à faible dose est efficace sur la constipation [20] mais elle peut diminuer l'analgésie morphinique [21]. Néanmoins, des études concernant l'association oxycodone-naloxone retrouvent une amélioration de la fonction intestinale sans perte d'efficacité analgésique [22]. La méthylaltréxone, un antagoniste opioïde quaternaire, est une autre alternative. Administrée par voie parentérale (IV ou SC), elle améliore rapidement le transit sans interférer avec l'effet analgésique morphino-induit [23]. Un groupe de travail de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs a récemment émis des recommandations pour la constipation induite par les morphiniques [24].

Malgré une prévention bien conduite, la constipation peut s'installer, nécessitant un traitement local [25]. Il est guidé par les résultats du toucher rectal.

En cas de rectum plein et de matières molles, il faut stimuler le côlon par un stimulant direct comme le bisacodyl. Les matières dures sont ramollies par des suppositoires de glycérine, un lavement huileux. En cas d'inefficacité, il s'agit d'un fécalome qu'il faut évacuer manuellement sous prémédication (anxiolytique, antalgique).

En cas de rectum vide, il faut éliminer une occlusion puis pratiquer une évacuation du recto-sigmoïde à l'aide d'un grand lavement à l'eau tiède additionné d'huile de paraffine ou de glycérine qui sera gardé si possible toute la nuit. La sonde est montée jusqu'à 15-20 cm dans le rectum. En absence de résultats alors que les matières sont palpables dans le sigmoïde, le lavement est répété 24 heures plus tard complété par un laxatif stimulant (séné ou bisacodyl) par voie orale. En cas d'apparition de coliques, le laxatif stimulant est diminué et associé à un laxatif osmotique.

---

## Occlusion intestinale

L'occlusion intestinale est une complication fréquente des cancers en phase avancée. Les carcinomes primaires les plus fréquemment impliqués sont rectocoliques avec une incidence variant de 10 à 28,4 % [26]. Pour les cancers extra-intestinaux, on retrouve les tumeurs ovariennes avec une incidence de 5,5 à 42 %, suivis par les cancers gastriques, pancréatiques, mammaires et les mélanomes. Les obstructions pelviennes sont le plus souvent secondaires à la radiothérapie pour cancers primitifs de la vessie ou du col utérin.

## Présentation clinique et étiologies

La présentation clinique est variable, le plus souvent fonction de la localisation. En cas d'obstruction haute (gastroduodénale), le début est habituellement aigu avec nausées et vomissements au premier plan, douleurs abdominales parfois peu marquées et absence de distension. Ces deux derniers signes apparaissent en cas d'obstruction du grêle. En cas d'occlusion colique, le début peut être plus insidieux, sur quelques semaines ou mois, avec aggravation progressive ou épisodes d'occlusions spontanément résolutifs au début. Les douleurs abdominales à type de coliques apparaissent initialement associées à une constipation ou de la diarrhée en cas d'occlusion partielle colique basse. La distension abdominale peut être importante, mais tardive ainsi que les nausées et vomissements.

L'occlusion peut être en rapport avec une obstruction mécanique par obstacle intrinsèque, extrinsèque, une adhérence, une carcinose péritonéale. Elle peut être également fonctionnelle par envahissement tumoral de la paroi intestinale, dysfonctionnement autonome paranéoplasique ou par envahissement du plexus coeliaque, iléus ou tout simplement par constipation sévère en rapport avec les traitements médicamenteux (morphiniques, anticholinergiques...), des troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie). L'occlusion est souvent le résultat de plusieurs facteurs qui devront être reconnus, car ils influenceront sur la thérapeutique.

## Traitement

Le traitement doit être adapté à chaque malade. Il tient compte des antécédents digestifs, de l'existence d'une ou plusieurs étiologies en cause, du pronostic, du désir du malade. Il faut toujours se poser la question de l'opportunité d'un traitement chirurgical en demandant précocement un avis. Celui-ci dépend de l'état du malade, des traitements antérieurs (radiothérapie sur l'abdomen, le pelvis associée ou non à une chimiothérapie), de l'existence d'une lésion curable comme des adhérences bénignes, une bride ou d'une occlusion localisée permettant une colostomie. Il est également indispensable de s'enquérir du désir du malade. Chez ces malades en phase avancée, les résultats de la chirurgie palliative pour occlusion d'origine métastatique sont grevés d'une morbidité et d'une mortalité postopératoire importantes [27].

Dans la majorité des cas, le traitement est médical. L'aspiration nasogastrique constitue le traitement d'urgence de la distension abdominale, des nausées et vomissements et des douleurs abdominales. Elle permet la décompression de l'estomac et/ou de l'intestin. Il faut corriger les troubles hydroélectrolytiques et maintenir l'hydratation par perfusion intraveineuse. La période d'observation permet de pratiquer des investigations et de discuter d'une éventuelle chirurgie palliative. Dans le même temps, un traitement médical symptomatique est mis en place. Si la chirurgie n'est pas envisagée, une tentative d'ablation de la sonde nasogastrique est réalisée 24-48 heures après le début du traitement ou dès que les symptômes sont contrôlés. Le traitement symptomatique est administré préférentiellement par la voie sous-cutanée (continue ou discontinue). Cette voie d'administration permet une meilleure mobilisation du malade, une surveillance facile et la possibilité d'un retour à domicile.

Des protocoles ont été proposés pour la prise en charge des occlusions intestinales chez les malades cancéreux en phase avancée [28]. Celui de Arvieux *et al.* [29] a fait l'objet d'une étude prospective sur 80 malades qui a montré tout l'intérêt d'une stratégie pluridisciplinaire et de la mise en place d'un protocole médico-chirurgical.

Pour lutter contre les nausées et vomissements, le métoclopramide est efficace, mais doit être évité en cas d'obstruction complète du fait du risque de majoration des coliques. Les anti-émétiques type halopéridol constituent alors le médicament de choix (2 à 5 mg toutes les douze heures en SC). Le contrôle des vomissements peut également être réalisé en réduisant le volume des sécrétions gastro-intestinales par l'octréotide, analogue de la somatostatine [30]. En cas d'efficacité, un relais peut être réalisé par une forme à libération prolongée sur un mois. Le prix de ce traitement ne permet pas de l'utiliser en première intention.

Les coliques abdominales peuvent céder à l'arrêt des laxatifs stimulants et des anti-émétiques prokinétiques comme le métoclopramide associés si nécessaire aux antispasmodiques type scopolamine (hyoscine) butylbromure [26] qui possèdent également une activité antisécrétoire. Les doses recommandées sont de 20 à 40 mg toutes les 4 à 8 heures en SC ou IV ou de 60 à 120 mg/j en perfusion IV ou SC sans dépasser 300 mg/j [6]. Les douleurs abdominales continues sont habituellement contrôlées par la morphine.

Les corticoïdes peuvent être tentés bien qu'il n'y ait pas d'étude clinique montrant clairement la preuve de leur efficacité. De même, les doses ne sont pas codifiées et varient par exemple pour la dexaméthasone de 8 mg à 60 mg/jour [26] ou pour la méthylprednisolone 1 à 4 mg/kg/j [6]. En absence d'amélioration, la corticothérapie ne doit pas être poursuivie plus d'une semaine.

En cas d'occlusion basse, le malade peut tout à fait conserver une alimentation qui sera fonction de ses goûts et de ses désirs. Celle-ci est réintroduite progressivement dès que les symptômes sont contrôlés. Pour les malades non opérables dont la distension abdominale et les nausées et vomissements ne sont pas soulagés par le traitement médical, une gastrostomie percutanée de décharge a été proposée comme alternative à l'aspiration continue par sonde nasogastrique [31]. Le malade peut alors continuer à boire et parfois à ingérer quelques aliments. Les épisodes de distension sont soulagés par ouverture de la gastrostomie.

---

## Dyspnée

La dyspnée est un symptôme relativement fréquent en phase avancée de la maladie et tend à augmenter en phase terminale. Sa prévalence varie suivant les séries avec des extrêmes allant de 21 à 78,6 % [32]. La localisation du cancer peut expliquer cette disparité, de même que la préexistence d'une pathologie respiratoire [33].

## Présentation clinique et étiologies

La dyspnée est une souffrance organique. C'est une sensation subjective de difficulté respiratoire et une modification de la fréquence respiratoire et du rapport inspiration/expiration. Elle entraîne une réaction d'anxiété, d'angoisse très intense à l'idée de mourir étouffé qui augmente la détresse respiratoire. Si elle se prolonge, elle entraîne des douleurs musculaires sous-costales. Très intense, elle est ressentie comme pénible et très angoissante par le malade et également par ses proches et les soignants. Tous les degrés peuvent se voir. La sensation subjective est non proportionnelle à la lésion causale.

Les causes sont multiples et le plus souvent intriquées [34]. Elles peuvent être regroupées en trois grandes catégories : (i) en rapport avec la maladie cancéreuse elle-même ; (ii) secondaire aux traitements anticancéreux ; (iii) d'une autre origine : liée à l'atteinte de l'état général (anémie, cachexie) ; embolie pulmonaire, surinfection pulmonaire ; pathologies pulmonaire et cardiaque sous-jacentes ; acido-ventilation secondaire à la présence de douleurs ; anxiété.

## Traitement

Le choix d'une thérapeutique appropriée va tenir compte de l'état général du malade, de l'estimation de son pronostic, de ses souhaits et de ceux de ses proches. Parmi les causes de dyspnée qui auront été retrouvées chez un malade donné, il faut déterminer celles qui sont potentiellement réversibles ou améliorables par un traitement spécifique, et évaluer la faisabilité et les bénéfices qu'il est raisonnable d'attendre d'un tel traitement [35]. En effet, la maladie cancéreuse évoluant, il arrive un stade où la dyspnée ne répond plus complètement aux traitements étiologiques. Le recours aux traitements symptomatiques s'avère alors nécessaire. Ils reposent sur cinq thérapeutiques principales et des mesures générales.

### Traitements symptomatiques

La morphine constitue l'une des bases du traitement symptomatique de la dyspnée du malade cancéreux en phase avancée [36]. Son mécanisme d'action précis est mal connu. Si les doses sont adaptées, elle n'entraîne ni aggravation de l'hypoxie et/ou de hypercapnie, ni de dépression respiratoire cliniquement significative. En revanche, même si le malade n'apparaît pas toujours nettement plus confortable aux yeux de l'entourage, elle diminue la sensation pénible de dyspnée. En cas d'accès, les doses initiales sous forme de bolus à la demande seront de 2,5 à 5 mg/4 heures en SC ou 10 mg de morphine PO chez les malades ne recevant pas préalablement de morphine et de 1/6 de la dose des 24 heures chez les malades déjà sous morphine. Allard *et al.* [37] ont montré que des doses encore plus faibles (25 % de la dose reçue sur 4 heures) étaient aussi efficaces pour soulager la dyspnée de repos si celle-ci n'est pas trop intense. En cas de dyspnée permanente, la titration se fera en fonction de la fréquence respiratoire. Si le malade est déjà sous morphine, la dose quotidienne pourra être augmentée de 25 % [6]. Il est à noter que la mor-

phine est particulièrement intéressante dans les dyspnées d'origine cardiovasculaire (infarctus du myocarde, œdème aigu du poumon et l'embolie pulmonaire) du fait de ses effets cardiovasculaires.

Les anticholinergiques diminuent les sécrétions bronchiques et ont un effet bronchodilatateur. Le bromhydrate de scopolamine est disponible sous forme transdermique. Elle peut également s'administrer en SC ou en IV (ampoules de 0,500 mg), à la dose de 0,25 à 0,50 mg toutes les 4 heures ou de 0,75 à 2,50 mg par perfusion SC ou IV sur 24 heures [6]. Il est préférable de débiter par une dose faible et de la renouveler en fonction de l'évaluation clinique. La scopolamine est habituellement sédative, mais peut parfois entraîner un état d'agitation paradoxal ou de delirium. L'atropine est moins sédative et s'administre par voie parentérale (SC ou IV) à la dose de 0,4 à 0,6 mg toutes les 4 à 12 heures [38]. Ces traitements doivent être utilisés avec prudence chez les personnes âgées et les contre-indications respectées (risque de glaucome, risque de rétention aiguë d'urines en cas de troubles uréthro-prostatiques).

Les corticoïdes ont comme indication principale la compression tumorale des voies aériennes, le syndrome de la veine cave supérieure, la lymphangite carcinomateuse, le bronchospasme sévère et l'œdème pulmonaire post-radiothérapique. Le choix du corticoïde varie suivant les auteurs. Certains préfèrent la dexaméthasone, car elle provoque moins de rétention hydrosodée et a une durée d'action plus longue, d'autres la méthylprednisolone pour des raisons équivalentes. Les doses sont encore mal codifiées. En cas de non-réponse aux posologies habituelles (par exemple : dexaméthasone 4 à 6 mg/jour), surtout en cas de dyspnée aiguë avec suspicion de compression tumorale, il ne faut pas hésiter à utiliser des bolus IV à forte dose (par exemple, dexaméthasone 20, 50, voire 100 mg). La méthylprednisolone peut également être utilisée à la dose de 2 à 4 mg/kg/j réparties en 2 à 4 prises quotidiennes [6]. Dans un deuxième temps, la dose est diminuée progressivement jusqu'à trouver la posologie minimum efficace.

Les anxiolytiques sont indiqués lorsque les mesures générales sont insuffisantes à calmer l'angoisse du malade. Les benzodiazépines sont préférées aux neuroleptiques qui présentent des effets secondaires importants, mais qui gardent néanmoins leur place en cas d'agitation associée [39]. À côté de leur action sur l'angoisse, les benzodiazépines entraînent une amnésie rétrograde, une somnolence et une relaxation musculaire. Elles sont utilisées à petites doses PO (par exemple diazépam : 2,5 à 5 mg/8 heures à augmenter progressivement). En cas de dyspnée réfractaire ou d'épisode de suffocation chez les malades en phase terminale, le midazolam (Hypnovel®) est utilisé pour son effet sédatif [6]. Pour l'instauration du traitement, un médecin formé à son utilisation doit être présent avec du flumazénil à porté de main.

L'oxygénothérapie est indiquée dans la dyspnée aiguë et dans le traitement au long cours de certaines formes de dyspnée non néoplasique. Dans les autres situations, surtout en cas d'hypoxie, elle ne sera conservée au long cours que si l'amélioration clinique est nette. Cependant, même si son utilisation soulage en fait moins souvent que les autres traitements symptomatiques, l'oxygénothérapie peut avoir un effet rassurant pour le malade, si elle est laissée à sa disposition pour qu'il s'en serve « à la demande ».

### **Mesures générales**

Un certain nombre de mesures générales peut limiter l'angoisse du malade et de ses proches et améliorer son confort. La présence d'un proche et/ou la proximité des soignants qui peuvent répondre à tout moment (chambre ouverte à côté du poste de soin) est souvent nécessaire. Il faut laisser le malade s'exprimer sur ses angoisses (manque d'air, ignorance de la cause, inefficacité des traitements, mort, préoccupation familiale), être à son écoute et lui donner les explications dont il a besoin et à son rythme sur le pourquoi de la dyspnée, les traitements entrepris et les résultats attendus.

L'atmosphère de la chambre doit être paisible, avec un minimum de bruit. Elle est maintenue dans une demi-obscureté et bien aérée (ventilateur, éventail). L'espace autour du malade est agrandi. L'air de la chambre est humidifié en cas de toux sèche et pénible. En cas de respiration buccale, des soins de bouche y sont associés. Le malade doit être positionné de façon confortable, assis avec des oreillers. Il faut l'encourager à accepter sa gêne respiratoire en s'aidant au début de la collaboration de la famille et en l'incitant à respirer plus lentement et à se distraire.

La kinésithérapie respiratoire joue un rôle essentiel dans le traitement de la dyspnée en phase palliative et terminale mais doit être adaptée à l'état du malade. L'objectif est de l'aider à avoir une respiration la plus efficace possible, lui donner des éléments de relaxation et diminuer l'encombrement bronchique.

---

### **Delirium ou syndrome confusionnel**

Le delirium ou syndrome confusionnel est un syndrome organo-psychique, se caractérisant par des manifestations psychiques dont l'origine est organique, métabolique ou iatrogène. Suivant les études, la prévalence du syndrome confusionnel chez les malades cancéreux ayant eu une consultation psychiatrique varie de 25 à 40 % et atteint 85 % en phase terminale [40]. La confusion crée angoisse et désarroi chez le malade et dans l'environnement familial et soignant. Ces symptômes constituent un obstacle au maintien à domicile et provoquent des réactions inadaptées de la part des soignants comme l'isolement du malade, sa contention ou une sédation excessive.

### **Présentation clinique et diagnostic**

Le diagnostic du syndrome confusionnel est en premier lieu clinique et repose sur des critères précis qui ont été décrits dans le DSM IV [41].

Le début est aigu avec une évolution fluctuante dans la journée. Le malade présente une désorganisation de la pensée avec des propos incohérents, inappropriés, des troubles de l'attention et de la mémoire. Il s'y associe une désorientation, une perturbation du cycle veille-sommeil, une activité psychomotrice perturbée (stupeur, agitation). La conscience est obnubilée et des anomalies de la perception (interprétations erronées, illusions ou hallucinations) sont notées.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec une démence qui peut néanmoins se compliquer d'une confusion. De même, les symptômes précoces de confusion peuvent être confondus avec une anxiété, une dépression, une psychose. L'avis du psychiatre est souvent nécessaire.

## Étiologies

L'enquête étiologique doit être précise car les causes sont multiples et certaines peuvent être facilement corrigées (tableau III). D'autres causes sont également à évoquer après avoir éliminé les causes précédentes, bien qu'elles puissent s'y associer. Ce sont le changement d'environnement (perte des repères), les symptômes non contrôlés tels qu'une rétention d'urines, une constipation, une douleur, un prurit. Cependant, en phase terminale, le pourcentage d'étiologies indéterminées est souvent important. Il est de 75 % des cas dans une étude prospective de Stiefel *et al.* [42]. L'absence d'investigations lourdes qui ne sont plus appropriées chez ces malades peut expliquer en partie ces résultats.

**Tableau III** – Principales causes de syndrome confusionnel chez les malades en phase avancée de la maladie.

- Organiques : tumeur cérébrale primitive ou secondaire, anoxie cérébrale, infection, syndrome paranéoplasique
- Métaboliques : hyponatrémie, hypo-hypercalcémie, hyperkaliémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hypoglycémie, hypovitaminose
- Médicamenteuses : anticholinergiques, halopéridol, morphiniques, barbituriques, corticoïdes, chimiothérapie, sevrage brutal des barbituriques, benzodiazépines ou des corticoïdes
- Radiothérapie
- Alcool (intoxication, sevrage)
- Maladie psychiatrique

## Traitement

Le traitement est avant tout étiologique dans la mesure du possible [43]. Un bilan sanguin est pratiqué à la recherche d'un trouble métabolique qui doit être corrigé. Les médicaments non indispensables sont arrêtés ou diminués. Les plus faibles doses efficaces sont recherchées pour ceux qui sont indispensables. Dans les cas où ils existent, les médicaments alternatifs sont tentés (rotation des opioïdes, changement d'anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les symptômes non contrôlés sont recherchés et traités.

## Médicaments symptomatiques

Le traitement symptomatique repose sur les neuroleptiques. L'halopéridol est particulièrement indiqué en cas d'hallucinations ou de délire [44]. Les doses, faibles au début surtout chez les malades en mauvais état général ou très âgés (0,5 à 1 mg) sont à adapter en fonction de la réponse et administrées par voie orale ou sous-cutanée. La dose habituellement requise est de l'ordre de 20 mg par jour. En cas d'agitation importante, le choix se porte sur des neuroleptiques plus sédatifs comme la chlorpromazine [39].

## Mesures générales

La décision de la prescription d'un traitement médicamenteux est à traiter au cas par cas. Néanmoins, dans tous les cas, un certain nombre de mesures générales doivent être appliquées afin de favoriser chez le malade une prise de conscience de la réalité. Une surveillance constante ainsi que des mesures de sécurité sont nécessaires pour éviter au malade de se nuire. Les soignants doivent être rassurants, attentifs et si possible toujours les mêmes, afin de favoriser les repères temporo-spaciaux. La chambre doit être calme, bien éclairée ou dans une semi-clarté et la nuit, une veilleuse est allumée. Dans la chambre, doivent figurer un calendrier, un réveil et des objets familiers appartenant au malade. Les stimulations excessives sont à éviter ainsi que la multiplication des intervenants. Tous bruits ou équipements inhabituels sont expliqués au malade. La marche, la lecture et la participation du malade doivent être favorisées. La(es) cause(s) de la confusion et les mesures prises sont à expliquer à la famille, aux soignants et au malade dans la mesure du possible pour ce dernier.

---

## Dépression

La prévalence de la dépression chez les malades cancéreux varie entre 20 et 25 % et augmente avec l'importance du handicap fonctionnel, l'évolution de la maladie et la présence de douleur. Elle se voit plus fréquemment au cours de certains cancers comme le cancer du pancréas comparativement aux autres cancers digestifs [40].

## Diagnostic et étiologies

Malgré sa fréquence, la dépression chez le malade cancéreux est loin d'être toujours diagnostiquée, et lorsqu'elle est connue, elle n'est pas toujours traitée [45]. Ce phénomène est dû en partie à la difficulté de distinction entre la tristesse parfaitement concevable, particulièrement en fin de vie, et l'état dépressif vrai. De plus, les symptômes physiques recherchés lors du diagnostic de dépression sont ici le plus souvent en rapport avec la maladie cancéreuse (perte de poids, asthénie, anorexie, insomnie). Aussi, ce sont les symptômes psychologiques comme la dys-

phorie, le désespoir, la culpabilité, les idées suicidaires qui servent d'éléments de base au diagnostic [46]. D'éventuels antécédents psychiatriques sont à rechercher. Il ne faut pas hésiter à recourir au psychiatre ou au psychologue.

Dans tous les cas, une origine somatique de la dépression doit être recherchée. Une douleur mal soulagée peut être à l'origine d'une dépression sévère [47]. Parmi les autres étiologies figurent les causes cérébrales (tumeur primaire ou secondaire, hématome sous-dural, abcès), les complications métaboliques, endocriniennes, infectieuses, un syndrome paranéoplasique, les traitements médicamenteux (corticoïdes ; certaines chimiothérapies : vincristine, vinblastine, interféron, interleukine ; benzodiazépines au long cours ; bêtabloquants...). L'évaluation prend en compte le vécu du malade par rapport à sa maladie, la compréhension qu'il a de sa situation, ses craintes éventuelles, ses ressources personnelles. Elle porte également sur son entourage familial et relationnel.

## Traitement

Le traitement repose sur la correction des facteurs somatiques potentiellement réversibles. La prise en charge des divers facteurs médico-psycho-sociaux et spirituels impliqués dans la situation nécessite l'intervention de différents professionnels (médecin référent, infirmière, psychiatre, psychologue, assistante sociale, représentant du culte...). Ils élaborent avec le malade et son entourage un projet thérapeutique commun. Un suivi psychothérapeutique peut s'avérer nécessaire.

L'indication d'un traitement antidépresseur doit également être discutée tout en sachant que le délai d'action est relativement long, de trois à six semaines. Toutefois l'effet sédatif ou anxiolytique est plus précoce. Kugaya *et al.* [48] ont montré l'intérêt d'un tel traitement en fin de vie avec une amélioration de la symptomatologie une semaine après le début du traitement.

Les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline, la clomipramine sont choisis en première intention s'il existe une douleur neuropathique associée [49]. Le traitement est débuté avec des doses faibles tout en sachant que les doses efficaces sont souvent inférieures aux doses habituelles. En cas de contre-indication ou d'intolérance, le choix pourra se porter sur un antidépresseur de deuxième génération (par exemple fluoxétine : ou sur un hétérocyclique comme la miansérine qui apparaît efficace et bien supporté [40].

---

## Adaptation terminale des soins

La phase terminale nécessiterait un chapitre à part entière tant elle soulève de nombreuses questions d'ordre éthique [50]. Nous nous sommes limités à décrire l'adaptation des soins de quelques-uns des symptômes les plus fréquemment rencontrés tout en sachant que toute décision médicale doit être prise en accord avec le malade.

Si la phase palliative peut être longue, la phase terminale ou ultime est très courte, de moins de 48 heures à quelques jours. La mort prochaine est perçue par les soignants et parfois par le malade lui-même. La dépendance est souvent totale.

Il peut y avoir une exagération des symptômes préexistants comme le syndrome algique de décubitus auxquels peuvent s'associer de nouveaux symptômes. Des épisodes de confusion, d'agitation, des troubles de la conscience, un coma ainsi que des troubles respiratoires et un râle agonique peuvent apparaître. L'angoisse familiale est alors exacerbée. Les soins de confort sont au premier plan et les traitements symptomatiques reposent uniquement sur les données de l'examen clinique. En effet, les examens complémentaires sont habituellement inutiles.

La douleur souvent préexistante se modifie. Dans certains cas, elle peut diminuer, voire disparaître. Le plus fréquemment, il s'agit d'une exacerbation de douleurs bien contrôlées ou l'apparition de nouvelles douleurs comme des douleurs de décubitus et de mobilisation. Elles sont dues à l'altération rapide de l'état général et la grabatisation. Ces douleurs sont présentes même si le malade est inconscient et s'accompagnent de troubles trophiques de décubitus. Le traitement morphinique doit être réajusté et, si nécessaire, administré par voie sous-cutanée continue.

La dyspnée est liée à de multiples facteurs. La diminution de la capacité vitale pulmonaire par altération de l'état général ou extension tumorale va entraîner une angoisse qui génère une détresse respiratoire avec hyperventilation de l'espace mort et respiration inefficace. Le malade a une respiration rapide, bruyante avec hypersécrétion bronchique et râles agoniques dus à la présence de sécrétions dans l'arrière-gorge. Ces derniers sont très impressionnants surtout pour la famille qu'il faut rassurer. Leur traitement repose sur l'aspiration des sécrétions et la scopolamine. Le traitement symptomatique de la dyspnée elle-même repose sur la morphine et les benzodiazépines. Dans les cas particuliers de détresse respiratoire intense, le soulagement du malade se fait souvent au prix d'une sédation tout en sachant que celle-ci ne doit être réalisée qu'après en avoir discuté avec lui et obtenu son accord [51].

En cas de difficultés de déglutition, l'état buccal est vérifié avec mise en place de soins de bouche. Le malade peut essayer de boire à la pipette voire au compte-gouttes. La sécheresse de la bouche peut être limitée à l'aide de brumisateurs d'eau minérale, de liquides solidifiés tels que les glaces, l'eau gélifiée. Pour prévenir la déshydratation, une perfusion intraveineuse peut être envisagée tout en sachant qu'elle est beaucoup plus inconfortable et contraignante pour ce malade en phase terminale et souvent difficilement réalisable du fait d'un très mauvais état veineux lorsqu'il n'existe pas de dispositif implantable. Une alternative est l'hydratation par voie sous-cutanée continue.

L'agitation est un symptôme très perturbant et pénible pour le malade et son entourage et difficile à assumer pour les soignants. Certaines causes qui doivent être impérativement recherchées sont curables : douleur non calmée, distension vésicale ou rectale - hypercalcémie - anoxie cérébrale - dyspnée - impossibilité de se mouvoir à cause de la faiblesse - facteurs psycho-relacionnels - effets excitants de certains médicaments (corticoïdes - antidépresseurs), mais souvent il n'existe pas de cause évidente. Elle peut être à l'origine de chute et parfois entraîner la mort par épuisement. L'approche psychologique garde tout son intérêt dans la prise en charge de l'agitation terminale [52]. Un traitement médicamenteux peut être nécessaire. Il repose le plus souvent sur les neuroleptiques sédatifs comme la chlorpromazine. Certains auteurs utilisent le midazolam en sous-cutané continu [53]. Le but en est la sédation anxiolytique. L'agitation peut être contrôlée mais

parfois au prix d'une altération de la vigilance. Une titration est nécessaire. La dose doit être adaptée en fonction du poids, de l'âge, de l'état de dénutrition et de l'état de gravité du malade.

En cas de perte de conscience, chaque manœuvre, chaque soin doit être expliqué au malade. Des conseils sont donnés aux proches de s'asseoir paisiblement près du malade et de lui parler doucement. Il faut les rassurer en leur disant que leur parent ne souffre pas même si sa respiration est bruyante, gémissante, et qu'il a des râles dans la gorge. La cause des gémissements doit être recherchée. Le plus souvent, ils sont provoqués par le relâchement des muscles des voies aériennes supérieures lors de l'expiration. En cas d'hypersomnie avec tendance à la dépression respiratoire, la dose de morphine doit être adaptée ainsi que les doses de neuroleptiques et de benzodiazépines.

---

## Conclusion

Phase palliative ne veut pas dire abandon de toute thérapeutique, sachant que si la maladie cancéreuse ne peut plus être guérie, des complications peuvent survenir pour lesquelles des traitements peuvent encore être efficaces. Il ne s'agit pas non plus de prolonger indéfiniment le malade s'il ne le désire pas. Il faut adapter sans cesse la prise en charge et renégocier les traitements au fur et à mesure.

Les différents symptômes évoqués ne vont cesser d'être récurrents au fil de l'évolution de la maladie incurable. D'inconfortables, ces symptômes peuvent devenir envahissants et insupportables, s'ils ne sont pas reconnus à temps et traités rapidement. L'intensité et la multiplicité de ces symptômes nécessiteront alors des traitements tellement lourds pour les juguler que la sédation hypnotique pourrait paraître la seule issue possible, rendant impossible tout projet de vie pour le malade et tout accompagnement pour les soignants.

## Références

1. Saunders C (1989) Pain and impending death. In: Wall PD and Melzack R (ed) *Textbook of pain* (2nd ed). Churchill Livingstone, London, p 624-31
2. Strasser F (2005) Pathophysiology of the anorexia/cachexia syndrome. In : Doyle D , Hanks G Cherny N, Calman K (eds) *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (3rd ed). Oxford Univ Press, p 520-33
3. Viganò A, Watanabe S, Bruera E (1994) Anorexia and cachexia in advanced cancer patients. In: *Palliative medicine: problem areas in pain and symptom management*. *Cancer Surv* 21: 99-114
4. Bruera E, Fainsinger RL (1993) Clinical management of cachexia and anorexia. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald (eds) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford Univ Press, p 330- 7
5. Rimmer T (1998) Le traitement de l'anorexie du cancer. *Europ J Palliat Care* 5 : 179-81
6. AFSSAPS (2002) Soins palliatifs. Spécificité d'utilisation des médicaments courants hors antalgiques. Recommandations de bonne pratique

7. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ *et al.* (1993) Phase III evaluation of four doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *J Clin Oncol* 11: 762-67
8. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA *et al.* (1999) Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 10: 15-41
9. Templeton A, Omlin A, Strasser F (2007) Treating cancer patients with anorexia-cachexia syndrome. *J Europ Assoc Palliat Care* 14: 186-90
10. Solomon MA (1986) Oral sucralfate suspension for mucositis. *N Engl J Med* 315: 459-60
11. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG *et al.* (1999) Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 9: 2971-94
12. Ng K, Von Gunten CF (1998) Symptoms and attitudes of 100 consecutive patients admitted to an Acute Hospice/Palliative Care Unit. *J Pain Sympt Manag* 16: 307-15
13. Allan SG (1993) Nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald (ed). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford Univ Press, p 282-90
14. Ferris FD, Kerr IG, Sone M, Marcuzzi M (1991) Transdermal Scopolamine use in the control of narcotic-induced nausea. *J Pain Sympt Manag* 6: 389-93
15. Mannix KA (2005) Palliation of nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds). *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (3rd ed). Oxford Univ Press, p 459-68
16. Cole MR M, Robinson F, Harvey L *et al.* (1994) Successful control of intractable nausea and vomiting requiring combined ondansetron and haloperidol in a patient with advanced cancer. *J Pain Sympt Manag* 9: 48-50
17. Sykes NP (1993) Constipation and diarrhoea. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald (ed) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford Univ Press, Oxford, p 299-310
18. Klausner AG, Muller-Lissner SA (1993) How effective is nonlaxative treatment of constipation. *Pharm* 47, Suppl. 1: 256-60
19. Klaschik E, Nauck F, Ostgathe C (2003) Constipation – Modern laxative therapy. *Support Care Cancer* 11: 679-85
20. Messner W, Schmidt U, Hatmann M *et al.* (2000) Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 84: 105-9
21. Liu M, Wittbrodt E (2002) Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Sympt Manag* 23: 48-53
22. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S *et al.* (2009) A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Europ J Pain* 13: 56-64
23. Thomas J, Karver S, Cooney GA *et al.* (2008) Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 358: 2332-43
24. Groupe de travail du pôle Qualité des Soins et de l'Accompagnement, Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (2009) Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. *Méd Palliat* 8, suppl 1: S1-S33

25. Twycross RG, Harcourt JMV (1991) The use of laxatives at a palliative care centre. *Palliat Med* 5: 27-33
26. Ripamonti C (1994) Obstruction intestinale maligne en phase avancée ou terminale d'une maladie cancéreuse. *Eur J Palliat Care* 1: 16-9
27. Chan A, Woodruff RK (1992) Intestinal obstruction in patients with widespread intraabdominal malignancy. *J Pain Sympt Manag* 7: 339-42
28. Guirimand F (2003) Prise en charge des occlusions intestinales chez des patients atteints de cancer en phase avancée. *Med Pal* 2: 197-210
29. Arvieux C, Laval G, Mestrallet JP *et al.* (2005) Traitement de l'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale. Étude prospective à propos de 80 cas. *Ann Chirurgie* 130: 470-6
30. Copel L (2002) Place des analogues de la somatostatine en soins palliatifs. *Oncol* 419-22
31. Ashby MA (1991) Percutaneous gastrostomy as a venting procedure in palliative care. *Palliat Med* 5: 147-50
32. Ripamonti C, Bruera E (1997) Dyspnea: pathophysiology and assessment. *J Pain Sympt Manag* 13: 220-32
33. Heyse-Moore L, Ross V, Mullee MA (1991) How much of a problem is dyspnoea in advanced cancer. *Palliat Med* 5: 20-6
34. Cowcher K, Hanks GW (1990) Long-term management of respiratory symptoms in advanced cancer. *J Pain Sympt Manag* 5: 320-30
35. Dudgeon D, Lertzman M (1998) Dyspnea in the advanced cancer patient. *J Pain Sympt Manag* 16: 212-9
36. Bruera E, McMillan K, Pither J, Mac Donald N (1990) Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer pain. *J Pain Sympt Manag* 5: 341-4
37. Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C (1999) How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomised continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manag* 17: 256-65
38. Mazzocato C, Steiner N (1992) Contrôle des symptômes en soins palliatifs : la dyspnée terminale. *Med Hyg* 1930: 1164-70
39. MacIver B, Walsh D, Nelson K (1994) The use of chlorpromazine for symptom control in dying cancer patients. *J Pain Sympt Manag* 9: 341-5
40. Breitbart W, Passik SD (1993) Psychiatric aspects of palliative care. In: Doyle D, Hanks G, MacDonald (eds) *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford Univ Press, p 609-25
41. American Psychiatric Association - DSM-IV (1996) Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux (4e éd) (version internationale, Washington DC, 1955). Traduction française par Guelfi JD *et al.*, Masson, Paris
42. Stiefel F, Fainsinger R, Bruera E (1992) Acute confusional states in patients with advanced cancer. *J Pain Sympt Manag* 7: 94-8
43. Caraceni A (1995) Le délire en médecine palliative. *Eur J Palliat Care* 2: 62-7
44. MacLeod AD (1997) La prise en charge des patients délirants en unité de soins palliatifs. *Eur J Palliat Care* 4: 116-20
45. MacDaniel JS, Musselman DL, Porter MR *et al.* (1995) Depression in patients with cancer. *Arch Gen Psychiatry* 52: 89-99

46. Lloyd-Williams M (1999) Évaluation de la dépression chez les patients en soins palliatifs. *Eur J Palliat Care* 6: 150-3
47. Spiegel D, Sands S, Koopman (1994) Pain and depression in patients with cancer. *Cancer* 74: 2570-8
48. Kugaya A, Akechi T, Nakano T *et al.* (1999) Successful antidepressant treatment for five terminally ill cancer patients with major depression, suicidal ideation and desire for death. *Supp Care Cancer* 7: 432-6
49. Cody M (1990) Depression and the use of antidepressants in patients with cancer. *Palliat Med* 4: 271-8
50. La Marne P (1999) Éthiques de la fin de vie : acharnement thérapeutique, euthanasie, soins palliatifs. Ellipse, Paris
51. Ventafrida V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M (1990) Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 6 : 7-11
52. Macleod S, Vella-Brincat J, Topp M (2004) L'agitation terminale – un vrai concept clinique en soi ? *J Europ Soins Palliat* 11: 188-9
53. Burke AL, Diamond PL, Hulbert J *et al.* (1991) Terminal restlessness - its management and the role of midazolam. *Med J Australia* 155: 485-7

L'annonce d'un cancer est un moment particulièrement complexe de la pratique médicale, tant par la multiplicité de ses enjeux que par la globalité des compétences nécessaires. La tâche est vaste en effet. Il s'agit de transmettre de l'information, à un patient parfois très loin d'être prêt à la recevoir, et dont il faudra apprécier la compréhension, mais aussi de recueillir des données (anamnèse médicale, degré d'information antérieur, mode de vie, vulnérabilité psychologique ou sociale préexistante...). Il s'agit dans le même temps de nouer une relation entre deux protagonistes dont les positions sont d'emblée inégales, par la situation expérimentée, par le savoir, par la compétence technique, par le type d'attentes de l'un vers l'autre, mais dont l'alliance conditionnera potentiellement au moins en partie la qualité de la prise de décision [1], la satisfaction par rapport aux soins, voire la détresse psychologique du patient [2]. Il s'agit de pouvoir accueillir l'émotion, tant du patient que du médecin qui fait l'annonce, et les annonces de mauvaise nouvelle sont en règle citées comme l'un des moments les plus redoutés de la pratique médicale [3, 4]. Il faut aussi savoir que faire de cette émotion, pour préserver la qualité de la relation et favoriser l'adaptation psychologique à venir du patient. Il s'agit, enfin, de générer en règle de la souffrance et de l'angoisse alors que la vocation médicale première fait plutôt appel à la volonté d'apaiser, de soulager. Exercice par cela paradoxal, dont la répétition ne suffit ni à apporter la compétence ni à diminuer le poids émotionnel [3, 4], et qui exige des compétences communicationnelles et émotionnelles encore insuffisamment enseignées. Car l'annonce relève bien d'un savoir-faire médical, avec son lot de bonnes pratiques et d'erreurs à éviter, savoir-faire qui implique sa reconnaissance, un réel investissement d'enseignement, un souci d'évaluation.

L'annonce, souvent décrite comme l'écueil imposé de l'entrée dans la maladie, générateur inévitable d'une violence incontournable dont le malade serait la victime, est donc au moins en partie un challenge technique. Un réel apprentissage de techniques de communication peut améliorer certains aspects de ce temps d'annonce : la transmission de l'information d'abord, mais aussi le recueil des données concernant le patient [5], ou l'empathie du médecin [6]. Le savoir-faire technique ne peut suffire cependant à assurer le savoir-être, qui s'ancre dans une certaine disponibilité à l'autre ainsi que dans la prise de conscience de la part du médecin de tout ce qui dans l'annonce fait écho à son propre vécu, à ses propres angoisses, ses propres représentations.

Les objectifs de ce chapitre sont :

- de rappeler les bases d'une annonce de qualité, tout en clarifiant les conditions de l'acquisition d'un réel savoir-faire ;
- de donner au praticien quelques repères pour une meilleure prise de conscience des enjeux psychologiques engagés, pour le patient et pour lui-même ;

– de bâtir ainsi un cadre le plus favorable possible à l'adaptation psychologique du patient.

On ne pourra pas traiter ici de l'ensemble des enjeux psychologiques de la maladie et de leur prise en charge ; mais compte tenu de la succession de phases de rémission et d'évolution qui caractérisent un grand nombre des affections cancéreuses, les annonces seront nombreuses et en améliorer la qualité devrait permettre de contribuer positivement à une meilleure prise en charge psychologique des patients, tant celle-ci débute au cœur de la prise en charge oncologique quotidienne. Mieux comprendre les différents types de réactions devrait aider le praticien tout au long de la prise en charge, et permettre au mieux l'orientation vers un professionnel du soin psychique, psychologue ou psychiatre, lorsque les réactions psychologiques deviennent pathologiques et source de souffrance pour le patient ou de menace pour sa prise en charge.

---

### **Annonce, violence et traumatisme**

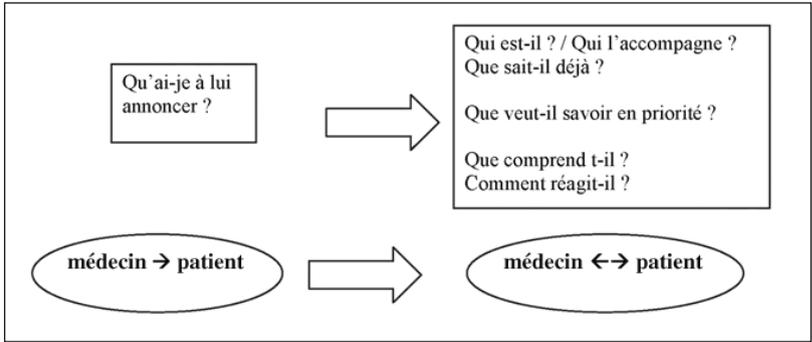
On considère volontiers l'annonce comme un « traumatisme », terme au double sens puisqu'il décrit non seulement une rencontre violente mais aussi les conséquences de celles-ci, et qui par analogie mécanique ou balistique pourrait laisser penser que les séquelles psychiques de ce moment particulier seraient intuitivement d'autant plus importantes que l'annonce aurait été violente. La présence de symptômes psychiques de type « post-traumatiques » (anxiété, hypervigilance, intrusion de pensées concernant la maladie, troubles du sommeil, voire repli progressif) permet de porter le diagnostic de syndrome de stress post-traumatique chez 5 à 18 % des patients selon les études, cette proportion ayant tendance à la diminution spontanée [7, 8]. Cette proportion est plus élevée encore lorsqu'on considère certains symptômes de façon isolée, comme par exemple les pensées intrusives, présentes chez un patient sur trois [9], voire un sur deux pour les plus anxieux [10] ; mais le caractère pathologique d'un tel symptôme isolé n'est pas si clair, et ce phénomène de pensées intrusives pourrait aussi traduire une simple modalité psychique de traitement de l'événement, visant *in fine* un mouvement d'adaptation psychique [11]. En fait, ce qui rend l'annonce violente et traumatique, ce n'est pas que la manière avec laquelle se fait la révélation (le temps d'annonce en lui-même, dans sa globalité communicationnelle et relationnelle) : c'est d'abord son contenu, et la rencontre de celui-ci avec le « terrain » psychique du patient qui le reçoit, qui fait violence... L'annonce d'une maladie cancéreuse, d'une rechute ou d'une extension, voire d'un arrêt des traitements, confronte le sujet – les sujets, le patient mais aussi le médecin, bien que différemment – avec ce que l'être humain passe son temps à reléguer dans les coulisses de la vie psychique : sa propre mort, sa finitude, nos limites devant celle-ci. L'annonce vient déchirer ce sentiment d'immortalité dans lequel chacun est plus ou moins installé, tant le cancer est encore, dans les représentations courantes, associé à la mort, et non pas à la chronicité d'une maladie grave, ou à une rémission comme les progrès récents l'autorisent souvent.

Ce qui fait de l'annonce une violence, c'est donc l'effraction psychique de ce contenu existentiel. Or modifier la réalité est impossible, la taire aussi : il reste pour essayer de diminuer cette violence à tenter de diminuer la brutalité de l'effraction et de ses conséquences. Une des premières façons de le faire est de prendre en compte le « terrain », le contexte psychosocial du patient, mais aussi la connaissance avant l'annonce de ce qu'il sait ou entrevoit déjà, informations qui doivent être connues du médecin au même titre que les données médicales et permettront un discours adapté, respectueux du contexte et des valeurs du patient. Premier repère donc : une annonce se prépare. C'est cette préparation qui permettra aussi d'établir, même dans l'espace temporel limité de l'annonce, un cadre relationnel assez solide et chaleureux pour assurer étayage et soutien émotionnel. Ce cadre contribuera à aider le patient à récupérer au mieux en favorisant chez lui les conditions d'une reprise psychique en visant donc les conséquences de l'effraction. Dans une étude qualitative proposant à un groupe de patients de classer les différentes façons d'annoncer de leur médecin, le « professionnel empathique » n'est qu'un des six types proposés, aux côtés de l'« inexpérimenté », du médecin émotionnellement épuisé, du formel ou du « froid et expéditif », ou de celui reconnu comme de bonne volonté mais dépourvu de tact [12]. Autant de traits qui traduisent combien cette annonce est difficile, et comment en l'absence de formation structurée la violence ressentie par les médecins [3, 4, 13] peut entraver la qualité relationnelle pourtant essentielle. L'impact d'une meilleure qualité de la relation médecin-malade sur la détresse psychologique a été maintes fois souligné [14] tout comme l'impact, sur le ressenti du patient, de la formation du médecin et de l'augmentation de la capacité de celui-ci à témoigner son empathie durant la consultation [15].

---

### **Cadre et contenu de l'annonce du cancer**

Le moment d'annonce est un temps où le patient reçoit, au-delà du diagnostic, une quantité importante d'informations, parfois renvoyant à des moments différents (annonce du plan de traitement, des modalités de surveillance) ou à des registres de certitude très variables (risques opératoires), voire confrontant à des domaines encore peu investis (perspectives pour la fécondité, la fertilité par exemple). L'intégration de ces informations sera forcément progressive, au rythme du patient, constituant peu à peu un savoir du patient sur sa maladie (diagnostic, thérapeutique, éventuellement pronostic), qui va venir compléter, corriger, moduler ses propres représentations du cancer, ses expériences passées, familiales... sans même parler des informations plus ou moins rigoureuses glanées sur internet, et pas toujours adaptées à sa situation. La constitution de ce savoir ne peut se réduire à un temps précis : l'annonce devrait consister en un processus, un cheminement que va emprunter le patient et dans lequel médecins et soignants avancent à ses côtés. Voilà la deuxième indication technique : inscrire ce moment d'annonce dans un chemin plus long, et dans une dimension bilatérale d'échange et non une transmission unilatérale. C'est l'enjeu du nouage de la relation entre le médecin et son patient, dès le moment de diagnostic, et même la phase exploratoire. Le dispositif d'annonce tel qu'en vigueur depuis le premier Plan Cancer de 2003 dis-



**Fig. 1** – L’annonce, un processus bilatéral constitutif d’un savoir partagé. Passage d’une position à sens unique à une relation d’échange, dans laquelle s’inscrit l’annonce.

tingue bien au moins deux temps médicaux, celui de l’annonce diagnostique elle-même, puis celui de l’annonce thérapeutique qui suit la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Encore faut-il que la continuité soit réelle entre ces deux temps, ce qui selon les aléas de l’organisation hospitalière peut passer par la nécessité d’un réel effort d’organisation en faveur de la continuité et de la transmission.

Le « cadre » concret de l’annonce, avec ses quelques principes à respecter, a été maintes fois rappelé [16]. Il relève en grande partie du bon sens et du respect. Retenons comme base indispensable les principes suivants :

- Le médecin doit être disponible pour son patient, le temps de cette consultation. Ce qui veut dire confier son bip, sa ligne téléphonique. Disponible aussi en termes de temps : délivrer un diagnostic de cancer dans un créneau de dix minutes ne permet techniquement pas que les réactions émotionnelles du patient puissent s’exprimer et être accompagnées. La disponibilité est aussi une disponibilité psychique : l’annonce est un moment éprouvant, difficile, qui va solliciter très fortement les capacités d’accueil aux émotions de l’autre. Le médecin devrait donc éviter, dans la mesure du possible et de la surcharge de son emploi du temps, que cette consultation d’annonce ait lieu quand lui-même est aux prises avec tensions, énervement, agacement.
- Le dossier, la situation médicale du patient doivent être connus.
- Le cadre physique : le bureau de consultations... plutôt qu’un couloir où circulent les patients et les collègues, ou à travers une porte entrebâillée, aucun des protagonistes n’étant assis. Et surtout de vive voix, face à face : l’annonce du cancer par téléphone, ou par lettre, laissant le patient absolument seul face à une telle nouvelle, n’est a priori pas justifiable.
- Tout le monde devrait se présenter, même l’externe qui assiste à cette si difficile consultation, ou le proche qui accompagne le patient. Le cas échéant, on vérifiera que le patient souhaite réellement la présence de ce proche, et on veillera à comprendre le rôle de celui-ci (en particulier, s’agit-il ou non de la personne de confiance ? [17]).
- L’information devrait être la plus simple et la plus courte possible, à adapter bien sûr en fonction du niveau de compréhension du patient, et de ce qu’il a pu intégrer jusque-là.

- Le caractère anxiogène de l'annonce influe potentiellement sur la compréhension et la mémorisation des informations qui vont être délivrées [18] : cela justifie que des pauses régulières soient faites entre chaque information, et que le praticien s'assure de ce qui a été compris. Cela impose également un certain tri dans les informations à délivrer : tout ne pourra pas être dit dans le cadre d'une seule consultation, et encore moins retenu !
- La fin de la consultation permettra de rassembler les informations les plus importantes, et surtout de fixer le prochain rendez-vous, où tout ce savoir transmis pourra être repris, après un premier temps d'assimilation.

Dans les annonces les plus difficiles, quand le patient ne « s'attend » pas du tout à une telle nouvelle (tumeur découverte incidemment, en l'absence de signe clinique, etc.), prendre le temps de reprendre avec le patient l'historique des événements qui l'ont amené à consulter, ou à réaliser les examens dont vont être annoncés les résultats, peut permettre une « progression » dans l'apport des informations, en envoyant une sorte de signal d'alerte sur les mauvaises nouvelles qui vont être délivrées.

Que répondre à une demande de statistiques et de pourcentages de survie ? Les patients demandent parfois avec insistance ce type d'informations, mais l'expérience prouve que les chiffres donnés à ce moment-là semblent gravés dans la mémoire, et risquent de masquer, voire invalider toutes les informations délivrées jusque-là et au-delà. La consultation d'annonce peut se trouver réduite dans les souvenirs à ce pourcentage, donnant ainsi toute la tonalité des mois qui vont suivre. D'une façon générale, il est raisonnable en tout cas lors de la première annonce d'essayer d'éviter une réponse quantitative, en gardant en mémoire que la vraie information quantitative demandée par un patient est celle qui le concerne lui, ce à quoi aucune donnée chiffrée sur un groupe ne pourra répondre. Le besoin d'information quantitative apparaît de toute façon très variable selon les patients : en ce qui concerne par exemple le pronostic, seul un patient sur deux aimerait avoir des informations quantitatives (mais dans un tiers des cas reconnaît qu'il ne les a pas demandées) [19]. Dans certaines études, les patients les plus anxieux, bien que posant fréquemment de multiples questions, disent finalement redouter une réponse trop directe, sur laquelle se fixerait leur angoisse : c'est parfois le besoin de réassurance et d'échange qu'il faut entendre dans certaines questions et non le réel désir d'une information brute sur laquelle s'écrasera définitivement toute capacité d'espérance [19]. Bien sûr que la vérité est attendue – mais savoir qu'elle l'est parfois avec une certaine ambivalence peut au moins inciter à prendre son temps avant la transmission de réalités trop brutales.

Un autre écueil est celui de la réassurance prématurée [20], et plus encore de la formulation de promesses qui s'avéreront intenable. C'est un écueil paradoxal, car au milieu de la consultation d'annonce et des émotions qu'elle produit, rassurer le patient semble une voie toute indiquée et naturelle, et préserver l'espoir est un but louable – sauf lorsque ce qui le préserve est aussi ce qui détruit la confiance. Ainsi l'insistance sur une option thérapeutique (comme la perspective d'une chirurgie curative) peut apparaître rassurante un moment ; mais elle s'avérera un poison si cette intervention s'avère impossible, remettant même en question tout le programme thérapeutique entrepris jusque-là, voire la confiance portée au praticien.

Laisser s'exprimer l'angoisse et ses motifs est parfois une étape plus constructive que de tenter trop vite de la faire taire, et permettra au moins au patient d'être sûr d'avoir été entendu sur ce qui, pour lui, soulève le plus de craintes.

### Les réactions à l'annonce

Le stress de l'annonce va entraîner selon les ressources du patient et son contexte psychosocial propre (son état émotionnel, son type de personnalité, d'éventuels antécédents psychiatriques, le soutien sociofamilial dont il bénéficie, ses ressources socioprofessionnelles, ses charges aussi) deux types de réactions : une réaction émotionnelle, le plus souvent immédiate ou peu différée, qu'on peut considérer comme l'onde de choc ; et une réaction ou stratégie adaptative, le plus souvent différée ou semi-différée : c'est la réorganisation visant à faire face à la difficulté rencontrée.

La première réaction est donc émotionnelle et peut aboutir à l'expression parfois très bruyante d'une détresse psychologique globalement adaptée par son contenu, mais dont l'intensité peut entraîner l'apparition d'une symptomatologie psychiatrique franche (attaque de panique, idées suicidaires par exemple). Quelle que soit sa forme, elle a en général au moins le mérite d'être explicite, et d'amener à une mobilisation potentielle de l'entourage soignant ou familial. L'évaluation de cette réponse émotionnelle ne devra pas donc tant se baser sur l'intensité des symptômes que sur leur caractère inhabituel pour le sujet, ou envahissant. Elle devra par ailleurs tenir compte des différences interindividuelles dans le vécu des émotions, en se rappelant combien la capacité de ressentir, d'identifier ses émotions, de les exprimer est une caractéristique personnelle, qui peut être psychopathologique mais aussi culturelle (comme par exemple l'hyperexpressivité émotionnelle).

À l'extrême, la sidération est parfois telle chez le patient qu'aucune émotion n'émerge après l'annonce. Ces situations de calme apparent ne doivent cependant pas rassurer le médecin, mais plutôt l'inciter à tenter de rétablir le contact avec son patient, et rechercher pour lui la présence active et soutenante de ses proches.

Les stratégies d'adaptation apparaîtront dans un deuxième temps ; elles ont toujours pour but de faire diminuer l'angoisse et les tensions psychiques. Elles n'y parviennent souvent que partiellement. Lorsqu'elles sont globalement bénéfiques, permettant au sujet de faire face à l'angoisse en s'adaptant à la situation, on parle de stratégie adaptative. Une stratégie devient maladaptative lorsqu'elle devient non plus une protection mais une menace pour le sujet (par exemple, le déni s'il s'assortit d'un refus de soins). Ce n'est que lorsqu'elles sont maladaptatives que les réactions du patient deviendront pathologiques : elles seront sinon à respecter, même si elles sont très loin de ce que seraient les réactions supposées ou réelles, dans un pareil cas, de l'équipe soignante ou des proches du patient. Ainsi en est-il de certaines attributions causales peu rationnelles (exemple : attribution par un patient grand tabagique de son cancer à un stress professionnel – causalité externe – malgré l'évidence médicale d'une majoration du risque par le comportement tabagique – causalité interne), ou de certains besoins de contrôle épuisants, ou à l'inverse de réactions régressives conduisant le patient à une attitude d'immobi-

lisme passif alors que son entourage voudrait le voir « combatif », dynamique... En l'absence de lien établi entre mode d'adaptation et survie [21], aucune stratégie ne doit à la base être favorisée, et l'objectif est surtout d'accompagner le patient et de respecter ses choix et sa façon propre de se comporter vis-à-vis de la maladie.

### **Comment se comporter face à la réaction émotionnelle...**

L'expression des émotions du patient confronté à l'annonce est donc relativement inévitable, et si elle ne peut être forcée doit impérativement être respectée et accompagnée lorsqu'elle survient, même si cela peut être difficile pour le praticien, nous y reviendrons. Un certain degré d'impuissance devant le désarroi est souvent inévitable, et est même en quelque sorte le garant du respect de cette émotion, qu'il s'agit non de faire taire mais d'accompagner [22]. Comment faire face aux pleurs violents, aux cris, à l'expression brutale de la détresse, alors même qu'on dispose d'un temps limité et qu'on ne considère pas forcément l'accompagnement psychologique comme sa fonction première ? La réponse est assez simple : rester présent, ne pas se défausser, assurer l'autre de sa compréhension, de l'aide qu'on est prêt à lui apporter. Cette disponibilité doit simplement être réelle, et on prendra garde aux signaux comportementaux d'indisponibilité (médecin interrogeant avec bienveillance le patient sur son état émotionnel, mais tout en exécutant une tâche administrative ou en regardant un résultat ; possibilité d'expression émotionnelle renvoyée à la fin de la consultation, alors que le dossier est déjà clos, ou le médecin levé...) [22]. Laisser s'exprimer les émotions permettra en règle, après une pause, de poursuivre la consultation sur les perspectives thérapeutiques.

Même en l'absence de symptomatologie émotionnelle bruyante, les consultations offrent de multiples moments où manifester son empathie, occasions trop rarement saisies par le praticien (10 % dans l'étude de Morse [23]). Et parmi les éléments régulièrement cités par les patients comme susceptibles de relancer l'espoir [24], savoir que le traitement reçu est celui qui offre le maximum de chances, que la prise en charge thérapeutique inclut le contrôle des symptômes, que l'équipe oncologique est considérée comme référente pour la pathologie considérée, apparaissent des fondamentaux à respecter.

Si la réaction est tellement forte, ou au contraire tellement absente, que le contact semble perdu, on essaiera de maintenir le dialogue, en demandant par exemple au patient ce qu'il imaginait des résultats qui lui ont été énoncés, s'il avait pensé à l'éventualité d'un tel diagnostic, et également s'il est seul, voire si l'on peut appeler l'un de ses proches. Autant de manières de maintenir une continuité entre un avant l'annonce, et l'après, et surtout de ne pas laisser le patient seul dans sa détresse.

La prescription de psychotropes est possible mais ne doit en rien être systématique ; si elle est nécessaire, elle doit être ponctuelle et réévaluée rapidement. On privilégiera alors une prescription brève de benzodiazépines ou d'hypnotique. Une prescription d'antidépresseurs a rarement de sens dans ce contexte réactionnel immédiat : il faut au moins quinze jours de symptômes dépressifs associés et

continus pour porter un diagnostic d'épisode dépressif majeur, et un traitement « préventif », même chez un patient aux antécédents dépressifs, n'a pas de validation reconnue.

De même l'orientation vers un psychologue ne saurait être systématique : les patients doivent être largement informés de la disponibilité éventuelle de telles prises en charge, mais l'envoi trop rapide vers un spécialiste de santé mentale n'est pas particulièrement opportun en cas de simple réaction émotionnelle. Certains patients peuvent même le vivre comme un rejet, voire une incitation à ne plus exprimer leurs émotions. En revanche, une telle orientation peut être justifiée dès l'annonce si le patient apparaît psychologiquement ou socialement vulnérable (antécédents dépressifs, accumulation de charges ou d'événements vitaux difficiles, isolement social...).

---

### **L'annonce, un savoir-faire...**

Annoncer, et au-delà communiquer avec le patient, c'est donc maîtriser un savoir-faire où il s'agira autant de transmettre que de recevoir (de l'information), d'identifier (des émotions), de témoigner (de l'empathie). La répétition des situations d'annonce, les contraintes en particulier temporelles qui s'y appliquent, la diversité des patients et des circonstances, font que les simples dispositions naturelles ne peuvent être considérées comme suffisantes et qu'une réelle acquisition de compétences est nécessaire. Depuis plusieurs années, les recherches dans le champ de la communication ont permis d'affiner les connaissances, et ont clarifié les objectifs possibles de ces formations et les conditions auxquelles ces objectifs pouvaient être remplis. Ainsi l'apprentissage en petit groupe doit être privilégié, avec des formations étalées dans le temps [6, 25], centrées sur l'apprenant et ses besoins en formation et non stéréotypées. Plus que d'enseigner des connaissances théoriques, il s'agit de transmettre des compétences, en utilisant des jeux de rôle, en s'appuyant sur les réactions des autres participants. L'objectif est d'être au plus près des conditions de la pratique médicale, les médecins ayant l'occasion entre les séances de confronter leurs acquis à la mise en situation : cette séquence « *learn-work-learn* » permet d'utiliser les compétences et de renforcer leur acquisition en discutant de cette mise en pratique [26]. Ces différentes techniques peuvent être regroupées au sein de programmes pédagogiques, comme « *Oncotalk* » à Washington, soutenu par le National Cancer Institute [27]. Les médecins ainsi formés sont plus centrés sur les patients, répondant mieux à leurs attentes [28, 29].

---

### **... et un savoir-être**

Les difficultés de l'annonce des mauvaises nouvelles n'apparaissent pas seulement liées à la crainte de ce que cela représente pour le patient. De nombreux auteurs ont souligné la peur qu'ont les médecins de se mettre eux-mêmes en difficulté : crainte de ne pas savoir réagir devant les émotions du patient, crainte de souffrir en parlant de la mort, de ne pas savoir répondre à ses questions [30] ; mais aussi

peur de se laisser envahir par ses propres émotions, peur d'être considéré comme responsable de la mauvaise nouvelle [3, 4, 13], et aussi difficulté du constat d'échec vis-à-vis de la maladie [31]. Au-delà des compétences techniques et communicationnelles, la situation d'annonce renvoie en effet le médecin à son propre vécu, à ses représentations, à son rapport à la mort, comme à son rapport à sa profession et à l'idéal qu'il a pour celle-ci. Les difficiles annonces de rechute, d'extension métastatique ou de limitation des perspectives thérapeutiques le confrontent en effet aux limites de son savoir et de son pouvoir de guérison. Apercevoir cette limite, même si douloureuse, nous semble pourtant salutaire pour l'exercice médical, comme pour la relation avec le patient.

*Burn-out* et souffrance professionnelle s'ancrent en effet en grande partie dans cet écart entre idéal et réalité, et tout ce qui permettra de réduire cet idéal diminuera potentiellement cette souffrance [32, 33] ; la santé professionnelle du médecin [34], et derrière elle la qualité des soins, en dépend. C'est dire l'importance, dans les différents dispositifs de formation, de ces temps d'échange et d'analyse qui permettent de prendre du recul sur sa pratique et d'en accepter les limites – afin que la répétition des situations difficiles soit source d'assouplissement du positionnement médical et pas source de rigidification défensive de l'idéal. C'est souligner aussi combien est fondamentale cette capacité à accepter l'expression de l'émotion du patient, au lieu de chercher à tout prix à éviter toute souffrance (chercher à éviter la détresse émotionnelle, en limitant les temps d'échange, à éviter d'énoncer les limitations thérapeutiques, par le flou des propos, à éviter la confrontation à l'échec, par la fuite en avant vers des traitements aux chances d'efficacité toujours plus réduites...).

La relation médecin-malade peut également tirer bénéfice de cette prise de conscience de la limite de l'idéal de guérison. Elle permettra de construire, dès l'annonce, une relation qui ne viserait pas que l'objectif de la guérison, surtout quand la situation clinique péjorative le laisse prévoir. Les praticiens sont parfois réticents sur ce point, comme si cette collusion autour d'un objectif pourtant souvent inaccessible devait être le garant de l'alliance thérapeutique formée avec le patient. Que le médecin fasse sienne la possibilité de l'incurable ne l'empêchera pas de soigner son patient, encore moins de l'accompagner sur le chemin de la maladie, que ce chemin mène vers la rémission ou la non-guérison, qu'on appelle encore échec... Il nous semble que la confrontation à des limites universelles ne peut être considérée comme un échec, si tant est que ces limites soient posées dès le début de la maladie, acceptées en filigrane de la relation de soin ; mais qu'une relation médecin-malade qui ne puisse intégrer le vécu psychologique et la souffrance du patient, surtout par carence de formation dans le domaine, serait un réel échec.

---

### **En pratique...**

Un essai de résumer les points clés de cet accompagnement psychologique au fil des différentes annonces pourrait être le suivant :

- être conscient que la situation d'annonce est en réalité une situation d'échange complexe d'information, qui doit inclure la capacité à identifier les principales réactions psychologiques du patient et la possibilité de laisser s'exprimer sa détresse émotionnelle potentielle ;
- savoir respecter le cadre minimal nécessaire pour que ces objectifs puissent être remplis (préparation, temps, disponibilité...) ;
- être conscient de la diversité des réactions émotionnelles et adaptatives, et de la nécessité d'ancrer leur prise en charge au cœur de la relation patient-oncologue ;
- inclure dans les obligations de formation médicale l'acquisition de compétences effectives en matière de communication, en s'assurant que ces formations répondent aux critères de qualité maintenant définis [25] ;
- insérer ces apprentissages au cœur de la pratique médicale quotidienne afin de favoriser un réel travail sur l'idéal de soin et de guérison.

L'annonce, clé de voûte de l'état psychologique du patient durant sa maladie ? En tout cas situation privilégiée pour qu'autour d'une transmission d'information se tisse un lien médecin-malade de qualité, à même de recevoir l'expression émotionnelle du patient et de constituer le support d'une réelle relation de savoir partagé ; à même de permettre tant au patient qu'au médecin de vivre au mieux l'inévitable confrontation au moins symbolique à la mort, à la douleur, à la souffrance, qu'entraîne le soin en cancérologie, en y préservant capacité d'espérance et de projection dans l'avenir.

## Références

1. Moynihan C, Norman AR, Barachano Y *et al.* (2009) Prospective study of factors predicting adherence to medical advice in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 27: 2144-50
2. Baile W, Buckman R, Lenzi R *et al.* (2000) SPIKES, a six step protocol for delivering bad news. *The Oncologist* 5: 302-11
3. Ptacek JT, Fries EA, Eberhardt TL, Ptacek JJ (1999) Breaking bad news to patients, physicians perceptions of the process. *Support Care Cancer* 7: 113-20
4. Ptacek JT, Ptacek JJ, Elisson NM (2001) "I'm sorry to tell you...", Physicians' reports of breaking bad news. *J Behav Med* 24: 205-17
5. Merckaert I, Libert Y, Delvaux N *et al.* (2008) Factors influencing physicians' detection of cancer patients' and relatives' distress: can a communication skills training program improve physicians' detection? *Psychooncology* 17: 260-9
6. Merckaert I, Libert Y, Razavi D (2005) Communication skills training in cancer care: where are we and where are we going ? *Current Opinion in Oncology* 17: 319-30
7. Mehnert A, Koch U (2007) Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: A prospective study. *Psycho-Oncology* 16: 181-8
8. Cordova MJ, Andrykowski MA, Kenady DE *et al.* (1995) Frequency and correlates of posttraumatic-stress-disorder-like symptoms after treatment for breast cancer. *J Consult Clin Psychol* 63: 981-6

9. Whitaker KL, Brewin CR, Watson M (2008) Intrusive cognitions and anxiety in cancer patients. *J Psychosom Res* 64: 509-17
10. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P (2009) Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions and breast cancer survivors. *Psychooncology* 18: 1273-80
11. Ronson A (2005) Adjustment disorders in oncology: a conceptual framework to be refined *Encephale* 31: 118-26
12. Friedrichsen MJ, Strang PM, Carlsson ME (2000) Breaking bad news in the transition from curative to palliative cancer care – patient's view of the doctor giving the information. *Support Care Cancer* 8: 472-8
13. Espinosa E, Gonzalez Baron M, Zamora P *et al.* (1996) Doctors also suffer when giving bad news to cancer patients. *Support Care Cancer* 4: 61-3
14. Fallowfield L, Jenkins V (2004) Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet* 363: 312-9
15. Delvaux N, Merckaert I, Marchal S *et al.* (2005) Physicians' communication with a cancer patient and a relative: a randomized study assessing the efficacy of consolidation workshops. *Cancer* 103: 2397-411
16. Buckman R, Kason Y (1994) *S'asseoir pour parler : l'art de communiquer de mauvaises nouvelles aux malades*. Interéditions, Paris
17. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative au droit des malades et à la qualité du système de santé. *Journal Officiel* 2002 ; 5 mars
18. Mathews A, May J, Mogg K, Eysenck M (1990) Attentional bias in anxiety: Selective search or defective filtering? *Journal of Abnormal Psychology* 99: 166-73
19. Kaplowitz SA, Campo S, Chui WT (2002) Cancer patients' desire for communication of prognosis information. *Health Comm* 14: 221-41
20. Stark D, Kiely M, Smith A *et al.* (2004) Reassurance and the anxious cancer patient. *Br J Cancer* 91: 893-9
21. Stefanek ME, Palmer SC, Thombs BD, Coyne JC (2009) Finding what is not there: unwarranted claims of an effect of psychosocial intervention on recurrence and survival. *Cancer* 115: 5612-6
22. Lienard A, Merckaert I, Libert Y *et al.* (2006) Factors that influence cancer patients' anxiety following a medical consultation: impact of a communication skills training programme for physicians. *Ann Oncol* 17: 1450-8
23. Morse DS, Edwardsen EA, Gordon HS (2008) Missed opportunities for interval empathy in lung cancer communication. *Arch Intern Med* 168: 1853-8
24. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM *et al.* (2005) Communicating With Realism and Hope: Incurable Cancer Patients' Views on the Disclosure of Prognosis. *JCO* 23: 1278-88
25. Stiefel F, Barth J, Bensing J *et al.* (2010) Communication skills training in oncology: a position paper based on a consensus meeting among European experts in 2009. *Annals of Oncology* 21: 204-7
26. Davis D, Thomason O'Brien MA, Freemantle N *et al.* (1999) Impact of formal continuing medical education; do conferences, workshops, rounds and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 282: 867-74

27. Back A, Arnold R, Tulsy J *et al.* (2003) Teaching communication skills to medical oncology fellows. *J Clin Oncol* 12: 2433-6
28. Fallowfield L, Lipkin M, Hall A (1998) Teaching senior oncologists communication skills, results from phase 1 of a comprehensive longitudinal program in the United Kingdom. *J Clin Oncol* 16: 1961-8
29. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V *et al.* (2002) Efficacy of a Cancer Research UK communication skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *The Lancet* 359: 650-6
30. Perrain A, Kousignian I, Dauchy S *et al.* (2009) Les difficultés d'annoncer la maladie grave pour les hématologistes français. *Hématologie* 15: 161-7
31. Buckman R (1984) Breaking bad news, why is it still so difficult ? *Br Med J* 288: 1597-9
32. Rodary C, Gauvain-Piquard A (1993) Stress et épuisement professionnel. *Objectif soins*, 16 (26-34)
33. Bendrihen N, Dauchy S (2007) Souffrance des soignants, demandes en souffrance. *Psycho-Oncologie* 2: 125-30
34. Ramirez AJ, Graham J, Richards MA *et al.* (1995) Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians. *Br Med J* 71: 1263-9

---

## Introduction

Le but de ce chapitre est de présenter de manière succincte les principes essentiels de la biostatistique en recherche clinique. L'approche adoptée dans ce chapitre est délibérément pragmatique et n'a pour ambition que de présenter à l'investigateur les choix essentiels à effectuer lors de la planification des essais cliniques en cancérologie. On mettra donc l'accent sur les plans expérimentaux (*experimental designs*) qui sous-tendent ces essais. Le lecteur intéressé par un exposé méthodologique plus approfondi pourra soit consulter l'excellent livre publié récemment par Piantadosi sur les essais cliniques en général [1] soit des références plus spécifiques de la cancérologie [2-6], soit encore des références plus générales sur les méthodes statistiques en recherche clinique [7].

Le chapitre est organisé selon la phase de la recherche clinique : successivement,

- les essais de phase I, dont le but est de déterminer la dose maximale tolérée d'un nouveau traitement ;
- les essais de phase II, dont le but est de rejeter un nouveau traitement si ce dernier ne fait pas la preuve d'une activité clinique minimale ;
- les essais de phase III, dont le but est de comparer le nouveau traitement au traitement standard pour l'indication considérée.

Le chapitre s'achève sur quelques réflexions à propos des évolutions prévisibles du développement clinique dans les années à venir.

---

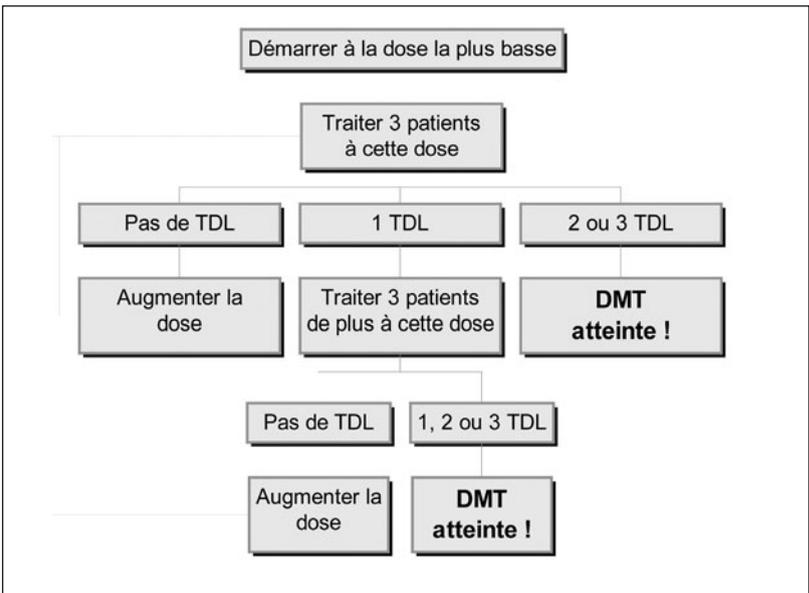
## Essais de phase I

Les essais de phase I en cancérologie s'adressent à des patients en situation d'échec thérapeutique aux traitements considérés comme efficaces pour leur type de tumeur [8]. La probabilité d'observer une réponse tumorale chez ces patients est faible, mais non nulle ; cette probabilité est estimée à environ 5 % sur l'ensemble de tous les essais de phase I [9]. L'essai de phase I est souvent conduit dans un seul centre, ou dans un nombre restreint de centres spécialisés. Il peut inclure plusieurs types de tumeurs solides ou non solides, et compte généralement moins d'une vingtaine de patients.

## Plan de Fibonacci

La méthode traditionnellement utilisée pour déterminer la dose maximale tolérée (DMT) d'un agent cytotoxique est basée sur le schéma indiqué à la figure 1.

Le niveau de dose administré aux premiers patients de l'essai est déterminé à partir de modèles animaux. On traite trois patients à chaque niveau de dose, jusqu'à atteindre le niveau de dose pour lequel au moins un patient présente une toxicité dose-limitante (TDL), cette dernière dépendant du mode d'action de l'agent testé. Lorsqu'une toxicité dose-limitante est observée, on inclut trois patients supplémentaires au même niveau de dose, et l'on n'augmente le niveau de dose que si aucun de ces trois patients supplémentaires ne présente de toxicité dose-limitante. Les niveaux de dose successifs sont choisis approximativement proportionnels à la série du mathématicien du XIII<sup>e</sup> siècle, Fibonacci, dans laquelle chaque terme est égal à la somme des deux termes précédents (la série de Fibonacci est ainsi constituée des nombres 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, etc.) Dans un essai traditionnel de phase I, si D est le niveau de dose initial, les niveaux de dose successifs sont souvent pris égaux à  $2 \times D$ ,  $3.3 \times D$ ,  $5 \times D$ ,  $7 \times D$ ,  $9 \times D$ ,  $12 \times D$ , etc.



**Fig. 1** – Augmentation de la dose selon la méthode traditionnelle dite « de Fibonacci » (TDL = toxicité dose-limitante, DMT = dose maximale tolérée).

## Plan de réévaluation continue

La méthode de Fibonacci présente de sérieux inconvénients qui ont suscité la mise au point d'autres approches [8]. Il arrive fréquemment en pratique que trop de patients soient traités à des doses faibles, et qu'en revanche trop peu de patients soient traités aux doses proches de la dose maximale tolérée, laquelle sera recom-

mandée pour les essais de phase II [10]. Au plan statistique, la méthode de Fibonacci ne garantit pas que la dose à laquelle s'arrête l'essai soit celle pour laquelle une proportion donnée (par exemple, un tiers) des patients présente une toxicité dose-limitante [11]. Une autre méthode de plus en plus utilisée consiste à postuler un modèle mathématique à un paramètre pour la relation entre la dose et la probabilité d'une toxicité dose-limitante. Pour chaque malade traité, on réestime le paramètre du modèle et on détermine la dose à administrer au malade suivant de façon à atteindre une certaine probabilité de toxicité (par exemple, un tiers) [12].

### Agents non cytotoxiques

La méthodologie exposée ci-dessus ne s'applique qu'à des agents dont la toxicité aiguë est importante, et non aux modificateurs de la réponse biologique de plus en plus fréquemment développés en cancérologie. Pour ces derniers, aujourd'hui nombreux et variés (immunothérapies, inhibiteurs de l'angiogenèse, vaccins, thérapies géniques, etc.), d'autres approches sont requises. Ces dernières peuvent être spécifiques du mode d'action de l'agent concerné et s'inspirer du développement de nouveaux médicaments dans d'autres aires thérapeutiques, les essais de phase I visant à établir la sécurité d'emploi chez des volontaires sains, et les essais de phase II à identifier la dose d'activité biologique optimale [1].

---

### Essais de phase II

Le but principal des essais de phase II en cancérologie est de rejeter les nouveaux traitements dont l'efficacité, en termes de réponse tumorale, est insuffisante. Ces essais n'incluent donc généralement que des patients porteurs de tumeurs métastatiques mesurables. Les tumeurs sont dites « mesurables » si l'on peut mesurer la surface de la masse tumorale de toutes les lésions cibles [13], ou plus simplement la somme des plus grandes dimensions de chaque lésion cible (critères « RECIST », [14, 15]). Au plan méthodologique, la simplicité d'une mesure unidimensionnelle présente plus d'avantages que d'inconvénients, la réponse tumorale ainsi définie ne donnant de toute manière qu'une indication très indirecte de l'activité biologique des traitements. Les essais de phase II, qu'ils soient menés dans un centre ou qu'ils soient multicentriques, ne recrutent que quelques dizaines de patients. Ils peuvent être randomisés, comme nous le verrons ci-après (« Plan de phase II randomisé »).

### Plan de Gehan

Gehan a proposé un plan simple permettant de rejeter rapidement un traitement inefficace : soit  $r_0$  le taux de réponse en dessous duquel on considère le traitement comme inefficace, et soit  $b$  la probabilité que l'on accepte de rejeter à tort un traitement efficace (c'est-à-dire un traitement dont le taux de réponse vrai est supé-

rieur à  $r_0$ ). Le plan de Gehan consiste à traiter  $n$  patients,  $n$  étant choisi de manière à ce que  $(1 - r_0)^n \leq \beta$ , et à rejeter le traitement si l'on n'observe aucune réponse tumorale parmi ces  $n$  patients [16]. Supposons par exemple que l'on exige un taux de réponse d'au moins 20 % d'un nouveau traitement ( $r_0 = 0,20$ ), et que l'on accepte une probabilité de 5 % ( $\beta = 0,05$ ) de le rejeter à tort. Le plan de Gehan consiste à rejeter le traitement si l'on n'observe aucune réponse tumorale parmi 14 patients.

Fort heureusement, les nouveaux traitements que l'on teste en phase II sont rarement tout à fait inefficaces, et l'on peut donc s'attendre à observer au moins une réponse tumorale parmi les  $n$  premiers patients traités [17]. Dans ce cas, le plan de Gehan comporte une seconde étape, qui consiste à traiter un certain nombre de patients supplémentaires, de façon à estimer le taux de réponse du nouveau traitement avec une précision arbitraire donnée. L'objectif de cette seconde étape du plan de Gehan est très contestable, et cette étape a donc fort peu été utilisée en pratique.

### Plan de Fleming

Le plan de Gehan permet de contrôler la probabilité de rejeter à tort un traitement efficace, mais il ne permet pas de contrôler aussi la probabilité d'accepter à tort un traitement inefficace. Fleming a proposé un plan qui permet de contrôler simultanément ces deux probabilités. Il considère deux taux de réponse,  $r_1$  et  $r_2$  (avec  $r_2 > r_1$ ) [18]. Le taux de réponse  $r_1$  est choisi suffisamment bas pour que le traitement soit considéré comme inefficace si son taux de réponse est inférieur à  $r_1$ . Le taux de réponse  $r_2$  est choisi suffisamment élevé pour que le traitement soit considéré comme efficace si son taux de réponse est supérieur à  $r_2$ . L'application de l'inférence statistique à cette situation consiste à tester l'hypothèse nulle d'inefficacité contre l'hypothèse alternative d'efficacité. Ces hypothèses se notent de la manière suivante :

$$H_0 : r < r_1$$

*versus*

$$H_A : r \geq r_2$$

Il reste à spécifier les probabilités d'erreur que l'on accepte de commettre à la conclusion de l'essai : la probabilité d'erreur de type I (appelée  $\alpha$ ), qui consiste à accepter à tort un traitement inefficace, et la probabilité d'erreur de type II (appelée  $\beta$ ), qui consiste à rejeter à tort un traitement efficace (fig. 2).

Ayant choisi  $r_1$ ,  $r_2$ ,  $\alpha$  et  $\beta$ , et sachant que la réponse tumorale suit une loi binomiale, il est aisé de déterminer  $n$ , le nombre de patients à traiter, et  $r$ , le nombre minimum de réponses au-delà duquel le nouveau traitement est considéré comme efficace. Le tableau I donne les valeurs de  $n$  et  $r$  pour quelques situations utiles en pratique. Prenons le cas d'un nouveau traitement du cancer colorectal métastatique. On espère un taux de réponse de l'ordre de 20 % pour ce traitement ; on peut choisir par exemple  $r_1 = 10$  % et  $r_2 = 30$  %. Le plan de Fleming consistera alors à traiter 16 patients, et à conclure que le traitement est efficace si l'on observe au moins trois réponses tumorales.

On notera que les taux de réponse  $r_1$  et  $r_2$  doivent être choisis suffisamment éloignés pour que le nombre de patients à inclure ne soit pas trop élevé (en pratique, il n'est pas acceptable de conduire un essai de phase II sur plus de quelques dizaines de patients). On notera également que l'essai peut s'arrêter dès que le nombre minimum de réponses tumorales est atteint, même si le nombre prévu de patients n'a pas encore été inclus dans l'essai.

|                                                                        |                                                                                  |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Conclusion de l'essai →                                                | Rejet de $H_0$ ( $r \geq r_2$ ):<br>le traitement est<br><b>déclaré efficace</b> | Non-rejet de $H_0$ ( $r < r_1$ ):<br>le traitement est<br><b>déclaré inefficace</b> |
| Réalité ↓                                                              |                                                                                  |                                                                                     |
| $H_0$ vraie ( $r < r_1$ ):<br>le traitement<br><b>est inefficace</b>   | conclusion positive<br>fausse<br>(probabilité $\alpha$ )                         | OK                                                                                  |
| $H_0$ fausse ( $r \geq r_2$ ):<br>le traitement<br><b>est efficace</b> | OK<br>(probabilité $1-\beta$ )                                                   | conclusion négative<br>fausse<br>(probabilité $\beta$ )                             |

Fig. 2 – Risques d'erreur à la conclusion d'un essai clinique de phase II.

**Tableau I** – Nombre de réponses et de patients requis pour conclure qu'un traitement est inefficace (si le taux de réponse est inférieur à  $r_1$ ) ou efficace (si le taux de réponse est supérieur à  $r_2$ ), avec des probabilités de conclusion fautive positive (a) et fautive négative (b) égales à 10 %. Pour chaque choix de  $r_1$  et  $r_2$ , le tableau donne  $r/n$ , où  $r$  est le nombre minimum de réponses à observer parmi  $n$  patients pour décréter le traitement efficace.

|                   |      |      |      |       |      |
|-------------------|------|------|------|-------|------|
| $r_2 \rightarrow$ | 0,20 | 0,25 | 0,30 | 0,35  | 0,40 |
| $r_1$<br>↓        |      |      |      |       |      |
| 0,05              | 2/18 | 1/9  | 1/7  | 1/6   | 1/5  |
| 0,10              | –    | 4/25 | 3/16 | 2/10  | 2/9  |
| 0,15              | –    | –    | 8/37 | 5/21  | 3/12 |
| 0,20              | –    | –    | –    | 12/45 | 7/24 |

### Plan à deux étapes de Simon

Le plan discuté ci-dessus peut être généralisé de manière intéressante en prévoyant une ou plusieurs possibilités d'arrêt précoce pour efficacité ou pour inefficacité [19]. Le cas le plus utile en pratique est celui de deux étapes, l'essai pouvant ou non s'arrêter après la première étape. Le tableau II donne les caractéristiques de plans dits « optimaux » à deux étapes, dans les mêmes conditions que celles du tableau I.

**Tableau II** – Nombre de réponses et de patients requis pour conclure qu'un traitement est inefficace (si le taux de réponse est inférieur à  $r_1$ ) ou efficace (si le taux de réponse est supérieur à  $r_2$ ), avec des probabilités de conclusion fautive positive (a) et fautive négative (b) égales à 10 %. Pour chaque choix de  $r_1$  et  $r_2$ , le tableau donne les valeurs de  $r/n$  pour la première et pour la seconde étape.

| $r_2 \rightarrow$ | 0,20          | 0,25          | 0,30          | 0,35          | 0,40           |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| $r_1 \downarrow$  |               |               |               |               |                |
| .05               | 1/12,<br>4/37 | 1/9,<br>3/24  | 1/7,<br>3/21  | 1/6,<br>2/12  | 1/5,<br>2/10   |
| .10               | –             | 3/21,<br>8/50 | 2/12,<br>6/35 | 2/11,<br>4/19 | 1/5,<br>4/18   |
| .15               | –             | –             | –             | 4/19,<br>8/33 | 2/10,<br>6/22  |
| .20               | –             | –             | –             | –             | 4/17,<br>11/37 |

Prenons comme ci-dessus le cas d'un nouveau traitement du cancer colorectal métastatique. On choisit à nouveau  $r_1 = 10\%$  et  $r_2 = 30\%$ . Le plan optimal de Simon à deux étapes consistera à traiter d'abord 12 patients, et à conclure que le traitement est inefficace si l'on observe moins de 2 réponses tumorales. Si l'on observe au moins 2 réponses tumorales, l'essai continue en seconde étape jusqu'à un maximum de 35 patients. On conclura à l'efficacité du traitement si l'on observe au moins 6 réponses tumorales, et à son inefficacité dans le cas contraire.

### Plan de phase II randomisé

Tous les plans de phase II discutés ci-dessus supposent un taux de réponse unique du nouveau traitement ; en réalité, ce taux dépend davantage des caractéristiques des patients inclus dans l'essai que de l'efficacité thérapeutique du traitement testé. Un exemple frappant de la variabilité considérable des taux de réponse est fourni par les résultats des essais cliniques testant l'association 5-fluorouracile + interféron- $\alpha$  dans le cancer colorectal métastatique [20]. Le tableau III montre que le taux de réponse tumorale a chuté de 81 % dans le premier essai de phase II à seulement 20 % dans le dernier essai de phase III conduit avec cette association.

La variabilité du taux de réponse suggère naturellement d'introduire dans l'essai un bras de contrôle dans lequel les patients reçoivent un traitement standard. Les patients sont alors randomisés entre le bras expérimental et le bras de contrôle [21]. Le but d'un tel essai n'est pas de comparer les taux de réponse entre les deux bras, mais plutôt de s'assurer que la sélection des patients n'est pas seule responsable des résultats du bras expérimental [22]. L'intérêt majeur d'un essai de phase II randomisé est de pouvoir être poursuivi en essai de phase III si les deux bras font la preuve d'une efficacité minimale. Le nombre de patients requis dans l'essai de phase III sera calculé afin de comparer l'efficacité des bras randomisés avec une puissance statistique donnée, sachant que les patients entrés dans l'essai de phase II peuvent être inclus dans cette comparaison.

**Tableau III** – Taux de réponse tumorale dans les essais successifs conduits avec l'association 5-fluorouracile+Interféron- $\alpha$  dans le cancer colorectal métastatique (I.C. 95% = intervalle de confiance à 95%).

|                                         | Taux de réponse<br>(IC 95 %)  | Étendue des taux<br>de réponse |
|-----------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Premier essai de phase II               | 13/16 = 81 %<br>(57 %-93 %)   | 81 %                           |
| Essais de phase II suivants (15 essais) | 118/387 = 30 %<br>(26 %-35 %) | 3 % - 63 %                     |
| Premiers essais de phase III (5 essais) | 54/244 = 22 %<br>(17 %-28 %)  | 6 % - 41 %                     |
| Essai de phase III final                | 50/245 = 20 %<br>(16 %-26 %)  | 20 %                           |

### Essais de phase III

L'essai de phase III compare deux ou plusieurs bras de traitement randomisés. Selon les cas, de tels essais permettent de comparer un nouveau traitement à l'absence de ce traitement, un nouveau traitement au traitement standard pour l'indication étudiée, plusieurs doses ou schémas d'administration d'un nouveau traitement, plusieurs nouveaux traitements, etc. Ces essais peuvent inclure des patients opérables (essais chirurgicaux, essais de traitements adjuvants ou néoadjuvants), ou des patients porteurs de tumeurs métastatiques, mesurables ou non [23]. Ces essais sont presque toujours multicentriques et souvent multinationaux, du fait du nombre important de patients requis [24].

### Plan à deux groupes parallèles

L'essai randomisé le plus simple compare deux bras thérapeutiques, un bras expérimental et un bras standard. La randomisation consiste à allouer l'un de ces deux traitements de manière aléatoire aux patients inclus dans l'essai. La randomisation garantit que la seule différence systématique entre les deux bras est le traitement alloué par randomisation, toute autre différence entre les deux bras étant dès lors aléatoire [25]. La randomisation garantit ainsi la comparabilité des bras, tant pour les facteurs de pronostic connus que pour tous les facteurs inconnus qui influencent le pronostic des patients. Il est à noter qu'en dépit de la randomisation, la distribution de l'un des facteurs de pronostic peut être très différente entre les deux bras randomisés : une telle différence crée un biais accidentel. La probabilité de biais accidentels diminue lorsque le nombre de patients randomisés augmente. Nous y reviendrons au paragraphe « Plan déséquilibré », ci-après.

L'application de l'inférence statistique à un essai à deux bras randomisés consiste à tester une l'hypothèse nulle d'absence de différence entre les deux bras contre l'hypothèse alternative d'une différence entre les deux bras (différence de

signe non spécifié pour un test bilatéral, et de signe spécifié pour un test unilatéral, ou *two-sided, one-sided tests*). Si nous désignons par  $\delta$  la différence entre les deux bras, ces hypothèses se notent de la manière suivante :

$$H_0 : \delta = 0$$

versus

$$H_A : \delta \leq 0 \text{ pour un test bilatéral, ou}$$

$$H_A : \delta > 0 \text{ pour un test unilatéral.}$$

En pratique, on spécifie une borne inférieure pour hypothèse alternative : si  $\delta_A$  est la différence thérapeutique minimale que l'on souhaite mettre en évidence, l'hypothèse alternative s'écrit alors :

$$H_A : |\delta| > |\delta_A| \text{ pour un test bilatéral, ou}$$

$$H_A : \delta > \delta_A \text{ pour un test unilatéral.}$$

Dans ces conditions, tout comme dans le cas de l'essai de phase II, la conclusion de l'essai de phase III peut ou non être correcte, comme l'indique la figure 3. L'erreur de type I (pour laquelle on admet une probabilité  $\alpha$ ) consiste ici à accepter à tort un nouveau traitement qui n'est pas supérieur au traitement standard, et l'erreur de type II (pour laquelle on admet une probabilité  $\beta$ ) consiste à rejeter à tort un nouveau traitement qui est supérieur au traitement standard. On appelle  $\alpha$  le seuil de signification statistique (ou *significance level*) : on dira qu'un test est statistiquement significatif si la valeur de P de ce test est inférieure à  $\alpha$ . Par convention, on prend presque toujours  $\alpha$  égal à 5 % (d'où le mythique «  $P < 0,05$  » qui hante tant de publications médicales !) On appelle  $(1 - \beta)$  la puissance statistique (ou *statistical power*) : c'est la probabilité de mettre en évidence une différence qui existe réellement entre les traitements [26]. On exige typiquement d'un essai que sa puissance statistique soit supérieure à 80 %, voire (de préférence) à 90 % ou davantage.

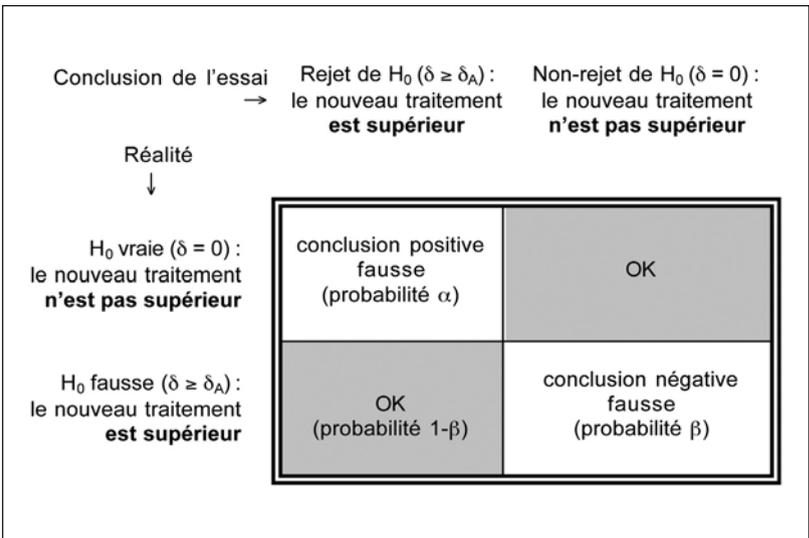


Fig. III – Risques d'erreur à la conclusion d'un essai clinique de phase III.

**Tableau IV** – Nombre total de patients requis pour conclure à une différence d'efficacité entre deux bras de traitement ayant des taux de réponse respectivement égaux à  $r$  et  $r + \delta_A$ , avec une probabilité de conclusion fausse négative (b) égale à 20 %, et une probabilité de conclusion fausse positive (a) égale à 5 % pour un test bilatéral.

| $\delta_A \rightarrow$ | 0,10 | 0,15 | 0,20 | 0,25 | 0,30 |
|------------------------|------|------|------|------|------|
| $r$<br>↓               |      |      |      |      |      |
| 0,10                   | 400  | 200  | 130  | 90   | 70   |
| 0,20                   | 590  | 280  | 170  | 110  | 80   |
| 0,30                   | 720  | 330  | 190  | 130  | 90   |
| 0,40                   | 780  | 350  | 200  | 130  | 90   |

Ayant choisi  $\delta_A$ ,  $\alpha$  et  $\beta$ , on peut déterminer  $n$ , le nombre de patients à traiter, selon le type de critère de jugement auquel on s'intéresse [27]. Le tableau IV indique le nombre de patients à traiter pour un critère binaire du type succès/échec (par exemple, la réponse tumorale). Comme on le voit, le nombre de patients à traiter est plus important, pour une différence donnée, lorsque les taux de réponse sont voisins de 50 %.

Le tableau V indique le nombre de patients à traiter pour un critère binaire dépendant du temps, tel que la survie ou le temps jusqu'à la progression tumorale [28]. Comme on le voit, le nombre de patients à traiter devient très important lorsque la différence que l'on veut mettre en évidence (différence de survie à 3 ans ou à 5 ans, par exemple) devient petite. Dans bien des situations, les méta-analyses ont montré que les différences de survie que l'on peut s'attendre à observer avec les traitements anticancéreux actuels sont effectivement petites, quoique non négligeables [29, 30].

**Tableau V** – Nombre total de patients requis pour conclure à la différence d'efficacité entre deux bras de traitement ayant des taux de survie (à un instant donné) respectivement égaux à  $s$  et  $s + \delta_A$ , avec une probabilité de conclusion fausse négative (b) égale à 20 % et probabilité de conclusion fausse positive (a) égale à 5 % pour un test bilatéral.

| $\delta_A \rightarrow$ | 0,025  | 0,05  | 0,075 | 0,10 | 0,125 | 0,15 |
|------------------------|--------|-------|-------|------|-------|------|
| $s$<br>↓               |        |       |       |      |       |      |
| 0,30                   | 9 700  | 2 490 | 1 140 | 660  | 440   | 310  |
| 0,40                   | 11 400 | 2 900 | 1 310 | 750  | 490   | 340  |
| 0,50                   | 12 100 | 3 040 | 1 360 | 770  | 490   | 350  |
| 0,60                   | 11 700 | 2 900 | 1 280 | 720  | 460   | 320  |
| 0,70                   | 10 200 | 2 500 | 1 090 | 600  | 380   | 260  |

### Plan déséquilibré

Lorsque l'on compare un nouveau traitement à un traitement bien connu, il est possible de déséquilibrer la randomisation en faveur du nouveau traitement, de façon à donner le nouveau traitement à plus de patients que le traitement connu. Cette pratique n'est pas aisément défendable au plan éthique, mais elle est parfaitement admissible et il est intéressant de noter qu'elle n'entraîne qu'une perte de

puissance statistique négligeable. Par exemple, si la randomisation se fait dans un rapport 2:1 (2 patients recevant le nouveau traitement pour chaque malade recevant le traitement standard), la perte de puissance n'est que de 3 %.

### Plan à plusieurs groupes parallèles

Il peut paraître intéressant de tester plusieurs traitements simultanément dans un même essai randomisé. Mais à courir plusieurs lièvres à la fois, on risque de les rater tous... En effet, lorsque plus de deux bras sont comparés, il faut veiller à spécifier toutes les comparaisons pour lesquelles l'essai doit avoir une puissance statistique prédéterminée. Prenons l'exemple d'un essai à trois bras comparant les traitements A, B, et C (bras de contrôle). Est-on seulement intéressé à tester l'existence d'une différence globale entre ces trois bras ? Ou souhaite-t-on mettre en évidence l'effet de l'un des deux traitements (A ou B) par rapport à C ? Ou encore faut-il comparer A à C, B à C, et A à B ? Dans ce dernier cas, trois tests statistiques distincts seront nécessaires en fin d'essai, et le seuil de signification utilisé pour chacun d'eux devra être ajusté pour tenir compte de cette multiplicité des tests. Si l'on souhaite conserver à l'essai la même puissance que celle d'un essai à deux bras, il faudra augmenter le nombre de patients plus que proportionnellement au nombre de bras. Dans notre exemple, si la comparaison de A et C exigeait 100 patients par bras dans un simple essai à deux bras, la comparaison de A et C, de B et C et de A et B dans un essai à trois bras exigera 125 patients par bras (au lieu de 100 !).

### Plan stratifié

Comme il est dit plus haut, la randomisation ne garantit qu'en moyenne une répartition équilibrée des facteurs pronostiques entre les bras. Il se peut donc que dans un essai particulier, un facteur de pronostic important soit mal réparti entre les bras de traitement, surtout si l'essai est de petite taille. On peut se prémunir contre un tel incident en stratifiant la randomisation. La stratification consiste à tenir compte, lors de l'allocation des traitements, d'un ou plusieurs facteurs pronostiques [31]. À titre d'exemple, supposons que l'on souhaite tenir compte du stade tumoral (II ou III) et de l'état général (*performance status*, PS) du malade (0 ou 1) dans un essai randomisé comparant les traitements A et B.

Une première méthode consiste à construire des « blocs permutés » pour chacune des quatre strates définies par les facteurs de stratification du stade tumoral (stade II *versus* stade III) et état général (PS 0 *versus* PS 1). Un bloc permuté est constitué d'un nombre arbitraire de traitements A et du même nombre de traitements B, l'ordre des A et des B étant aléatoire. Le tableau VI illustre le cas de blocs permutés de 4 traitements chacun. Le recours à ces blocs permutés garantit l'allocation du même nombre de A et de B au sein d'une même strate, pour tout nombre de patients multiple de 4.

Un inconvénient des blocs permutés dans les strates est que le (ou les) dernier(s) traitement(s) d'un bloc est (sont) prédictible(s) : par exemple, pour un bloc de taille 4, si l'on a déjà alloué 2 fois le traitement A, on sait que le traitement

B sera alloué au patient suivant. Cet inconvénient est rédhibitoire dans les essais « ouverts » (essais dans lesquels le traitement ne peut être administré en double insu). En effet, la connaissance a priori du traitement peut causer un biais de sélection, conscient ou inconscient, de la part des investigateurs qui décident de l'inclusion des malades [32]. Il est possible de contourner le problème de la prédictibilité des traitements, par exemple en recourant à des blocs permutés de taille aléatoire. Un autre inconvénient limite cependant l'utilité pratique des blocs permutés : le nombre de strates doit être relativement restreint. Si l'on souhaitait mener l'essai ci-dessus dans une cinquantaine de centres, avec une stratification par centre, on aurait à considérer quelque 200 strates (50 centres  $\times$  2 niveaux de stade  $\times$  2 niveaux d'état général) ; dans ces conditions, l'équilibre global des A et des B ne serait plus garanti.

**Tableau VI** – Blocs permutés dans les 4 strates définies par les facteurs stade (stade II versus stade III) et état général (PS 0 versus PS 1). Les traitements en caractères italiques barrés sont déjà alloués. Le prochain patient présentant les caractéristiques « stade II, PS 0 » recevra le traitement B (entouré).

| Blocs →<br>Strates<br>↓ | Bloc 1                                              | Bloc 2                                              | ... |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----|
| Stade II, PS 0          | <del>A</del> <del>B</del> <del>A</del> <b>B</b>     | B A B A                                             | ... |
| Stade II, PS 1          | A B A B                                             | <del>B</del> <del>A</del> <del>A</del> <del>B</del> | ... |
| Stade III, PS 0         | <del>B</del> <del>A</del> <del>B</del> <del>A</del> | <del>A</del> <del>A</del> B B                       | ... |
| Stade III, PS 1         | <del>A</del> <del>A</del> B B                       | B A B A                                             | ... |

Une autre méthode peut alors être considérée : une « minimisation » sur les facteurs centre, stade et état général [33]. Le tableau VII illustre une approche de minimisation, qui consiste à calculer la somme des effectifs des colonnes (une colonne par traitement), et à allouer le traitement pour lequel la somme des effectifs est la plus basse, ou l'un des traitements choisi aléatoirement si les sommes des effectifs sont égales [34].

**Tableau VII** – Minimisation pour les facteurs centre (une cinquantaine de centres distincts), stade (stade II versus stade III) et état général (PS 0 versus PS 1). Le prochain patient présentant les caractéristiques « centre 28, stade II, PS 0 » recevra le traitement A, car la somme des effectifs de la colonne A (entouré) est inférieure à celle de la colonne B. On notera que les sommes des effectifs de chaque colonne ne représentent pas des nombres de patients.

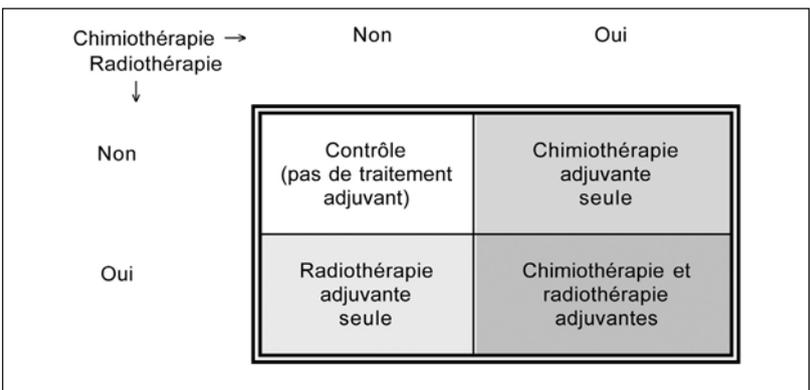
| Facteurs<br>↓ | Traitements → | A         | B  |
|---------------|---------------|-----------|----|
| Centre 28     |               | 5         | 7  |
| Stade II      |               | 26        | 29 |
| PS 0          |               | 15        | 14 |
| Total         |               | <b>46</b> | 50 |

Cette méthode est intéressante car elle permet de tenir compte d'un grand nombre de facteurs. On veillera cependant à ne choisir comme facteurs de minimisation que des facteurs pronostiques dont la valeur est connue sans erreur ni ambiguïté au moment de l'inclusion d'un patient dans l'essai.

### Plan factoriel

Bien souvent, deux ou plusieurs questions se posent simultanément pour le traitement d'une même indication. Par exemple, faut-il traiter les patients opérés d'un cancer du rectum par radiothérapie ? Faut-il les traiter par chimiothérapie ? Ces deux questions peuvent faire l'objet d'un seul et même essai en plan factoriel [35]. L'idée du plan factoriel est de randomiser chaque malade deux (ou plusieurs) fois. Ainsi, dans l'exemple ci-dessus, chaque malade sera randomisé pour recevoir ou non une radiothérapie adjuvante (deux possibilités), et sera randomisé aussi pour recevoir ou non une chimiothérapie adjuvante (deux possibilités). Quatre bras de traitement ( $2 \times 2$ ) seront ainsi formés : un bras de patients ne recevant aucun traitement adjuvant, un bras recevant la radiothérapie seule, un bras recevant la chimiothérapie seule, et un bras recevant la radiothérapie et la chimiothérapie (en supposant que ces deux modalités de traitement puissent être administrées indépendamment l'une de l'autre).

Comme on peut le voir sur la figure 4, l'intérêt de l'essai factoriel est de permettre une comparaison des deux bras comportant de la radiothérapie aux deux bras qui n'en comportent pas, et de permettre simultanément une comparaison des deux bras comportant de la chimiothérapie aux deux bras qui n'en comportent pas ; tout se passe donc comme si l'on avait randomisé deux fois plus de patients ! Ce plan expérimental est donc extraordinairement intéressant s'il n'existe pas d'interaction négative entre les deux traitements testés ; il est beaucoup moins s'il existe une telle interaction. Dans le cas qui nous occupe, il y aurait interaction négative (ou antagonisme) si l'effet de la radiothérapie était moindre chez les malades qui reçoivent aussi la chimiothérapie que chez ceux qui ne la reçoivent pas ; inversement, il y aurait interaction positive (ou synergie) si l'effet de la radiothérapie était plus important en présence de chimiothérapie.



**Fig. IV** – Plan factoriel  $2 \times 2$  permettant de tester simultanément l'intérêt de la radiothérapie et de la chimiothérapie en situation adjuvante.

Les plans factoriels peuvent également se révéler utiles pour tester une question principale et une question annexe. En situation adjuvante par exemple, vaut-il mieux donner le traitement A ou le traitement B, et faut-il traiter pour une durée de 12 mois ou peut-on arrêter à 6 mois? En situation métastatique, l'ajout d'un agent à une chimiothérapie augmente-t-il son efficacité, et faut-il le donner simultanément ou séquentiellement? Les situations dans lesquelles les plans factoriels sont intéressants abondent; ils devraient être utilisés plus fréquemment.

### Plan séquentiel groupé

On souhaite fréquemment se donner la possibilité d'effectuer des analyses « intermédiaires » des résultats d'un essai, c'est-à-dire d'effectuer des comparaisons entre les bras de traitement avant d'avoir atteint le nombre de patients requis et/ou la durée de suivi nécessaire pour des critères de jugement dépendant du temps tels que la survie ou le temps jusqu'à la progression tumorale. Pour ces critères, c'est en effet le nombre d'événements observés qui régit la puissance statistique de l'essai, et non le nombre de patients randomisés. La motivation essentielle des analyses intermédiaires est de pouvoir conclure à une différence aussi tôt que possible; dans ces conditions, de telles analyses augmentent la probabilité de l'erreur de type I (puisque l'on multiplie les possibilités de conclure à tort à une différence) et ne peuvent donc être effectuées sans précautions. Ces analyses doivent être prévues au protocole de l'essai: c'est l'objet des plans expérimentaux séquentiels (dans lesquels l'analyse est refaite après chaque observation, une situation rarement possible en cancérologie) ou des plans séquentiels groupés (dans lesquels l'analyse est faite après l'observation d'un certain nombre préséparé d'événements).

Jennison et Turnbull [36] brossent un panorama complet des plans séquentiels groupés; parmi ceux-ci, les plus couramment utilisés sont dûs à O'Brien et Fleming [37]. Le principe de leur plan est d'effectuer les analyses intermédiaires à des seuils de signification de moins en moins stricts au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'analyse finale, tout en conservant le seuil de signification global donné (généralement 5%) [38]. Par exemple, si l'on souhaite effectuer deux analyses intermédiaires après avoir observé 1/3 et 2/3 des événements requis pour l'analyse finale, les seuils de signification de ces analyses seront égaux à 0,0006 et 0,015, respectivement. L'analyse finale sera effectuée au seuil de 0,047 (au lieu de 0,05), et sera donc quelque peu pénalisée par les analyses intermédiaires (en effet, lors de l'analyse finale, une valeur de P égale à 0,048 serait considérée comme non significative, alors qu'elle est inférieure à 0,05).

---

### Les nouveaux enjeux

Les plans expérimentaux décrits ci-dessus forment aujourd'hui encore la base de la recherche clinique en cancérologie; les principes statistiques fondamentaux qui les sous-tendent resteront sans aucun doute utiles à l'avenir (contrôle des biais par randomisation, contrôle de la variabilité par la taille de l'échantillon, etc.).

Cependant de nouveaux enjeux vont nécessiter une évolution des plans classiques : l'avènement de traitements « ciblés » dont l'efficacité peut varier de manière spectaculaire en fonction des caractéristiques biologiques de la tumeur [39], la nécessité d'accélérer le développement clinique de molécules efficaces et, à l'inverse, d'abandonner précocement le développement de molécules insuffisamment prometteuses. Citons, parmi les avancées récentes, l'avènement de plans expérimentaux dits « adaptatifs », c'est-à-dire dont les caractéristiques essentielles peuvent être modifiées en cours d'étude. Il est désormais possible d'ajuster la taille de l'essai, le nombre de bras randomisés, les critères d'inclusion, voire même le critère de jugement de l'essai, tout en gardant le contrôle des risques d'erreur de type I et II [40]. Citons encore la recherche de biomarqueurs (tumoraux, sanguins, ou provenant de techniques d'imagerie) dont l'utilité en recherche clinique reste à démontrer [41], en particulier s'il s'agit de les valider comme critères de substitution de critères cliniques [42]. Le développement des molécules anti-angiogéniques fournit un exemple intéressant dans la mesure où ces molécules ont fait la preuve leurs bénéfices dans des essais cliniques classiques en dépit d'une pléthore de biomarqueurs censés refléter leurs effets au plan biologique [43]. Cet exemple négatif ne diminue en rien l'intérêt de biomarqueurs plus fiables et plus utiles à l'avenir. Afin de favoriser et d'optimiser cette recherche, il est de plus en plus courant d'adjoindre au protocole des essais cliniques de phase III un volet de recherche translationnelle destinée à favoriser la collecte d'échantillons biologiques (sang, tissus sains et tumoraux) archivés en vue d'analyses ultérieures, soit pour interpréter les résultats de l'essai lui-même, soit pour les regrouper avec d'autres séries pour atteindre des effectifs de plus grande taille [44].

## Références

1. Piantadosi S (2005) *Clinical trials. A methodologic perspective* (2nd ed.). John Wiley, New York
2. Peto R, Pike M, Armitage P *et al.* (1976) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 34: 585-612
3. Williams CJ (ed.) (1992) *Introducing new treatments for cancer. Practical, ethical and legal problems.* John Wiley, Chichester
4. Buyse M (1995) *Clinical trial methodology.* In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U (eds) *Oxford Textbook of Oncology.* Oxford University Press, Oxford, p 2377-95
5. Green S, Benedetti J, Crowley J (1997) *Clinical trials in oncology.* Chapman & Hall, New York
6. Buyse M (2003) Cornerstones of a well-designed phase III trial. *Eur J Cancer* 39(Suppl 1): S67-S75
7. Matthews DE, Farewell VT (1988) *Using and understanding medical statistics.* Karger, New York
8. Eisenhauer E, Twelves C, Buyse M (2006) *Phase I Clinical Trials in Cancer.* Oxford University Press, Oxford
9. Decoster G, Stein G, Holdener EE (1990) Responses and toxic deaths in phase I clinical trials. *Annals of Oncology* 1: 175-81

10. Ratain MJ, Mick R, Schilsky RL, Siegler M (1993) Statistical and ethical issues in the design and conduct of phase I and II clinical trials of new anti-cancer agents. *J Natl Cancer Inst* 85: 1637-43
11. Storer B, DeMets D (1987) Current phase I/II designs: are they adequate? *J Clin Research and Drug Dev* 1: 121-30
12. O'Quigley J, Pepe M, Fisher L (1990) Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics* 46: 33-48
13. James K, Eisenhauer E, Christian M *et al.* (1999) Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 91: 523-8
14. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA *et al.* (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-16
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J *et al.* (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer* 45: 228-47
16. Gehan EA (1961) The determination of the number of patients required in a preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chron Dis* 13: 346-53
17. Marsoni S, Hoth D, Simon R *et al.* (1987) Clinical drug development: an analysis of phase II trials, 1970-1985. *Cancer Treat Rep* 71: 71-80
18. Fleming TR (1982) One-sample multiple testing procedures for phase II clinical trials. *Biometrics* 38: 143-51
19. Simon R (1989) Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Controlled Clin Trials* 10: 1-10
20. Piedbois P, Buyse M, Pignon JP (1997) Critical issues in colorectal cancer randomized trials and meta-analyses. In: *Management of Colorectal Cancer* (H Bleiberg, P Rougier, HJ Wilke, Eds.): 375-386, Martin Dunitz Publishers, London
21. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS (1985) Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 69: 1375-81
22. Buyse M (2000) Randomized designs in early trials of new cancer treatments – an overview. *Drug Inf J* 34: 387-96
23. Buyse M (1991) Randomized clinical trials in surgical oncology. *Eur J of Surg Oncol* 17: 421-8
24. Buyse M (2005) Multicenter trials. In: *Everitt B, Palmer C (eds.) Encyclopaedic Companion to Medical Statistics*. Arnold Publishers Ltd, London
25. Armitage P (1982) The role of randomization in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1: 345-52
26. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr, Kuelbler RR (1978) The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 299: 690-4
27. Machin D, Campbell MJ (1997) *Statistical tables for the design of clinical trials*. Blackwell Scientific Publications, Oxford
28. Freedman LS (1982) Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Statist in Med* 1:121-9

29. Yusuf S, Collins R, Peto R (1984) Why do we need some large, simple randomized trials? *Statist in Med* 3: 409-20
30. Freedman LS (1989) The size of clinical trials in cancer research - what are the current needs? *Br J Cancer* 59: 396-400
31. Kalish LA, Begg CB (1985) Treatment allocation methods in clinical trials: a review. *Statist in Med* 4: 129-44
32. Buyse M (1989) Potential and pitfalls of randomized clinical trials in cancer research. *Cancer Surveys* 8: 91-105
33. Pocock SJ, Simon R (1975) Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 31: 103-15
34. Freedman LS, White SJ (1976) On the use of Pocock and Simon's method for balancing treatment numbers over prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 32: 691-4
35. Byar DP, Piantadosi S (1985) Factorial designs for randomized clinical trials. *Cancer Treatment Reports* 69: 1055-63
36. Jennison C, Turnbull BW (2000) *Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton
37. O'Brien PC, Fleming TR (1979) A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35: 549-56
38. Geller NL, Pocock SJ (1987) Interim analyses in randomized clinical trials: ramifications and guidelines for practitioners. *Biometrics* 43: 213-23
39. Loi S, Buyse M, Sotiriou C, Cardoso F (2004) Challenges in breast cancer trial design in the post-genomic era. *Current Opinion Oncol* 16: 536-41
40. Bretz F, Koenig F, Brannath W *et al.* (2009) Adaptive designs for confirmatory clinical trials. *Statist Med* 28: 1181-217
41. Buyse M (2007) Towards the validation of statistically reliable biomarkers. *Eur J Cancer* 41(Suppl 1)
42. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (eds) (2005) *The Evaluation of Surrogate Endpoints*. Springer, New York
43. Sessa C, Guibal A, Del Conte G *et al.* (2007) Biomarkers of angiogenesis for the development of antiangiogenic therapies in oncology: tools or decorations? *Nature Clin Practice Oncol* 5: 378-91
44. Buyse M (2006) Banques de tumeurs et recherche clinique – les nouveaux enjeux. *Bull Cancer* 93: S237-S240

# Annexes



# Annexe I

## Tableaux des cytostatiques

M.C. Pailler

| <b>Agents alkylants et sels de platine</b> |                                                    |                                                                            |                                                                                                                                |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Agents cytotoxiques</b>                 | <b>Mode d'action</b>                               | <b>Principales indications</b>                                             | <b>Effets secondaires</b>                                                                                                      |
| <b>Dérivés du platine</b>                  |                                                    |                                                                            |                                                                                                                                |
| Cisplatine                                 | Formation sur l'ADN d'adduits inter ou intra brins | La plupart des tumeurs solides                                             | Néphrotoxicité<br>Neurotoxicité périphérique<br>Ototoxicité<br>Nausées/vomissements<br>Anémie arégénérative                    |
| Carboplatine                               | Similaire au cisplatine                            | Idem                                                                       | Thrombopénie, leucopénie                                                                                                       |
| Oxaliplatine                               | Similaire au cisplatine                            | T coliques                                                                 | Neurotoxicité périphérique immédiate                                                                                           |
| <b>Alkylants</b>                           |                                                    |                                                                            |                                                                                                                                |
| <b>Moutardes</b>                           |                                                    |                                                                            |                                                                                                                                |
| Melphalan                                  | Agent alkylant bifonctionnel                       | Myélome multiple<br>T ovaire<br>Sarcome<br>Lymphome<br>T sein              | Myélosuppression, mucite, SIADH, maladie veino-occlusive, toxicité pulmonaire<br>LA induite                                    |
| Chlorambucil                               | Idem                                               | LLC, maladie de Waldenstrom<br>Lymphomes                                   | Azoospermie<br>Myélosuppression<br>Aménorrhée<br>Fibrose pulmonaire<br>LA induite<br>Nausées/vomissements                      |
| Cyclophosphamide                           | Idem                                               | LA, lymphome, sarcome<br>T sein, ovaire<br>pulmonaire,<br>myélome multiple | Cystite hémorragique, myélosuppression, nausées/vomissements, alopecie, infertilité, fibrose pulmonaire, LA induite            |
| Ifosfamide                                 | Idem                                               | T germinale, sarcome, lymphomes<br>T bronchiques, ovaire<br>ORL            | Toxicité neurologique centrale, urinaire (cystite hémorragique), alopecie, cardiotoxicité à fortes doses<br>Myélosuppression   |
| <b>Nitrosourées</b>                        |                                                    |                                                                            |                                                                                                                                |
| Carmustine                                 | Idem                                               | Lymphomes<br>T cérébrales,<br>mélanomes,<br>myélomes                       | Myélosuppression, hépatotoxicité, toxicité pulmonaire (rares), nausées/vomissements, insuffisance rénale (rare), neurotoxicité |

|                                       |                                                                   |                                                                  |                                                                                        |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Lomustine                             | Idem                                                              | Mélanomes, T cérébrales, lymphomes                               | Myélosuppression, toxicité pulmonaire                                                  |
| Fotémustine                           | Idem                                                              | T gliales malignes<br>Mélanomes                                  | Thrombopénie                                                                           |
| Streptozocine                         | Faible activité alkylante                                         | T carcinoïdes,<br>T pancréas                                     | Hépatotoxicité<br>Toxicité rénale<br>Nausées/vomissements                              |
| <b>Tétrazines</b>                     |                                                                   |                                                                  |                                                                                        |
| Dacarbazine                           | Activation au niveau hépatique                                    | Mélanome, lymphome                                               | Photosensibilisation, myélosuppression, vomissements                                   |
| Témzolomide                           |                                                                   | T gliales malignes<br>Mélanomes                                  | Myélosuppression                                                                       |
| <b>Aziridines</b>                     |                                                                   |                                                                  |                                                                                        |
| Thiotépa                              | Formation d'adduits d'ADN                                         | T sein<br>T ovaire<br>T vessie                                   | Myélosuppression<br>Hyperpigmentation<br>Nausées                                       |
| Mitomycine C                          | Agent mono- ou bifonctionnel                                      | T sein<br>T estomac<br>T vessie                                  | Myélosuppression, syndrome urémique et hémolytique, toxicité pulmonaire, nausées       |
| <b>Autres agents alkylants</b>        |                                                                   |                                                                  |                                                                                        |
| Procarbazine                          | Activation hépatique                                              | Lymphome, gliome, mélanome                                       | Infertilité, myélosuppression, neurotoxicité                                           |
| <b>Antimétaboliques</b>               |                                                                   |                                                                  |                                                                                        |
| <b>Analogues de l'acide folique</b>   |                                                                   |                                                                  |                                                                                        |
| Méthotrexate                          | Inhibition de la DHFR                                             | Ostéosarcome, T sein, tête et cou, ovaire, poumon, LA, lymphomes | Mucite<br>Toxicité hématologique, hépatique<br>Insuffisance rénale aiguë<br>Diarrhée   |
| Raltitrexed                           | Inhibition de l'activité de la thymidilate syntase                | T colique                                                        | Diarrhée<br>Myélosuppression                                                           |
| Pemetrexed                            | Inhibition de l'activité de la thymidilate synthétase (TS)        | CBNPC localement avancé, stade IV<br>Mésothéliome pleural malin  | Diarrhée, mucite<br>Toxicité hématologique<br>Réactions cutanées                       |
| <b>Analogues des bases pyrimiques</b> |                                                                   |                                                                  |                                                                                        |
| 5-fluorouracil                        | Inhibition de l'activité de la thymidilate syntase                | T tête et cou, sein, T digestives<br>ataxie (à fortes doses)     | Syndrome mains pieds<br>Diarrhées<br>Toxicité cardiaque                                |
| Capécitabine                          | Idem                                                              | T tête et cou, sein<br>T digestives                              | Syndrome mains pieds<br>Diarrhée<br>Toxicité cardiovasculaire                          |
| Cytosine arabinoside                  | Inhibition de l'ADN I polymérase                                  | LA, lymphomes                                                    | Myélosuppression, conjonctivite, nausées                                               |
| Gemcitabine                           | Inhibition de la synthèse de l'ADN et des processus de réparation | T pancréas<br>T poumon<br>T vessie                               | Toxicité hématologique et hépatique, asthénie, S pseudo-grippal<br>Toxicité pulmonaire |

|                                                  |                                                                                 |                                                                                         |                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analogues des purines</b>                     |                                                                                 |                                                                                         |                                                                                                                              |
| 6 Mercaptopurine                                 | Inhibition de la synthèse de l'ADN en bloquant la synthèse de purine            | LLC<br>LA<br>LMC                                                                        | Toxicité hématologique, digestive, mucite, ictère rétionnel                                                                  |
| 6 Thioguanine                                    | Similaire au 6 mercaptopurine                                                   | LA                                                                                      | Similaire au 6 mercaptopurine                                                                                                |
| Hydroxyurée                                      | Inhibition de la ribonucléotide reductase                                       | LMC<br>Nausées                                                                          | Myélosuppression                                                                                                             |
| Fludarabine                                      | Idem                                                                            | LLC                                                                                     | Myélosuppression                                                                                                             |
| Pentostatine                                     | Blocage de l'adénosine deaminase                                                | Leucémie à tricholeucocytes                                                             | Myélosuppression<br>Allergie                                                                                                 |
| <b>Inhibiteurs des DNA topoisomérases</b>        |                                                                                 |                                                                                         |                                                                                                                              |
| <b><i>Inhibiteurs de la topoisomérase I</i></b>  |                                                                                 |                                                                                         |                                                                                                                              |
| Irinotécan                                       | Perturbation de la réplication de l'ADN                                         | T colorectale                                                                           | Toxicité hématologique, digestive (diarrhée)<br>Syndrome cholinergique                                                       |
| Topotécan                                        | Idem                                                                            | T ovaire                                                                                | Toxicité hématologique<br>Alopécie - Diarrhée                                                                                |
| <b><i>Inhibiteurs de la topoisomérase II</i></b> |                                                                                 |                                                                                         |                                                                                                                              |
| Etoposide                                        | Inhibition de la synthèse de l'ADN                                              | CBNPC, CPC, lymphomes, leucémies, T germinales                                          | Toxicité hématologique<br>Mucite<br>Alopécie                                                                                 |
| Teniposide                                       | Idem                                                                            | Lymphomes<br>T cérébrales<br>T vessie                                                   | Toxicité hématologie<br>Hypersensibilité<br>Alopécie                                                                         |
| <b>Anthracyclines</b>                            |                                                                                 |                                                                                         |                                                                                                                              |
| Doxorubicine                                     | Inhibition de la synthèse de l'ADN et de l'ARN en s'intercalant entre les bases | T sein, ovaire sarcomes<br>Lymphomes, LA<br>T vessie, T poumon, estomac                 | Toxicité cardiaque, alopecie digestive, hématologique, mucite cutanée (extravasation)                                        |
| Épirubicine                                      | Similaire à la doxorubicine                                                     | T du sein, T ovaire<br>T digestives, CPC<br>Lymphomes                                   | Myélosuppression, mucite, toxicité cardiaque, nausées/vomissements, alopecie                                                 |
| Doxorubicine liposomale pégylée                  | Similaire à la doxorubicine                                                     | T sein, ovaire<br>Trompe, T péritonéale primitive, lymphome multiple, sarcome de Kaposi | Réaction allergique/anaphylactique<br>Erythrodysesthésie palmo-plantaire<br>Stomatite, toxicité hématologique                |
| Doxorubicine lysosomale non pégylée              | Similaire à la doxorubicine                                                     | T sein métastatique                                                                     | Toxicité hématologique<br>Nausée, vomissements<br>Stomatite. Diarrhées.<br>Alopécie<br>Réactions aiguës lors de la perfusion |
| Daunorubicine                                    | Similaire à la doxorubicine                                                     | Sarcome                                                                                 | Toxicité cardiaque, mucite, nausées/vomissements                                                                             |
| Idarubicine                                      | Similaire à la doxorubicine                                                     | LA                                                                                      | Toxicité hématologique, digestive, alopecie                                                                                  |

|                                |                                                                     |                                                                      |                                                                                                                                        |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mitoxantrone</b>            | Inhibition de la synthèse de l'ADN en inhibant la topo isomérase II | LA, lymphome<br>T sein                                               | Toxicité cardiaque, mucite, myélosuppression, alopecie                                                                                 |
| <b>Agents antimicrotubules</b> |                                                                     |                                                                      |                                                                                                                                        |
| <b>Taxanes</b>                 |                                                                     |                                                                      |                                                                                                                                        |
| Paclitaxel                     | Inhibition de la dépolymérisation des microtubules                  | T du sein, CBNPC,<br>T ovaire                                        | Neutropénie, toxicité neurologique périphérique, réaction d'hypersensibilité<br>Alopécie                                               |
| Docetaxel                      | Idem                                                                | T sein, poumon                                                       | Neutropénie, syndrome de rétention liquidienne, toxicité cutanée, alopecie                                                             |
| Nab-Paclitaxel                 | Similaire au paclitaxel                                             | T sein métastatique                                                  | Toxicité hématologique<br>Nausées, vomissements, diarrhée<br>Oculaire<br>Neurologique<br>périphériques                                 |
| <b>Vinca alkaloides</b>        |                                                                     |                                                                      |                                                                                                                                        |
| Vincristine                    | Inhibition de la polymérisation de la tubuline                      | Leucémies, lymphomes, tumeurs pédiatriques, cancers du sein          | Toxicité digestive (constipation, iléus paralytique), neurologique périphérique, veinite, alopecie, nécrose tissulaire (extravasation) |
| Vinblastine                    | Idem                                                                | T bronchiques, sein, vessie, ovaire, lymphomes                       | Idem +<br>Toxicité hématologique                                                                                                       |
| Vindésine                      | Idem                                                                | T sein, poumons, VADS                                                | Idem                                                                                                                                   |
| Vinorelbine                    | Idem                                                                | CBNPC, T sein avancée                                                | Idem                                                                                                                                   |
| <b>Catégorie à part</b>        |                                                                     |                                                                      |                                                                                                                                        |
| Trabectine                     | Inhibition des voies de réparation de l'ADN                         | Sarcomes des tissus mous métastatiques, T ovaire avancé/métastatique | Toxicité hématologique et hépatique<br>rhabdomyolyse, élévation des CPK, réaction au site d'injection, nausées, vomissements           |

# Annexe II

## Échelle de toxicité OMS

### Effets toxiques et subaigus (cotation OMS) (N1 = valeurs normales du laboratoire)

|                                          | Grade 0                  | Grade 1                                          | Grade 2                                                   | Grade 3                                                        | Grade 4                              |
|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Hématologie</b>                       |                          |                                                  |                                                           |                                                                |                                      |
| Hémoglobine                              | >11 g/dl                 | 9,5-10,9 g/dl                                    | 8-9,4 g/dl                                                | 6,5-7,9 g/dl                                                   | < 6,5 g/dl                           |
| Leucocytes                               | >4000/mm <sup>3</sup>    | 3000-3900/mm <sup>3</sup>                        | 2000/2900/mm <sup>3</sup>                                 | 1000-1900/mm <sup>3</sup>                                      | 1000/mm <sup>3</sup>                 |
| Poly. Neutrophiles                       | >2000/mm <sup>3</sup>    | 1500-1900/mm <sup>3</sup>                        | 1000-1400/mm <sup>3</sup>                                 | 500-900/mm <sup>3</sup>                                        | <500/mm <sup>3</sup>                 |
| Plaquettes                               | >100 000/mm <sup>3</sup> | 75-99 000/mm <sup>3</sup>                        | 50-74 000/mm <sup>3</sup>                                 | 24-49 000/mm <sup>3</sup>                                      | <25 000/mm <sup>3</sup>              |
| Hémorragie                               | Absence                  | Pétéchies                                        | Modérée                                                   | Moyenne                                                        | Importante                           |
| <b>Gastro-intestinale</b>                |                          |                                                  |                                                           |                                                                |                                      |
| Muqueuse buccale                         | Normal                   | Douleurs<br>Ulcères                              | Erythèmes,<br>ulcères,<br>alimentation<br>solide possible | Ulcérations,<br>alimentation<br>liquide<br>seulement           | Alimentation<br>impossible           |
| Nausées vomissements                     | Absence                  | Nausées                                          | Vomissements<br>transitoires                              | Imposant un<br>traitement                                      | Vomissements<br>incoercibles         |
| Diarrhée                                 | Absence                  | Transitoire <2<br>jours                          | Tolérable mais ><br>2 jours                               | Nécessitant un<br>traitement                                   | Hémorragique<br>déshydratation       |
| <b>Hépatique</b>                         |                          |                                                  |                                                           |                                                                |                                      |
| Bilirubine                               | <1,25 N1                 | 1,26-2,5 Nl                                      | 2,6-5 Nl                                                  | 5,1-10 Nl                                                      | >10 Nl                               |
| Transaminases                            | <1,25 N1                 | 1,26-2,5 Nl                                      | 2,6-5 Nl                                                  | 5,1-10 Nl                                                      | >10 Nl                               |
| Phosphat. alcal                          | <1,25 N1                 | 1,26-2,5 Nl                                      | 2,6-5 Nl                                                  | 5,1-10 Nl                                                      | >10 Nl                               |
| <b>Rénale</b>                            |                          |                                                  |                                                           |                                                                |                                      |
| Urée, créatinine                         | <1,25 Nl                 | 1,26-2,5 Nl                                      | 2,6-5 Nl                                                  | 5,1-10 Nl                                                      | >10 Nl                               |
| Protéinurie                              | Absence                  | 1+<br><3 g/l                                     | 2-3+<br>3-10 g/l                                          | 4+<br>>10 g/l                                                  | Syndrome<br>néphrotique              |
| Hématurie                                | Absence                  | Microscopique                                    | Macroscopique                                             | +caillots                                                      | Anurie                               |
| <b>Pulmonaire</b><br>(dyspnée)           | Absence                  | Minime                                           | D'effort                                                  | De repos                                                       | Alitement<br>complet                 |
| <b>Fièvre toxique</b>                    | Absence                  | <38°C                                            | 38-40°C                                                   | >40°C                                                          | +hypo TA                             |
| <b>Réaction allergique</b>               | Absence                  | Œdème                                            | Bronchospasme                                             | Bronchospasme<br>+réanimation                                  | Choc<br>anaphylactique               |
| <b>Cutanée</b>                           | Absence                  | Erythème                                         | Desquamation<br>vésicule prurit                           | Desquamation<br>suintement<br>ulcération                       | Dermatite<br>exfoliative,<br>nécrose |
| <b>Alopécie</b>                          | Absence                  | Minime                                           | Modérée par<br>plaques                                    | Complète<br>majeure                                            | Complète<br>irréversible             |
| <b>Infectieuse</b>                       | Absence                  | Mineure                                          | Modérée                                                   | Majeure                                                        | Choc infectieux                      |
| <b>Neurologique</b>                      |                          |                                                  |                                                           |                                                                |                                      |
| Etat de conscience                       | Vigile                   | Assoupissement                                   | Somnolence<br><50 % h éveil                               | Somnolence<br>>50 % h éveil                                    | Coma                                 |
| Périphérique                             | Absence                  | Paresthésies<br>et/ou diminution<br>des réflexes | Paresthésies<br>sévères et/ou<br>faiblesse<br>modérée     | Paresthésies<br>intolérables<br>ou diminution++<br>de la force | Paralyse                             |
| <b>Constipation sauf<br/>morphinique</b> | Absence                  | Légère                                           | Modérée                                                   | Météorisme<br>abdominal                                        | Syndrome<br>occlusif                 |
| <b>Douleur due<br/>au traitement</b>     | Absence                  | Légère                                           | Modérée                                                   | Sévère                                                         | Intolérable                          |
| <b>Cardiaque</b>                         | Absence                  | Ne nécessitant<br>pas l'arrêt du<br>traitement   | Nécessitant<br>l'arrêt du<br>traitement                   |                                                                |                                      |



# Annexe III

## Les effets tardifs de la radiothérapie sur les tissus sains : le système d'évaluation SOMA

|                                                   | Grade 1                                                              | Grade 2                                                                                             | Grade 3                                                               | Grade 4                                                                                    |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective</b> : signes subjectifs             |                                                                      |                                                                                                     |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Céphalées</b>                                  | Occasionnelles, minimes                                              | Intermittentes, tolérables                                                                          | Tenaces, intenses                                                     | Rebelles, intolérables                                                                     |
| <b>Somnolence</b>                                 | Occasionnelle, compatible avec le travail                            | Intermittente, gênant le travail ou une activité normale                                            | Tenace, assistance nécessaire pour les soins personnels               | Rebelle, empêchant toute activité, coma                                                    |
| <b>Déficit intellectuel</b>                       | Perte minimale de la capacité de raisonner et de juger               | Perte modérée de la capacité de raisonner et de juger                                               | Incapacité à effectuer des tâches simples                             | Perte totale de la capacité de raisonner et de juger                                       |
| <b>Aptitudes fonctionnelles</b>                   | Gêne minimale lors de la réalisation de tâches complexes             | Incapacité à effectuer des tâches complexes                                                         | Incapacité à effectuer des tâches simples                             | Incapacité à assumer les soins courants sans assistance, coma                              |
| <b>Mémoire</b>                                    | Oubli partiel des faits récents, difficultés d'apprentissage         | Oubli partiel des faits anciens, oubli total des faits récents                                      | Oubli total des faits anciens et récents                              | Désorientation temporo-spatiale complète                                                   |
| <b>Objective</b> : signes objectifs               |                                                                      |                                                                                                     |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Déficit neurologique</b>                       | Signes neurologiques discrets, compatibles avec une activité normale | Signes neurologiques francs, gênant une activité normale                                            | Signes neurologiques gênant la réalisation des activités quotidiennes | Signes neurologiques imposant des soins continus, coma                                     |
| <b>Fonctions supérieures</b>                      | Perte minimale de mémoire, de raisonnement ou de jugement            | Perte modérée de mémoire, de raisonnement ou de jugement                                            | Déficit intellectuel majeur                                           | Amnésie totale ou incapacité de raisonnement                                               |
| <b>Troubles de l'humeur et de la personnalité</b> | Occasionnels, minimes                                                | Intermittents, minimes                                                                              | Tenaces, minimes                                                      | Majeurs                                                                                    |
| <b>Crises comitiales</b>                          | Partielles, sans trouble de conscience                               | Partielles, avec trouble de conscience                                                              | Généralisées                                                          | État de mal                                                                                |
| <b>Management</b> : traitement                    |                                                                      |                                                                                                     |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Céphalées, somnolence</b>                      | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques                  | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques, prise intermittente de corticoïdes à faibles doses | Prise intermittente de fortes doses de corticoïdes                    | Administration parentérale de fortes doses de corticoïdes ou de mannitol, chirurgie        |
| <b>Crises comitiales</b>                          | Adaptation du mode de vie                                            | Traitement oral intermittent                                                                        | Traitement oral permanent                                             | Traitement anticonvulsivant intraveineux                                                   |
| <b>Fonctions supérieures, mémoire</b>             | Adaptation du mode de vie                                            | Assistance psychosociale et éducative                                                               | Ergothérapie et kinésithérapie                                        | Mise sous tutelle                                                                          |
| <b>Analytic</b> : explorations complémentaires    |                                                                      |                                                                                                     |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Tests neuropsychologiques</b>                  | Diminution minimale du QI*, de la mémoire ou de l'attention          | Diminution du QI* de 10 à 19 points                                                                 | Diminution du QI* de 20 à 29 points                                   | Diminution du QI* de plus de 30 points                                                     |
| <b>IRM</b>                                        | Altérations localisées, calcifications cérébrales                    | Altérations de la substance blanche touchant au moins un lobe cérébral, nécrose limitée             | Nécrose localisée avec effet de masse                                 | Altérations étendues de la substance blanche, effet de masse imposant un geste chirurgical |
| <b>TDM</b>                                        | Évaluation de l'œdème, de l'atrophie                                 | Évaluation de l'œdème, de l'atrophie                                                                |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Spectroscopie par résonance magnétique</b>     | Évaluation des spectres chimiques                                    | Évaluation des spectres chimiques                                                                   |                                                                       |                                                                                            |
| <b>TEP**</b>                                      | Évaluation de l'activité métabolique cérébrale                       | Évaluation de l'activité métabolique cérébrale                                                      |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Explorations fonctionnelles</b>                | Évaluation des fonctions supérieures                                 | Évaluation des fonctions supérieures                                                                |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Sérum</b>                                      | Dosage des protéines myéliniques                                     | Dosage des protéines myéliniques                                                                    |                                                                       |                                                                                            |
| <b>Liquide céphalo-rachidien</b>                  | Dosage des protéines totales et myéliniques                          | Dosage des protéines totales et myéliniques                                                         |                                                                       |                                                                                            |

\* QI : quotient intellectuel ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie ; \*\* TEP : tomographie par émission de positons.

**Échelle SOMA-LENT. AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE CHEZ L'HOMME**

|                                                | Grade 1                                                                                   | Grade 2                         | Grade 3   | Grade 4            |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                                                           |                                 |           |                    |
| Perte de libido                                | Occasionnelle                                                                             | Intermittente                   | Fréquente | Totale             |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                                                           |                                 |           |                    |
| Érection                                       |                                                                                           |                                 |           |                    |
| Perte de libido                                | Occasionnelle                                                                             | Intermittente                   | Fréquente | Impuissance Totale |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                                                           |                                 |           |                    |
| Libido                                         |                                                                                           | Traitement hormonal substitutif |           |                    |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                                                           |                                 |           |                    |
| Sécrétion de FSH/LH                            | Normale ou légèrement diminuée                                                            | Diminuée                        |           |                    |
| Testostéronémie                                | Normale ou légèrement diminuée                                                            | Diminuée                        |           |                    |
| Tests de stimulation de FSH/LH                 | Évaluation de la réponse testiculaire et de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire |                                 |           |                    |

FSH/LH : hormone folliculo-stimulante/hormone lutéinisante.

## MOELLE ÉPINIÈRE

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                                          | Grade 1                                                                                            | Grade 2                                                                                             | Grade 3                                                                               | Grade 4                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective</b> : signes subjectifs                                    |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| Parésithésies (picotements, douleurs fulgurantes, syndrome de Lhermitte) | Occasionnelles, minimales                                                                          | Intermittentes, tolérables                                                                          | Tenaces, intenses                                                                     | Rebelles, intolérables                                                       |
| Diminution de la sensibilité                                             | Modifications minimales                                                                            | Déficit sensitif léger, gêne dans le travail                                                        | Déficit sensitif partiel, unilatéral, assistance nécessaire pour les soins personnels | Perte totale de sensibilité, danger d'autoblessure                           |
| Diminution de la motricité                                               | Modifications minimales de la force motrice                                                        | Déficit moteur léger, gêne dans le travail                                                          | Déficit moteur sévère, assistance pour les soins personnels                           | Paralyse                                                                     |
| Contrôle sphinctérien                                                    | Incontinence occasionnelle                                                                         | Incontinence intermittente                                                                          | Incontinence très fréquente                                                           | Incontinence totale et permanente                                            |
| <b>Objective</b> : signes objectifs                                      |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| Évaluation neurologique                                                  | Diminution minimale de la sensibilité ou déficit moteur unilatéral, sans conséquence fonctionnelle | Diminution franche de la sensibilité ou déficit moteur unilatéral, avec conséquence fonctionnelle   | Syndrome de Brown-Sequard complet, incontinence sphinctérienne                        | Section complète, assistance continue                                        |
| <b>Management</b> : traitement                                           |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| Douleurs                                                                 | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques                                                | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques, prise intermittente de corticoïdes à faibles doses | Prise intermittente de corticoïdes à fortes doses                                     | Corticothérapie permanente à fortes doses                                    |
| Fonction neurologique                                                    | Nécessité d'adaptations mineures pour continuer à travailler                                       | Kinésithérapie régulière                                                                            | Kinésithérapie intensive et surveillance régulière                                    | Nursing intensif et/ou soutien des fonctions vitales                         |
| Incontinence                                                             | Utilisation occasionnelle de garnitures hygiéniques                                                | Utilisation intermittente de garnitures hygiéniques                                                 | Utilisation régulière de garnitures hygiéniques ou auto sondage                       | Utilisation permanente de garnitures hygiéniques ou sonde urinaire à demeure |
| <b>Analytic</b> : explorations complémentaires                           |                                                                                                    |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| IRM                                                                      | Géométrie                                                                                          | Démyélinisation localisée                                                                           | Démyélinisation étendue                                                               | Nécrose                                                                      |
| TDM                                                                      | Évaluation de l'œdème et de l'atrophie                                                             |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| Spectroscopie par résonance magnétique                                   | Évaluation des spectres chimiques                                                                  |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| TEP *                                                                    | Évaluation de l'activité métabolique                                                               |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| Sérum                                                                    | Dosage des protéines myéliniques                                                                   |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |
| Liquide céphalo-rachidien                                                | Dosage des protéines totales et myéliniques                                                        |                                                                                                     |                                                                                       |                                                                              |

IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodynamométrie ; \* TEP : tomographie par émission de positons.

**AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE CHEZ LA FEMME**

Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1        | Grade 2                                                                 | Grade 3                                                                  | Grade 4                |
|------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Subjective :</b> signes subjectifs          |                |                                                                         |                                                                          |                        |
| Bouffées de chaleur                            | Occasionnelles | Intermittentes                                                          | Tenaces                                                                  |                        |
| Douleurs menstruelles                          | Occasionnelles | Intermittentes                                                          | Tenaces                                                                  |                        |
| Menstruation                                   |                | Oligoménorrhée                                                          | Aménorrhée                                                               |                        |
| Absence de libido                              | Occasionnelle  | Intermittente                                                           | Tenace                                                                   |                        |
| <b>Objective :</b> signes objectifs            |                |                                                                         |                                                                          |                        |
| Ovulation                                      |                |                                                                         | Anovulation                                                              | Stérilité              |
| Fertilité                                      |                |                                                                         |                                                                          | Fracture               |
| Ostéoporose                                    |                |                                                                         | Signes radiologiques                                                     |                        |
| <b>Management :</b> traitement                 |                |                                                                         |                                                                          |                        |
| Bouffées de chaleur et douleurs menstruelles   |                | Traitement hormonal substitutif                                         |                                                                          |                        |
| Menstruation                                   |                | Traitement hormonal substitutif                                         |                                                                          |                        |
| Ostéoporose                                    |                | Traitement hormonal substitutif et supplémentation calcique             |                                                                          | Traitement de fracture |
| <b>Analytic :</b> explorations complémentaires |                |                                                                         |                                                                          |                        |
| FSH/LHcestradiol                               |                |                                                                         | Évaluation de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et gonadique |                        |
| Ostéodensitométrie                             |                | Évaluation de la densité osseuse                                        |                                                                          |                        |
| Test de stimulation FSH/LH                     |                | Évaluation de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire et gonadique |                                                                          |                        |

FSH/LH : hormone folliculo-stimulante/hormone lutéinisante.

## Échelle SOMA-LENT.

## FONCTIONS SURRÉNALIENNES

|                                                | Grade 1                                                                       | Grade 2                                                                                          | Grade 3                                                                                   | Grade 4                             |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Subjective</b> : signes subjectifs          |                                                                               |                                                                                                  |                                                                                           |                                     |
| Niveau d'activité                              | Asthénie occasionnelle                                                        | Asthénie et somnolence intermittentes                                                            | Somnolence fréquente, faiblesse                                                           | Paralyisie, coma                    |
| Appétit                                        | Anorexie occasionnelle                                                        | Anorexie, nausées                                                                                | Vomissements tenaces                                                                      | Vomissements rebelles               |
| Pigmentation cutanée                           | Pigmentation limitée aux cicatrices                                           | Pigmentation des muqueuses et des plus palmaires                                                 | Pigmentation cutanée diffuse                                                              |                                     |
| <b>Objective</b> : signes objectifs            |                                                                               |                                                                                                  |                                                                                           |                                     |
| Force musculaire                               |                                                                               | Baisse de moins de 20 % de la maxima                                                             | Faiblesse musculaire                                                                      | Paralyisie                          |
| Tension artérielle                             |                                                                               | Augmentation de l'appétence pour le sel et crampes musculaires intermittentes, céphalées légères | Baisse de 20 à 50 % de la maxima                                                          | Baisse de plus de 50 % de la maxima |
| Troubles métaboliques                          | Augmentation de l'appétence pour le sel et crampes musculaires occasionnelles |                                                                                                  | Augmentation de l'appétence pour le sel et crampes musculaires tenaces, vertiges, syncope | Crampes musculaires rebelles, coma  |
| Pigmentation cutanée                           | Pigmentation limitée aux cicatrices                                           | Pigmentation des muqueuses et des plus palmaires                                                 | Pigmentation cutanée diffuse                                                              |                                     |
| <b>Management</b> : traitement                 |                                                                               | Traitement hormonal substitutif                                                                  |                                                                                           |                                     |
| Insuffisance surrénalienne                     |                                                                               |                                                                                                  |                                                                                           |                                     |
| <b>Analytic</b> : explorations complémentaires |                                                                               |                                                                                                  |                                                                                           |                                     |
| Tests de stimulation                           |                                                                               | Évaluation de la réponse surrénalienne et de l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire       |                                                                                           |                                     |

**CEIL**

**Échelle SOMA-LENT.**

|                                         | Grade 1                                                                                                        | Grade 2                                                                  | Grade 3                                                                                                                                       | Grade 4                                                         |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>   |                                                                                                                |                                                                          |                                                                                                                                               |                                                                 |
| <b>Vision</b>                           | Confusion des couleurs                                                                                         | Vision floue, diminution modérée de la vision des couleurs               | Diminution sévère de la vision, réduction du champ visuel avec diminution de la vision centrale, capacité à accomplir les tâches journalières | Cécité, incapacité à accomplir les tâches journalières          |
| <b>Photophobie</b>                      | Sans altération de la vision                                                                                   | Avec altération modérée de la vision                                     | Avec altération majeure de la vision                                                                                                          |                                                                 |
| <b>Douleur/sécheresse</b>               | Occasionnelle, minime                                                                                          | Intermittente, tolérable                                                 | Tenace, intense                                                                                                                               | Rebelle, intolérable                                            |
| <b>Larmolement</b>                      | Occasionnel                                                                                                    | Intermittent                                                             | Tenace                                                                                                                                        |                                                                 |
| <b>Objective : signes objectifs</b>     |                                                                                                                |                                                                          |                                                                                                                                               |                                                                 |
| <b>Acuité visuelle après correction</b> | > 5/10                                                                                                         | 5/10 à 1/10                                                              | < 1/10, capable de compter les doigts à 1 m                                                                                                   | Incapable de compter les doigts à 1 m                           |
| <b>Comée</b>                            | Larmolement                                                                                                    | Kératite non infectieuse                                                 | Kératite infectieuse, ulcère cornéen                                                                                                          | Perforation, panophtalmie, tate cornéenne, perte de l'œil       |
| <b>Iris</b>                             | Rubéose                                                                                                        | Augmentation de la pression intra-oculaire                               | Glaucome, capacité de compter les doigts à 1 m                                                                                                | Glaucome, incapacité de compter les doigts à 1 m, cécité        |
| <b>Sclère</b>                           | Disparition de la vascularisation épisclérale                                                                  | Amincissement ≤ 50 %                                                     | Amincissement > 50 %                                                                                                                          | Perforation nécessitant une greffe sclérale ou périostée        |
| <b>Nerf optique</b>                     | Anomalie papillaire avec aspect normal du nerf optique                                                         | Pâleur ≤ 1/4 de la papille avec réduction asymptomatique du champ visuel | Pâleur > 1/4 de la papille ou scotome central                                                                                                 | Atrophie optique sévère, cécité                                 |
| <b>Cristallin</b>                       | Opacités asymétriques sans diminution de la vision                                                             | Altérations modérées avec diminution légère ou modérée de la vision      | Altérations modérées avec diminution sévère de la vision                                                                                      | Altérations sévères                                             |
| <b>Rétine</b>                           | Micro-anévrismes, exsudats, modifications vasculaires et altérations de l'épithélium n'atteignant pas la fovéa | Nodules cotonneux                                                        | Exsudation maculaire massive, décollement rétinien localisé                                                                                   | Hémorragie intravitréenne, décollement rétinien complet, cécité |
| <b>Os du massif facial</b>              | Asymétrie faciale sans conséquence esthétique                                                                  | Asymétrie faciale minimale                                               | Asymétrie faciale modérée                                                                                                                     | Asymétrie faciale sévère                                        |

## OEIL (suite)

### Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                                                                      | Grade 2                                                    | Grade 3                                                      | Grade 4                                        |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Management :</b> traitement                 |                                                                                                              |                                                            |                                                              |                                                |
| Sécrétions lacrymales et cornée                | Lubrification                                                                                                | Pansement occlusif, antibiotiques locaux                   | Antibiotiques locaux, cycloplégie                            | Grefte cornéenne, énucléation                  |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques                                                           | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques             | Prise régulière d'antalgiques morphiniques                   | Antalgiques morphiniques par voie parentérale  |
| Néovaisseaux                                   | Photocoagulation panrétinienne                                                                               | Traitement médical du glaucome                             | Traitement chirurgical du glaucome                           | Énucléation                                    |
| Cristallin                                     |                                                                                                              |                                                            | Chirurgie                                                    |                                                |
| Rétine                                         |                                                                                                              | Traitement médical du glaucome, photocoagulation localisée | Traitement chirurgical du glaucome, photocoagulation étendue | Traitement chirurgical du décollement rétinien |
| Os du massif facial                            |                                                                                                              |                                                            | Chirurgie esthétique                                         | Énucléation                                    |
| <b>Analytic :</b> explorations complémentaires |                                                                                                              |                                                            |                                                              |                                                |
| Lampe à fente                                  | Évaluation de la pression intraoculaire, des pupilles, de la mobilité oculaire, du fond d'œil et gonioscopie |                                                            |                                                              |                                                |
| Culture et coloration                          | Évaluation des infiltrats cornéens                                                                           |                                                            |                                                              |                                                |
| Échographie                                    | Examen du pôle postérieur                                                                                    |                                                            |                                                              |                                                |
| Angiographie à la fluorescéine                 | Évaluation de la néovascularisation rétinienne, de l'œdème et des exsudats maculaires                        |                                                            |                                                              |                                                |
| Vision des couleurs, champ visuel              | Évaluation des papilles et des nerfs optiques                                                                |                                                            |                                                              |                                                |
| IRM                                            | Explorations de l'œil et de ses annexes                                                                      |                                                            |                                                              |                                                |

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Échelle SOMA-LENT.

OREILLE

|                                                | Grade 1                                                                | Grade 2                                                     | Grade 3                                                     | Grade 4                                              |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                                        |                                                             |                                                             |                                                      |
| Douleurs                                       | Occasionnelles, minimales                                              | Intermittentes, tolérables                                  | Tenaces, intenses                                           | Rebelles, intolérables                               |
| Acouphènes                                     | Occasionnels                                                           | Intermittents                                               | Tenaces                                                     | Rebelles                                             |
| Audition                                       | Hypo-acousie mineure sans inconvénient pour les activités quotidiennes | Difficultés fréquentes lors de la conversation à voix haute | Difficultés fréquentes lors de la conversation à voix basse | Surdité totale                                       |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                                        |                                                             |                                                             |                                                      |
| Peau                                           | Desquamation sèche                                                     | Otite externe                                               | Ulcération superficielle                                    | Ulcération profonde, nécrose, ostéochondrite         |
| Audition                                       | Perte < 10 décibels dans une ou plusieurs fréquences                   | Perte de 10 à 15 décibels dans une ou plusieurs fréquences  | Perte de 15 à 20 décibels dans une ou plusieurs fréquences  | Perte > 20 décibels dans une ou plusieurs fréquences |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                                        |                                                             |                                                             |                                                      |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques                     | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques              | Prise régulière d'antalgiques morphiniques                  | Prise de morphiniques par voie parentérale           |
| Peau                                           | Topiques gras occasionnels                                             | Prises régulières de gouttes auriculaires, antibiotiques    | Drains auriculaires                                         | Chirurgie                                            |
| Perte d'audition                               |                                                                        |                                                             | Assistance auditive                                         |                                                      |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                                        |                                                             |                                                             |                                                      |
| Audiométrie                                    |  valuation de l'audition                                               |                                                             |                                                             |                                                      |

## MUQUEUSE OROPHARYNGÉE

Échelle SOMA-LENT.

|                                                   | Grade 1                                                                | Grade 2                                                                 | Grade 3                                                              | Grade 4                                                             |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>             |                                                                        |                                                                         |                                                                      |                                                                     |
| Douleur                                           | Occasionnelle, minime                                                  | Intermittente, tolérable                                                | Tenace, intense                                                      | Rebelle, insupportable                                              |
| Dysphagie                                         | Difficulté à déglutir les aliments solides                             | Difficulté à déglutir les aliments mixés                                | Alimentation liquide                                                 | Aphagie                                                             |
| Altération du goût                                | Occasionnelle, légère                                                  | Intermittente                                                           | Tenace                                                               |                                                                     |
| <b>Objective : signes objectifs</b>               |                                                                        |                                                                         |                                                                      |                                                                     |
| Aspect de la muqueuse                             | Atrophie en plaques ou télangiectasies $\leq 5\%$                      | Atrophie ou télangiectasies diffuses, ulcère superficiel                | Ulcère profond sans mise à nu de l'os ou du cartilage                | Ulcère profond avec mise à nu de l'os ou du cartilage $> 15\%$      |
| Perte de poids                                    |                                                                        | Entre 6 et 10 %                                                         | Entre 11 et 15 %                                                     |                                                                     |
| <b>Management : traitement</b>                    |                                                                        |                                                                         |                                                                      |                                                                     |
| Douleur                                           | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques                     | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques                          | Prise régulière d'antalgiques morphiniques                           | Chirurgie                                                           |
| Ulcère                                            | Lubrifiants et modification du régime alimentaire                      | Détersion                                                               | Antibiotiques ou anti-oxydants                                       | Chirurgie                                                           |
| Dysphagie                                         | Modifications minimales du régime alimentaire (suppression des acides) | Antalgiques non morphiniques                                            | Antalgiques morphiniques                                             | Sonde nasogastrique ou chirurgie                                    |
| Modification du goût                              |                                                                        | Modifications minimales du régime alimentaire (alimentation semi-mixée) | Modifications importantes du régime alimentaire (alimentation mixée) | Modifications majeures du régime alimentaire (alimentation liquide) |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b>    |                                                                        |                                                                         |                                                                      |                                                                     |
| Photographies en couleurs                         | Évaluation des modifications d'aspect                                  |                                                                         |                                                                      |                                                                     |
| Cytologie, histologie, imagerie                   | Éliminer une rechute tumorale                                          |                                                                         |                                                                      |                                                                     |
| Prélèvements ou traitement antifongique d'épreuve | Éliminer une candidose                                                 |                                                                         |                                                                      |                                                                     |

**Échelle SOMA-LENT.**

**GLANDES SALIVAIRES**

|                                                | Grade 1                            | Grade 2                                                                                | Grade 3                                                                                               | Grade 4                                                                                                         |
|------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                    |                                                                                        |                                                                                                       |                                                                                                                 |
| Sécheresse buccale                             | Occasionnelle                      | Partielle mais persistante                                                             | Majeure                                                                                               | Complète, invalidante                                                                                           |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                    |                                                                                        |                                                                                                       |                                                                                                                 |
| Salive                                         | Humidification normale             | Salive peu abondante                                                                   | Absence d'humidification, salive collante et visqueuse                                                | Absence d'humidification, enduit muqueux                                                                        |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                    |                                                                                        |                                                                                                       |                                                                                                                 |
| Xérostomie                                     |                                    | Usage occasionnel de salive artificielle, de sialogogues, ou de chewing-gum sans sucre | Usage fréquent de salive artificielle, de sialogogues, ou de confiseries ou de chewing-gum sans sucre | Usage permanent de salive artificielle ou d'eau, de sialogogues, ou de confiseries ou de chewing-gum sans sucre |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                    |                                                                                        |                                                                                                       |                                                                                                                 |
| Flux salivaire après stimulation               | 76 à 95 % du flux avant traitement | 51 à 75 % du flux avant traitement                                                     | 26 à 50 % du flux avant traitement                                                                    | 0 à 25 % du flux avant traitement                                                                               |

## Échelle SOMA-LENT.

## MANDIBULE

|                                                | Grade 1                                             | Grade 2                                         | Grade 3                                           | Grade 4                                  |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Subjective :</b> signes subjectifs          |                                                     |                                                 |                                                   |                                          |
| Douleur                                        | Occasionnelle, minime                               | Intermittente, tolérable                        | Tenace, intense                                   | Rebelle, intolérable                     |
| Mastication                                    |                                                     | Difficultés avec les aliments solides           | Difficultés avec les aliments mixés               |                                          |
| Port d'un appareil dentaire                    |                                                     | Instabilité de l'appareil dentaire              | Impossibilité de porter un appareil dentaire      |                                          |
| Trismus                                        | Minime, non mesurable                               | Difficulté minime d'alimentation                | Difficulté majeure d'alimentation                 | Apport nutritif oral insuffisant         |
| <b>Objective :</b> signes objectifs            |                                                     |                                                 |                                                   |                                          |
| Dénudation osseuse                             |                                                     | ≤ 2 cm                                          | > 2 cm ou séquestre limité                        | Fracture                                 |
| Trismus                                        |                                                     | Écart interdentaire de 1 à 2 cm                 | Écart interdentaire de 0,5 à 1 cm                 | Écart interdentaire inférieur à 0,5 cm   |
| <b>Management :</b> Traitement                 |                                                     |                                                 |                                                   |                                          |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques | Prise régulière d'analgésiques morphiniques       | Chirurgie                                |
| Dénudation osseuse                             |                                                     | Antibiotiques                                   | Débridement, oxygène hyperbare                    | Réséction                                |
| Trismus et mastication                         |                                                     | Alimentation mixée                              | Alimentation liquide, antibiotiques, myorelaxants | Sonde nasogastrique, gastro-entérostomie |
| <b>Analytic :</b> explorations complémentaires |                                                     |                                                 |                                                   |                                          |
| Radiographie mandibulaire                      | Modification absente ou discutable                  | Déminéralisation ou condensation                | Séquestre                                         | Fracture                                 |
| Radiographie panoramique, TDM                  | Suivi de l'évolution de la nécrose                  |                                                 |                                                   |                                          |

TDM : tomodensitométrie.

**DENTS**

**Échelle SOMA-LENT.**

|                                                | Grade 1                                                | Grade 2                                        | Grade 3                                    | Grade 4                |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                        |                                                |                                            |                        |
| Douleur                                        | Occasionnelle, minime                                  | Intermittente, tolérable                       | Tenace, intense                            | Rebelle, insupportable |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                        |                                                |                                            |                        |
| Pourcentage de dents altérées ou manquantes    | < 25 %                                                 | 26 à 50 %                                      | > 50 %                                     | Fracture               |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                        |                                                |                                            |                        |
| Douleur                                        | Usage occasionnel d'analgésiques non morphiniques      | Usage régulier d'analgésiques non morphiniques | Usage régulier d'analgésiques morphiniques | Extraction             |
| Caries                                         | Gouttières fluorées                                    | Soins conservateurs                            | Extractions limitées                       | Extraction complète    |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                        |                                                |                                            |                        |
| Radiographies dentaires                        | Évaluation de la progression des altérations dentaires |                                                |                                            |                        |
| Palpation                                      | Recherche de décalcification et de caries              |                                                |                                            |                        |
| Test au froid                                  |                                                        |                                                |                                            |                        |
| Percussion                                     | Douleur provoquée                                      |                                                |                                            |                        |
| Mobilité                                       | Décalcification et infection de l'os péri-alvéolaire   |                                                |                                            |                        |

## LARYNX

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                                                              | Grade 2                                              | Grade 3                                                           | Grade 4                                                                       |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Subjective</i> : signes subjectifs          |                                                                                                      |                                                      |                                                                   |                                                                               |
| Douleur                                        | Occasionnelle, minime                                                                                | Intermittente, tolérable                             | Tenace, intense                                                   | Rebelle, intolérable                                                          |
| Voix/raucité                                   | Raucité occasionnelle lors de conversations prolongées                                               | Raucité intermittente, variable d'un jour à l'autre  | Raucité persistante empêchant une communication normale           |                                                                               |
| Respiration                                    | Difficultés occasionnelles                                                                           | Difficultés intermittentes                           | Respiration pénible                                               | Stridor                                                                       |
| <i>Objective</i> : signes objectifs            |                                                                                                      |                                                      |                                                                   |                                                                               |
| Œdème                                          | Limité aux aryénoïdes                                                                                | Étendu aux aryénoïdes et aux replis aryépiglottiques | Œdème diffus de l'étage susglottique, filière laryngée suffisante | Œdème diffus de l'étage susglottique, réduction de la filière laryngée > 50 % |
| Muqueuse                                       | Atrophie en plaques, télangiectasies                                                                 | Atrophie complète, télangiectasies étendues          | Ulcère sans dénudation du cartilage                               | Nécrose, dénudation du cartilage                                              |
| Respiration                                    |                                                                                                      | Dyspnée d'effort                                     | Dyspnée de repos                                                  | Stridor au repos                                                              |
| <i>Management</i> : traitement                 |                                                                                                      |                                                      |                                                                   |                                                                               |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques                                                   | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques       | Prise régulière d'antalgiques morphiniques                        | Chirurgie                                                                     |
| Dysphonie                                      |                                                                                                      | Voix basse, chuchotement                             | Ne parle pas, chuchotement                                        | Laryngectomie                                                                 |
| Respiration                                    |                                                                                                      | Humidification, corticoïdes                          | Trachéotomie temporaire                                           | Trachéotomie permanente                                                       |
| <i>Analytic</i> : explorations complémentaires |                                                                                                      |                                                      |                                                                   |                                                                               |
| Laryngoscopie                                  | Évaluation de l'œdème, de la muqueuse, de la mobilité des cordes vocales, d'un ulcère, d'une nécrose |                                                      |                                                                   |                                                                               |
| TDM/IRM                                        | Évaluation de l'œdème, de la nécrose et de l'asymétrie                                               |                                                      |                                                                   |                                                                               |

TDM/IRM : tomodynamométrie/imagerie par résonance magnétique.

## Échelle SOMA-LENT.

## THYROÏDE

|                                                | Grade 1                                                                    | Grade 2                         | Grade 3                                      | Grade 4   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------|
| <i>Subjective</i> : signes subjectifs          |                                                                            |                                 |                                              |           |
| Frtiosité                                      | Occasionnelle                                                              | Intermittente                   | Besoin anormal de chauffage                  |           |
| Constipation                                   | Occasionnelle                                                              | Intermittente                   | Tenace                                       |           |
| Prise de poids                                 | < 5 %                                                                      | 6 à 10 %                        | > 10 %                                       |           |
| Sécheresse cutanée                             |                                                                            | Sensation intermittente         | Sensation tenace                             |           |
| Asthénie                                       | Occasionnelle                                                              | Intermittente                   | Tenace                                       |           |
| <i>Objective</i> : signes objectifs            |                                                                            |                                 |                                              |           |
| Visage bouffi, lèvres épaissies                |                                                                            | Peu visibles                    | Évidents                                     |           |
| Élocution                                      |                                                                            | Lenteur et rauçité perceptibles | Lenteur et rauçité évidentes                 |           |
| Température cutanée                            |                                                                            | Fraîche                         | Froide                                       |           |
| Texture des cheveux                            |                                                                            | Difficiles à coiffer            | Cheveux cassants, fourchus, chute capillaire | Palpables |
| Nodules thyroïdiens                            |                                                                            |                                 |                                              |           |
| Fréquence cardiaque                            |                                                                            |                                 | Ralentie                                     |           |
| <i>Management</i> : traitement                 |                                                                            |                                 |                                              |           |
| Tous symptômes                                 |                                                                            | Traitement hormonal substitutif |                                              |           |
| Nodules thyroïdiens                            |                                                                            |                                 |                                              |           |
| <i>Analytic</i> : explorations complémentaires |                                                                            |                                 |                                              |           |
| T4 de base                                     | Normale                                                                    | Diminution de 1 à 50 %          |                                              |           |
| TSH de base                                    | Diminuée/augmentée                                                         |                                 |                                              |           |
| Tests de stimulation                           | Évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la réponse thyroïdienne |                                 |                                              |           |

T4 : thyroxine ; TSH : hormone thyroïdienne.

## Échelle SOMA-LENT.

## SEIN

|                                                                | Grade 1                                                                     | Grade 2                                        | Grade 3                                              |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>                          |                                                                             |                                                |                                                      |
| Douleur                                                        | Occasionnelle, minimale, hypersensibilité, prurit                           | Intermittente, tolérable                       | Tenace, intense                                      |
| <b>Objective : signes objectifs</b>                            |                                                                             |                                                |                                                      |
| Gédème                                                         | Asymptomatique                                                              | Peu invalidant                                 | Invalidant                                           |
| Fibrose/nécrose du tissu adipeux                               | Augmentation minimale de densité                                            | Augmentation nette de densité                  | Induration très marquée, avec rétraction et fixation |
| Télangiectasies                                                | < 1 cm <sup>2</sup>                                                         | 1 à 4 cm <sup>2</sup>                          | > 4 cm <sup>2</sup>                                  |
| Lymphœdème (mesure de la circonférence du bras)                | Augmentée de 2 à 4 cm                                                       | Augmentée de 4,1 à 6 cm                        | Augmentée de plus de 6 cm                            |
| Diminution de volume du sein                                   | 10 à 25 %                                                                   | 26 à 40 %                                      | 41 à 75 %                                            |
| Ulcère                                                         | Limité à l'épiderme, ≤ 1 cm <sup>2</sup>                                    | Atteignant le derme, > 1 cm <sup>2</sup>       | Atteignant le tissu sous-cutané                      |
| <b>Management : traitement</b>                                 |                                                                             |                                                |                                                      |
| Douleur                                                        | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques                          | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques | Prise régulière d'antalgiques morphiniques           |
| Gédème                                                         |                                                                             |                                                | Traitement médical                                   |
| Lymphœdème du bras                                             |                                                                             | Surélévation, contention faible                | Contention forte, kinésithérapie intensive           |
| Atrophie                                                       |                                                                             | Traitement médical                             | Chirurgie conservatrice                              |
| Ulcère                                                         |                                                                             |                                                |                                                      |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b>                 |                                                                             |                                                |                                                      |
| Photographie                                                   | Évaluation des altérations cutanées (atrophie, rétraction, fibrose, ulcère) |                                                |                                                      |
| Mensuration                                                    | Volume du sein et circonférence du membre supérieur                         |                                                |                                                      |
| Mammographie                                                   | Évaluation de l'épaisseur cutanée et de la densité du sein                  |                                                |                                                      |
| TDM/IRM                                                        | Évaluation de la taille du sein, de l'atrophie adipeuse et de la fibrose    |                                                |                                                      |
| TDM/IRM : tomodensitométrie/imagerie par résonance magnétique. |                                                                             |                                                |                                                      |

**CŒUR**

**Échelle SOMA-LENT.**

|                                                | Grade 1                                                                           | Grade 2                                                        | Grade 3                                                               | Grade 4                                                               |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective :</b> signes subjectifs          |                                                                                   |                                                                |                                                                       |                                                                       |
| Angine de poitrine                             | Lors d'un effort intense                                                          | Lors d'un effort modéré                                        | Lors d'un effort léger                                                | Au repos                                                              |
| Douleurs péricardiques                         | Occasionnelles, minimales                                                         | Intermittentes, tolérables                                     | Tenaces, intenses                                                     | Rebelles, intolérables                                                |
| Palpitations                                   | Occasionnelles                                                                    | Inermittentes                                                  | Persistantes                                                          | Réfractaires                                                          |
| Dyspnée                                        | Essoufflement lors d'un effort intense                                            | Essoufflement lors d'un effort léger                           | Essoufflement au repos, limitant l'activité                           | Essoufflement empêchant toute activité                                |
| Œdème malléolaire.                             |                                                                                   | Asymptomatique                                                 | Symptomatique                                                         | Empêchant les activités quotidiennes                                  |
| <b>Objective :</b> signes objectifs            |                                                                                   |                                                                |                                                                       |                                                                       |
| Œdème malléolaire                              | +                                                                                 | ++                                                             | +++                                                                   | ++++                                                                  |
| Troubles du rythme cardiaque                   | Occasionnels, asymptomatiques                                                     | Anomales ECG intermittentes                                    | Anomales ECG persistantes                                             | Anomales ECG réfractaires                                             |
| Cardiomégalie                                  | Élargissement mineur de la silhouette cardiaque                                   | Élargissement de la silhouette cardiaque sans œdème pulmonaire | Élargissement de la silhouette cardiaque avec œdème pulmonaire minime | Élargissement de la silhouette cardiaque avec œdème pulmonaire majeur |
| Insuffisance cardiaque chronique               | Diminution asymptomatique de la FEV * au repos < 20 % de la valeur basale         | Diminution FEV * au repos > 20 % de la valeur basale           | Insuffisance cardiaque chronique réversible                           | Insuffisance cardiaque chronique irréversible                         |
| Ischémie myocardique                           | ECG de base normal, test d'effort anormal                                         | Troubles asymptomatiques de la revascularisation au repos      | Angine de poitrine sans signe d'infarctus                             | Infarctus aigu du myocarde                                            |
| Péricardite                                    | Epanchement asymptomatique                                                        | Pronement péricardique, douleurs thoraciques, troubles ECG     | Tamponnade                                                            | Péricardite restrictive                                               |
| <b>Management :</b> traitement                 |                                                                                   |                                                                |                                                                       |                                                                       |
| Douleurs péricardiques                         | Prise occasionnelle de sédatifs non morphiniques                                  | Prise régulière de sédatifs non morphiniques                   | Prise régulière de sédatifs morphiniques                              | Chirurgie                                                             |
| Angine de poitrine                             | Présente, aucun traitement nécessaire                                             | Dérivés nitrés                                                 | Dérivés nitrés forme retard                                           | Pontage coronarien                                                    |
| Atteinte péricardique                          |                                                                                   | Présente, pas de traitement                                    | Péricardiocentèse                                                     | Péricardectomie                                                       |
| Troubles du rythme                             |                                                                                   |                                                                | Traitement médical                                                    | Enregistrement continu, cardioversion                                 |
| Insuffisance cardiaque                         |                                                                                   |                                                                | Traitement médical                                                    | Transplant cardiaque                                                  |
| Infarctus myocardique                          |                                                                                   |                                                                | Traitement médical                                                    | Pontage coronarien                                                    |
| <b>Analytic :</b> explorations complémentaires |                                                                                   |                                                                |                                                                       |                                                                       |
| Fraction d'éjection ventriculaire gauche       | Anormale, diminution < 20 %                                                       | Diminution de 20 à 40 %                                        |                                                                       |                                                                       |
| Épreuve d'effort                               | Évaluation du rythme cardiaque, de la tension artérielle et des modifications ECG |                                                                |                                                                       |                                                                       |
| Cathétérisme cardiaque                         | Évaluation des pressions et débits cardiaque et coronaire                         |                                                                |                                                                       |                                                                       |
| Scintigraphie au thallium                      | Évaluation de la perfusion myocardique                                            |                                                                |                                                                       |                                                                       |
| Angiographie coronarienne                      | Évaluation du nombre de vaisseaux lésés et de l'étendue de la sténose             |                                                                |                                                                       |                                                                       |

ECG : électrocardiogramme ; \* FEV : fraction d'éjection ventriculaire.

## VAISSEAUX

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                        | Grade 2                                | Grade 3                                      | Grade 4                                                       |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                                |                                        |                                              |                                                               |
| Artères                                        | Absence de signes                                              | Signes d'ischémie à l'effort           | Signes d'ischémie au repos                   | Signes de nécrose                                             |
| Veines                                         | Absence de signes                                              | Œdème léger, intermittent              | Œdème important, permanent, ulcère variqueux | Embolie pulmonaire ou thrombose imposant un geste chirurgical |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                                |                                        |                                              |                                                               |
| Artères                                        | Ischémie minime                                                | Ischémie intermittente                 | Ischémie majeure                             | Nécrose                                                       |
| Veines                                         | Thrombose minime                                               | Thrombose intermittente                | Ulcère variqueux ou thrombose permanente     | Embolie pulmonaire ou thrombose grave                         |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                                |                                        |                                              |                                                               |
| Artères                                        | Adaptation du mode de vie                                      | Traitement médical permanent           | Chirurgie conservatrice                      | Amputation                                                    |
| Veines                                         | Contention élastique                                           | Traitements antibiotique/anticoagulant | Traitement anticoagulant au long cours       | Chirurgie, traitement de l'embolie                            |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                                |                                        |                                              |                                                               |
| Échodoppler                                    | Évaluation du débit sanguin                                    |                                        |                                              |                                                               |
| Angiographie                                   | Évaluation de la lumière vasculaire et des voies de suppléance |                                        |                                              |                                                               |

## POUMON

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                        | Grade 2                                                        | Grade 3                                                                       | Grade 4                                                                     |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                                |                                                                |                                                                               |                                                                             |
| Toux                                           | Occasionnelle                                                  | Intermittente                                                  | Tenace                                                                        | Rebelle                                                                     |
| Dyspnée                                        | Essoufflement pour des efforts intenses                        | Essoufflement pour des efforts modérés                         | Essoufflement au repos limitant l'activité physique                           | Toute activité physique impossible                                          |
| Douleur thoracique/inconfort                   | Occasionnelle, minime                                          | Intermittente, tolérable                                       | Tenace, intense                                                               | Rebelle, intolérable                                                        |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                                |                                                                |                                                                               |                                                                             |
| Fibrose pulmonaire                             | Anomalies radiologiques minimes                                | Anomalies radiologiques denses et irrégulières                 | Anomalies radiologiques denses et confluentes limitées au champ d'irradiation | Fibrose pulmonaire dense, rétraction cicatricielle majeure du poumon normal |
| Fonction pulmonaire                            | Réduction de 11 à 25 % de la capacité vitale et/ou de la DLCO* | Réduction de 26 à 50 % de la capacité vitale et/ou de la DLCO* | Réduction de 51 à 75 % de la capacité vitale et/ou de la DLCO*                | Réduction > de 75 % de la capacité vitale et/ou de la DLCO*                 |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                                |                                                                |                                                                               |                                                                             |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques            | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques                | Prise régulière d'analgésiques morphiniques                                   | Chirurgie                                                                   |
| Toux                                           |                                                                | Antitussifs non morphiniques                                   | Antitussifs morphiniques, prise intermittente de corticoïdes                  | Assistance respiratoire, prise permanente de corticoïdes                    |
| Dyspnée                                        |                                                                | Oxygénothérapie intermittente                                  | Oxygénothérapie continue                                                      | Assistance respiratoire                                                     |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                                |                                                                |                                                                               |                                                                             |
| CV**                                           | Valeur comprise entre 76 et 90 % de la valeur avant traitement | Valeur comprise entre 51 et 75 % de la valeur avant traitement | Valeur comprise entre 26 et 50 % de la valeur avant traitement                | Valeur < 25 % de la valeur avant traitement                                 |
| DLCO*                                          | Valeur comprise entre 76 et 90 % de la valeur avant traitement | Valeur comprise entre 51 et 75 % de la valeur avant traitement | Valeur comprise entre 26 et 50 % de la valeur avant traitement                | Valeur < 25 % de la valeur avant traitement                                 |
| % de saturation en O <sub>2</sub>              | > 70 %                                                         | > 60 %                                                         | > 50 %                                                                        | ≤ 50 %                                                                      |
| % de saturation en CO <sub>2</sub>             | ≤ 50                                                           | ≤ 60                                                           | ≤ 70                                                                          | > 70 %                                                                      |
| TDM/IRM                                        | Évaluation du volume pulmonaire et de la fibrose               | Évaluation de la perfusion pulmonaire et de la ventilation     |                                                                               |                                                                             |
| Scintigraphie pulmonaire                       | Évaluation de la perfusion pulmonaire et de la ventilation     |                                                                |                                                                               |                                                                             |
| Lavage broncho-alvéolaire                      | Analyse cytologique et des cytokines                           |                                                                |                                                                               |                                                                             |

DLCO : diffusing capacity (of lungs) for carbon monoxide. \*\* CV : capacité vitale mesurée lors d'une exploration fonctionnelle respiratoire ; TDM/IRM : tomodensitométrie/imagerie par résonance magnétique.

## Échelle SOMA-LENT.

## ŒSOPHAGE

|                                                    | Grade 1                                                          | Grade 2                                                                                  | Grade 3                                                     | Grade 4                                                                          |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>              |                                                                  |                                                                                          |                                                             |                                                                                  |
| Dysphagie                                          | Difficulté à déglutir les aliments solides Occasionnelle, minime | Difficulté à déglutir les aliments mixés Intermittente, tolérable                        | Alimentation liquide Tenace, intense                        | Aphagie Rebelle, intolérable                                                     |
| Douleur                                            |                                                                  |                                                                                          |                                                             |                                                                                  |
| <b>Objective : signes objectifs</b>                |                                                                  |                                                                                          |                                                             |                                                                                  |
| Perte de poids depuis le début du traitement       | $\geq 5$ à 10 %                                                  | $> 10$ à 20 %                                                                            | $> 20$ à 30 %                                               | $> 30$ %                                                                         |
| Sténose (après éventuelle tentative de dilatation) | $> 2/3$ du diamètre normal après dilatation instrumentale        | $> 1/3$ – $2/3$ du diamètre normal après dilatation instrumentale                        | $\leq 1/3$ du diamètre normal                               | Sténose complète                                                                 |
| Ulcère                                             | Superficiel $\leq 1$ cm <sup>2</sup>                             | Superficiel $> 1$ cm <sup>2</sup>                                                        | Ulcère profond                                              | Perforation, fistule                                                             |
| Saignement (méléna ou hématiémèse)                 | Occulte                                                          | Occasionnel, hémoglobininémie normale                                                    | Intermittent, baisse de l'hémoglobininémie entre 10 et 20 % | Persistant, baisse de l'hémoglobininémie $> 20$ %                                |
| Anémie                                             |                                                                  | Asthénie                                                                                 | Épuisement                                                  |                                                                                  |
| <b>Management : traitement</b>                     |                                                                  |                                                                                          |                                                             |                                                                                  |
| Dysphagie/sténose                                  | Modifications du régime alimentaire ou antiacides                | Modifications du régime alimentaire et dilatations occasionnelles                        | Sonde nasogastrique temporaire ou dilatations régulières    | Nutrition parentérale, prothèse, nasogastrique ou sonde nasogastrique permanente |
| Perte de poids                                     | Modifications du régime alimentaire                              | Complément nutritionnel                                                                  | Alimentation par sonde nasogastrique                        | Dérivation chirurgicale,                                                         |
| Douleur/ulcération                                 | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques               | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques                                           | Prise régulière d'antalgiques morphiniques                  | gastrostomie, entérostomie<br>Chirurgie                                          |
| Saignement                                         | Traitement martial                                               | Transfusions occasionnelles                                                              | Transfusions fréquentes                                     | Chirurgie                                                                        |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b>     |                                                                  |                                                                                          |                                                             |                                                                                  |
| Transit œsophagien                                 |                                                                  | Évaluation de la lumière œsophagienne et du degré de sténose                             |                                                             |                                                                                  |
| Endoscopie                                         |                                                                  | Évaluation de la lumière œsophagienne, de l'intégrité muqueuse et d'une ulcération       |                                                             |                                                                                  |
| TDM/IRM/échographie                                |                                                                  | Évaluation de l'épaisseur de la paroi œsophagienne, de la lumière et du degré de sténose |                                                             |                                                                                  |
| Radiocinéma œsophagien                             |                                                                  | Évaluation de la mobilité œsophagienne et du péristaltisme                               |                                                             |                                                                                  |
| Électromyographie                                  |                                                                  | Évaluation de la mobilité œsophagienne et du péristaltisme                               |                                                             |                                                                                  |

IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodensitométrie.

## Échelle SOMA-LENT.

## ESTOMAC

|                                                | Grade 1                                                        | Grade 2                                        | Grade 3                                                 | Grade 4                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                                |                                                |                                                         |                                              |
| Gêne épigastrique                              | Occasionnelle, minime                                          | Intermittente, tolérable                       | Tenace, intense                                         | Rebelle, intolérable                         |
| Vomissements                                   | Occasionnels, minimes                                          | Intermittents, tolérables                      | Tenaces, intenses                                       | Rebelles, intolérables                       |
| Douleurs                                       | Occasionnelles, minimes                                        | Intermittentes, tolérables                     | Tenaces, intenses                                       | Rebelles, intolérables                       |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                                |                                                |                                                         |                                              |
| Hématémèse                                     | Occasionnelle                                                  | Intermittente                                  | Fréquente                                               | Rebelle                                      |
| Perte de poids depuis le début du traitement   | ≥ 5 à 10 %                                                     | > 10 à 20 %                                    | > 20 à 30 %                                             | > 30 %                                       |
| Mélena                                         | Occulte                                                        | Occasionnel, hémoglobininémie normale          | Intermittent, baisse de l'hémoglobininémie de 10 à 20 % | Rebelle, baisse de l'hémoglobininémie > 20 % |
| Ulcère                                         | Superficiel ≤ 1 cm <sup>2</sup>                                | Superficiel > 1 cm <sup>2</sup>                | Ulcère profond                                          | Perforation, fistule                         |
| Sténose antropylorique                         | > 2/3 du diamètre normal                                       | > 1/3-2/3 du diamètre normal                   | ≤ 1/3 du diamètre normal                                | Sténose complète                             |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                                |                                                |                                                         |                                              |
| Gêne épigastrique et vomissements              | Adaptation du régime alimentaire, anti-acides                  | Traitement médical intermittent                | Traitement médical continu                              | Chirurgie                                    |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques             | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques | Prise régulière d'antalgiques morphiniques              | Chirurgie                                    |
| Saignement                                     | Traitement martial                                             | Transfusions occasionnelles                    | Transfusions fréquentes                                 | Chirurgie, embolisation, coagulation         |
| Ulcère                                         |                                                                |                                                | Traitement médical                                      | Chirurgie                                    |
| Sténose                                        |                                                                |                                                | Traitement médical                                      | Chirurgie                                    |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                                |                                                |                                                         |                                              |
| Transit baryté                                 | Évaluation de la lumière et du péristaltisme                   |                                                |                                                         |                                              |
| Endoscopie                                     | Évaluation de la lumière et de la muqueuse                     |                                                |                                                         |                                              |
| TDM/IRM                                        | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche d'une fistule |                                                |                                                         |                                              |

TDM/IRM : tomodynamométrie/imagerie par résonance magnétique.

## INTESTIN GRÊLE ET CÔLON

Échelle SOMA-LENT.

|                                               | Grade 1                                                                              | Grade 2                                         | Grade 3                                              | Grade 4                                                               |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>         |                                                                                      |                                                 |                                                      |                                                                       |
| Fréquence des selles (diarrhées)              | 2 à 4 par jour                                                                       | 5 à 8 par jour                                  | > 8 par jour                                         | Diarrhées rebelles                                                    |
| Consistance des selles                        | Fermes                                                                               | Molles                                          | Glaireuses, liquides                                 |                                                                       |
| Douleurs                                      | Occasionnelles, minimales                                                            | Intermittentes, tolérables                      | Tenaces, intenses                                    | Rebelles, intolérables                                                |
| Fréquence des selles (constipation)           | 3 à 4 par semaine                                                                    | 2 par semaine                                   | 1 par semaine                                        | Pas de selles pendant 10 jours                                        |
| <b>Objective : signes objectifs</b>           |                                                                                      |                                                 |                                                      |                                                                       |
| Perte de poids depuis le début du traitement  | > 5 à 10 %                                                                           | 11 à 20 %                                       | 21 à 30 %                                            | > 30 %                                                                |
| Méléna                                        | Occulte, occasionnel                                                                 | Intermittent, hémoglobininémie normale          | Tenace, baisse de l'hémoglobininémie de 10 à 20 %    | Rebelle ou massif (rectorragies), baisse de l'hémoglobininémie > 20 % |
| Ulcère                                        | Superficiel $\leq 1$ cm <sup>2</sup>                                                 | Superficiel > 1 cm <sup>2</sup>                 | Profond                                              | Perforation, fistule                                                  |
| Sténose                                       | > 2/3 du diamètre normal après dilatation                                            | > 1/3 à 2/3 du diamètre normal après dilatation | $\leq 1/3$ du diamètre normal                        | Sténose complète                                                      |
| <b>Management : traitement</b>                |                                                                                      |                                                 |                                                      |                                                                       |
| Douleur                                       | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques                                  | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques | Prise régulière d'analgésiques morphiniques          | Chirurgie                                                             |
| Saignement                                    | Traitement martial                                                                   | Transfusions occasionnelles                     | Transfusions fréquentes                              | Chirurgie                                                             |
| Sténose                                       | Adaptation occasionnelle du régime alimentaire                                       | Régime alimentaire                              | Traitement médical, aspiration nasogastrique         | Chirurgie                                                             |
| Ulcération                                    | Régime alimentaire                                                                   |                                                 | Traitement médical                                   | Chirurgie                                                             |
| Fréquence/consistance des selles (diarrhées)  |                                                                                      |                                                 | Prise régulière d'anti-diarrhéiques non morphiniques |                                                                       |
| <b>Analytic: explorations complémentaires</b> |                                                                                      |                                                 |                                                      |                                                                       |
| Lavage baryté                                 | Évaluation de la lumière et du péristaltisme                                         |                                                 |                                                      |                                                                       |
| TDM/IRM                                       | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche d'une fistule                       |                                                 |                                                      |                                                                       |
| Études d'absorption                           | Évaluation de l'absorption des protéines, des graisses et de l'équilibre métabolique |                                                 |                                                      |                                                                       |

TDM/IRM : tomodesintométrie/imagerie par résonance magnétique.

## RECTUM

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                        | Grade 2                                                        | Grade 3                                                        | Grade 4                                                        |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                                |                                                                |                                                                |                                                                |
| Ténésme                                        | Occasionnel, minime                                            | Intermittent, tolérable                                        | Ténace, intense                                                | Rebelle, intolérable                                           |
| Glaïres                                        | Occasionnelles                                                 | Intermittentes                                                 | Fréquentes                                                     | Permanentes                                                    |
| Incontinence                                   | Occasionnelle                                                  | Intermittente                                                  | Fréquente                                                      | Permanente                                                     |
| Douleurs                                       | Occasionnelles, minimes                                        | Intermittentes, tolérables                                     | Ténaces, intenses                                              | Rebelles, intolérables                                         |
| Fréquence des selles                           | 2 à 4 par jour                                                 | 4 à 8 par jour                                                 | > 8 par jour                                                   | Diarrhées rebelles                                             |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                                |                                                                |                                                                |                                                                |
| Saignement                                     | Occulte                                                        | Occasionnel, > 2/semaine                                       | Persistant/quotidien                                           | Hémorragie massive                                             |
| Ulcère                                         | Superficiel $\leq 1$ cm <sup>2</sup>                           | Superficiel > 1 cm <sup>2</sup>                                | Profond                                                        | Perforation, fistule                                           |
| Sténose                                        | > 2/3 du diamètre normal après dilatation                      | > 1/3 à 2/3 du diamètre normal après dilatation                | $\leq 1/3$ du diamètre normal                                  | Sténose complète                                               |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                                |                                                                |                                                                |                                                                |
| Ténésme et fréquence des selles                | $\leq$ deux prises d'antidiarrhéiques par semaine              | > deux prises d'antidiarrhéiques par semaine                   | > deux prises d'antidiarrhéiques par jour                      | Chirurgie                                                      |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'analgiques non morphiniques              | Prise régulière d'analgiques non morphiniques                  | Prise régulière d'analgiques morphiniques                      | Chirurgie                                                      |
| Saignement                                     | Ramolisseur des selles, traitement marital                     | Transfusions occasionnelles                                    | Transfusions fréquentes                                        | Chirurgie                                                      |
| Sténose                                        | Adaptation du régime alimentaire                               | Dilatations occasionnelles                                     | Dilatations régulières                                         | Chirurgie                                                      |
| Ulcération                                     | Adaptation du régime alimentaire, ramolisseur des selles       | Corticoides occasionnels                                       | Corticoides en lavement, oxygène hyperbare                     | Chirurgie                                                      |
| Contrôle sphinctérien                          | Garniture occasionnelle                                        | Garniture intermittente                                        | Garniture permanente                                           | Chirurgie                                                      |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                                |                                                                |                                                                |                                                                |
| Lavement baryté                                | Évaluation de la lumière et du péristaltisme                   | Évaluation de la lumière et de la muqueuse                     | Évaluation de la lumière et de la muqueuse                     | Évaluation de la lumière et de la muqueuse                     |
| Rectoscopie                                    | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche d'une fistule | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche d'une fistule | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche d'une fistule | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche d'une fistule |
| TDM/IRM                                        | Évaluation de la complaisance rectale                          |
| Manométrie anale                               | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    |
| Écho-endoscopie                                | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    |

TDM/IRM : tomodynamométrie/imagerie par résonance magnétique.

## Échelle SOMA-LENT.

## FOIE

|                                                | Grade 1                                             | Grade 2                                              | Grade 3                                                  | Grade 4                             |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Subjective</b> : signes subjectifs          |                                                     |                                                      |                                                          |                                     |
| Hépatalgies                                    | Occasionnelles, minimes                             | Intermittentes, tolérables                           | Tenaces, intenses                                        | Rebelles, intolérables              |
| <b>Objective</b> : signes objectifs            |                                                     |                                                      |                                                          |                                     |
| Signes abdominaux                              | Hépatomégalie                                       | Ascite minime                                        | Ascite abondante                                         | Anasarque résistant aux diurétiques |
| Œdème                                          | Œdème occasionnel des membres inférieurs            | Œdème intermittent des membres inférieurs $\leq 5\%$ | Anasarque sensible aux diurétiques 6 à 10 %<br>Confusion | > 10 %<br>Coma                      |
| Prise pondérale                                |                                                     | Modification de la vigilance, troubles du sommeil    |                                                          | Résistant aux traitements           |
| Vigilance                                      |                                                     |                                                      |                                                          |                                     |
| Saignement                                     |                                                     |                                                      | Sensible aux traitements                                 |                                     |
| <b>Management</b> : traitement                 |                                                     |                                                      |                                                          |                                     |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques      | Prise régulière d'analgésiques morphiniques              | Prise permanente de morphiniques    |
| Signes abdominaux                              |                                                     | Prise intermittente de diurétiques                   | Prise permanente de diurétiques                          | Transfusions fréquentes             |
| Saignement                                     |                                                     | Traitement martial                                   | Transfusions occasionnelles                              |                                     |
| <b>Analytic</b> : explorations complémentaires |                                                     |                                                      |                                                          |                                     |
| SGOT, SGPT, phosphatases alcalines             | < 2,5 x la valeur normale                           | 2,5 à 5 x la valeur normale                          | 5,1 à 20 x la valeur normale                             | > 20 x la valeur normale            |
| Bilirubinémie                                  | < 1,5 x la valeur normale                           | 1,5 x 5 la valeur normale                            | 5,1 à 10 x la valeur normale                             | > 10 x la valeur normale            |
| TP***                                          | < 1,25 x la valeur normale                          | 1,25 à 1,5 la valeur normale                         | 1,51 à 2 x la valeur normale                             | > 2 x la valeur normale             |
| Albuminémie sérique (g/L)                      | 30                                                  | 26 à 30                                              | 21 à 25                                                  | 20                                  |
| Plaquettes (1 000)                             | > 75                                                | 51 à 75                                              | 26 à 50                                                  | $\leq 25$                           |

SGOT : sérum glutamique oxalo-acétique-acide transaminase ; SGPT : sérum glutamique-pyruvique-transaminase ; \*\*\* TP : taux de prothrombine.

## Échelle SOMA-LENT.

## REIN

|                                                | Grade 1                                                             | Grade 2                                                                                                       | Grade 3                                                                                                 | Grade 4                                         |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Subjective :</b> signes subjectifs          |                                                                     |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                 |
| Symptômes                                      |                                                                     |                                                                                                               | Asthénie, céphalées                                                                                     | Apathie, oligurie, œdème                        |
| <b>Objective :</b> signes objectifs            |                                                                     |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                 |
| Tension artérielle                             |                                                                     | Systolique $\leq 20$<br>au-dessus de la valeur habituelle<br>Diastolique $\leq 10$<br>de la valeur habituelle | Systolique $> 20$<br>au-dessus de la valeur habituelle<br>Diastolique $> 10$<br>de la valeur habituelle | Hypertension maligne                            |
| Hématurie                                      | Microscopique                                                       | Macroscopique, intermittente                                                                                  | Macroscopique, tenace                                                                                   | Rebelle                                         |
| Gèdème                                         | Absent ou temporaire                                                | Malléolaire modéré                                                                                            | Malléolaire sévère, œdème des jambes                                                                    | Anasarque, coma urémique                        |
| <b>Management :</b> traitement                 |                                                                     |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                 |
| Pression artérielle/<br>insuffisance rénale    | Régime                                                              | Médicaments antihypertenseurs                                                                                 | Dialyse, néphrectomie unilatérale                                                                       | Dialyse permanente<br>ou transplantation rénale |
| Hématurie                                      | Traitement martial                                                  | Transfusion occasionnelle,<br>coagulation ponctuelle                                                          | Transfusions répétées,<br>coagulation                                                                   | Chirurgie                                       |
| <b>Analytic :</b> explorations complémentaires |                                                                     |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                 |
| Protéinurie                                    | $< 3$ g/L                                                           | 3 à 10 g/L                                                                                                    | $> 10$ g/L                                                                                              | Syndrome néphrotique                            |
| Clairance de la créatinine                     | Diminution de 5 à 10 %<br>de la valeur normale                      | Diminution de 11 à 30 %<br>de la valeur normale                                                               | Diminution de 31 à 60 %<br>de la valeur normale                                                         | Diminution $> 60$ %<br>de la valeur normale     |
| Créatininémie                                  | 1,25 à 2,5 x la valeur normale                                      | $> 2,5$ à 5 x la valeur normale                                                                               | $> 5$ à 10 x la valeur normale                                                                          | $> 10$ x la valeur normale                      |
| $\beta 2$ microglobulinémie                    |                                                                     |                                                                                                               | $> 2$ à 4 x la valeur normale                                                                           | $> 4$ x la valeur normale                       |
| Taux de filtration glomérulaire                | Mesure de la filtration                                             |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                 |
| Scintigraphie rénale                           | Évaluation de la taille rénale et mesure de la clairance isotopique |                                                                                                               |                                                                                                         |                                                 |

## URETÈRE

### Échelle SOMA-LENT.

|                                                | <i>Grade 1</i>                                      | <i>Grade 2</i>                                  | <i>Grade 3</i>                                       | <i>Grade 4</i>                                                   |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective</b> : signes subjectifs          |                                                     |                                                 |                                                      |                                                                  |
| Douleur                                        | Occasionnelle, minime                               | Intermittente, tolérable                        | Tenace, intense                                      | Rebelle, intolérable                                             |
| <b>Objective</b> : signes objectifs            |                                                     |                                                 |                                                      |                                                                  |
| Obstruction                                    | Sténose urétérale sans hydronéphrose                | Sténose urétérale avec hydronéphrose            | Obstruction unilatérale                              | Obstruction bilatérale                                           |
| Fonction rénale                                | Protéinurie minime                                  | Protéinurie modérée                             | Protéinurie sévère                                   |                                                                  |
| <b>Management</b> : traitement                 |                                                     |                                                 |                                                      |                                                                  |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques | Prise régulière d'analgésiques morphiniques          | Chirurgie                                                        |
| Obstruction                                    |                                                     |                                                 | Endoprothèse unilatérale ou néphrostomie unilatérale | Endoprothèse bilatérale ou néphrostomie bilatérale ou dérivation |
| <b>Analytic</b> : explorations complémentaires |                                                     |                                                 |                                                      |                                                                  |
| UIV *                                          | Évaluation de l'état des voies excrétrices          |                                                 |                                                      |                                                                  |

\* UIV : urographie intraveineux.

## VESSIE ET URÈTRE

Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                             | Grade 2                                                                                    | Grade 3                                                                                   | Grade 4                                                               |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                                     |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Dysurie                                        | Occasionnelle, minime                                               | Intermittente, tolérable                                                                   | Tenace, intense                                                                           | Rebelle, intolérable                                                  |
| Fréquence des mictions                         | Toutes les 3 à 4 h                                                  | Toutes les 2 à 3 h                                                                         | Toutes les 1 à 2 h                                                                        | Toutes les heures                                                     |
| Hématurie                                      | Occasionnelle                                                       | Intermittente                                                                              | Tenace avec caillots                                                                      | Rebelle                                                               |
| Incontinence                                   | Moins de 1 fois/semaine                                             | Moins de 1 fois/jour                                                                       | Au moins 2 garnitures/jour                                                                | Rebelles                                                              |
| Faiblesse du jet                               | Occasionnelle                                                       | Intermittente                                                                              | Tenace                                                                                    | Rétention complète                                                    |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                                     |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Hématurie                                      | Microscopique, hémoglobininémie normale                             | Macroscopique, intermittente, diminution de l'hémoglobininémie < 10 % de la valeur normale | Macroscopique, tenace, diminution de l'hémoglobininémie de 10 à 20 % de la valeur normale | Rebelle, diminution de l'hémoglobininémie > 20 % de la valeur normale |
| Endoscopie                                     | Atrophie en plaques, télangiectasies sans saignement                | Atrophie confluyente, télangiectasies avec saignement                                      | Ulcération atteignant la musculuse                                                        | Perforation, fistule                                                  |
| Volume vésical maximal                         | 301 à 400 mL                                                        | 201 à 300 mL                                                                               | > 100 à 200 mL                                                                            | ≤ 100 mL                                                              |
| Volume vésical résiduel                        | 25 mL                                                               | De 25 à 100 mL                                                                             | > 100 mL                                                                                  |                                                                       |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                                     |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Dysurie                                        | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques                 | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques                                            | Prise régulière d'analgésiques morphiniques                                               | Chirurgie                                                             |
| Fréquence                                      | Alcalinisation des urines                                           | Prise occasionnelle d'antispasmodiques                                                     | Prise régulière d'analgésiques morphiniques                                               | Cystectomie                                                           |
| Hématurie/télangiectasies                      | Traitement martial                                                  | Transfusions occasionnelles, coagulation localisée                                         | Transfusions fréquentes, coagulation                                                      | Chirurgie                                                             |
| Incontinence                                   | Garniture occasionnelle                                             | Garniture intermittente                                                                    | Garniture fréquente, autosondage                                                          | Sonde à demeure                                                       |
| Faiblesse du jet                               |                                                                     | Autosondage non quotidien                                                                  | Dilatation, autosondage quotidien                                                         | Chirurgie, sonde à demeure                                            |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                                     |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Cystoscopie                                    | Évaluation de la muqueuse                                           |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Volumétrie                                     | Évaluation de la capacité vésicale                                  |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Opacification vésicale                         | Évaluation des ulcères, de la capacité et de la contractilité       |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Échographie                                    | Évaluation de l'épaisseur, des diverticules et recherche de fistule |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |
| Cystomanométrie                                | Évaluation de la fonction sphinctérienne                            |                                                                                            |                                                                                           |                                                                       |

## TESTICULES

### Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                                   | Grade 2                         | Grade 3              | Grade 4                   |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>Subjective :</b> signes subjectifs          |                                                                           |                                 |                      |                           |
| Perte de libido                                | Occasionnelle                                                             | Intermittente                   | Fréquente            | Totale                    |
| <b>Objective :</b> signes objectifs            |                                                                           |                                 |                      |                           |
| Fertilité                                      |                                                                           |                                 | Oligospermie         | Azoospermie               |
| Aspect                                         |                                                                           |                                 |                      | Atrophie                  |
| <b>Management :</b> traitement                 |                                                                           |                                 |                      |                           |
| Fertilité                                      |                                                                           |                                 |                      |                           |
| Perte de libido                                |                                                                           | Traitement hormonal substitutif | Fécondation in vitro | Insémination artificielle |
| <b>Analytic :</b> explorations complémentaires |                                                                           |                                 |                      |                           |
| Sécrétion de FSH/LH                            | FSH augmentée/LH normale                                                  | FSH augmentée/LH augmentée      |                      |                           |
| Testostéronémie                                |                                                                           |                                 |                      |                           |
| Spermogramme                                   | Évaluation du nombre, de la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes |                                 |                      |                           |
| Cytométrie de flux                             | Évaluation de la chromatine des spermatozoïdes                            |                                 |                      | Diminuée                  |

FSH/LH : hormone folliculo-stimulante/hormone lutéinisante.

## FONCTIONS SEXUELLES MASCULINES

Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                 | Grade 2                                 | Grade 3                              | Grade 4                   |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                         |                                         |                                      |                           |
| Érection                                       | Incapacité de pénétration occasionnelle | Incapacité de pénétration intermittente | Incapacité de pénétration permanente | Absence totale d'érection |
| Anéjaculation                                  | Occasionnelle                           | Intermittente                           | Fréquente                            | Permanente                |
| Perte de libido                                | Occasionnelle                           | Intermittente                           | Fréquente                            | Permanente                |
| Insatisfaction                                 | Occasionnelle                           | Intermittente                           | Fréquente                            | Permanente                |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                         |                                         |                                      |                           |
| Fréquence des rapports                         |                                         | Diminué                                 | Très diminué                         | Absence                   |
| Absence d'orgasme                              | Occasionnelle                           | Intermittente                           | Fréquente                            | Constante                 |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                         |                                         |                                      |                           |
| Impuissance                                    |                                         | Traitement médical                      | Chirurgie                            |                           |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                         |                                         |                                      |                           |
| Évaluation psychosociale                       | Qualité de vie et satisfaction sexuelle |                                         |                                      |                           |

## Échelle SOMA-LENT.

## VULVE

|                                                                             | Grade 1                                             | Grade 2                                             | Grade 3                                    | Grade 4              |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>                                       |                                                     |                                                     |                                            |                      |
| Sécheresse                                                                  | Occasionnelle                                       | Intermittente                                       | Fréquente                                  | Permanente           |
| Prurit                                                                      | Occasionnel, minime                                 | Intermittent, tolérable                             | Tenace, intense                            | Rebelle, intolérable |
| Douleur                                                                     | Occasionnelle, minime                               | Intermittente, tolérable                            | Tenace, intense                            | Rebelle, intolérable |
| <b>Objective : signes objectifs</b>                                         |                                                     |                                                     |                                            |                      |
| Modification de la pigmentation                                             | En plaques                                          | Diffuse                                             |                                            |                      |
| Épilation                                                                   | Partielle                                           | Totale                                              |                                            |                      |
| Atrophie                                                                    | En plaques                                          | Confluente                                          |                                            |                      |
| Télangiectasies                                                             | Sans saignements                                    | Avec saignements                                    |                                            |                      |
| Ulcération/nécrose                                                          | Superficielle $\leq 1$ cm <sup>2</sup>              | Superficielle $> 1$ cm <sup>2</sup>                 | Profonde                                   | Fistule              |
| Fibrose                                                                     |                                                     |                                                     | Partielle                                  | Complète             |
| Gédème                                                                      |                                                     |                                                     | Partiel                                    | Complet              |
| Sténose de l'introït                                                        |                                                     |                                                     | Partielle                                  | Complète             |
| Transsudats                                                                 | Occasionnels                                        | Intermittents                                       | Tenaces                                    | Rebelles             |
| <b>Management : traitement</b>                                              |                                                     |                                                     |                                            |                      |
| Prurit/atrophie                                                             | Application locale occasionnelle de crème hormonale | Application locale intermittente de crème hormonale | Application régulière de crème hormonale   |                      |
| Douleur                                                                     | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques  | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques      | Prise régulière d'antalgiques morphiniques | Chirurgie            |
| Ulcération                                                                  | Traitement conservateur                             | Soins des plaies                                    | Débridement                                | Grefte               |
| Sténose de l'introït                                                        | Dilatations occasionnelles                          | Dilatations intermittentes                          | Dilatations fréquentes                     | Chirurgie            |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b>                              |                                                     |                                                     |                                            |                      |
| Photographies en couleurs                                                   |                                                     |                                                     |                                            |                      |
| Évaluation des altérations de la peau, des muqueuses et des télangiectasies |                                                     |                                                     |                                            |                      |

## VAGIN

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                 | Grade 1                                                        | Grade 2                                                   | Grade 3                                         | Grade 4               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>           |                                                                |                                                           |                                                 |                       |
| Dyspareunie                                     | Occasionnelle, minime                                          | Intermittente, tolérable                                  | Tenace, intense                                 | Rebelle, intolérable  |
| Sécheresse                                      | Occasionnelle                                                  | Intermittente                                             | Fréquente                                       | Permanente            |
| Saignements                                     | Occasionnels, minimes                                          | Intermittents                                             | Tenaces                                         | Rebelles              |
| Douleur                                         | Occasionnelle, minime                                          | Intermittente, tolérable                                  | Tenace, intense                                 | Rebelle, intolérable  |
| <b>Objective : signes objectifs</b>             |                                                                |                                                           |                                                 |                       |
| Diamètre et longueur du vagin                   | Raccourcissement < 1/3 des dimensions normales                 | Raccourcissement entre 1/3 et 2/3 des dimensions normales | Raccourcissement > 2/3 des dimensions normales  | Sténose complète      |
| Sécheresse                                      | Asymptomatique                                                 | Symptomatique                                             | Retenissement fonctionnel                       |                       |
| Ulcération/nécrose                              | Superficielle, $\leq 1$ cm <sup>2</sup>                        | Superficielle, > 1 cm <sup>2</sup>                        | Ulcère profond                                  | Fistule               |
| Atrophie                                        | En plaques                                                     | Non confluent                                             | Confluent                                       | Diffuse               |
| Télangiectasies                                 | Sans saignements                                               | Avec saignements                                          |                                                 |                       |
| Synéchies                                       |                                                                | Partielles                                                | Complètes                                       | Tenaces               |
| Saignements                                     |                                                                | Au contact                                                | Intermittents                                   |                       |
| <b>Management : traitement</b>                  |                                                                |                                                           |                                                 |                       |
| Dyspareunie/douleur                             | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques             | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques            | Prise régulière d'antalgiques morphiniques      | Chirurgie             |
| Atrophie                                        | Application locale occasionnelle de crème hormonale            | Application locale intermittente de crème hormonale       | Application locale fréquente de crème hormonale |                       |
| Saignements                                     | Traitement martial                                             | Transfusions occasionnelles                               | Transfusions fréquentes                         | Chirurgie             |
| Sténose                                         | Dilatations occasionnelles                                     | Dilatations fréquentes                                    | Dilatations très fréquentes                     | Chirurgie             |
| Sécheresse                                      | Traitement hormonal substitutif                                | Lubrification                                             |                                                 |                       |
| Ulcération                                      | Traitement conservateur                                        | Débridement                                               | Oxygénothérapie hyperbare                       | Chirurgie réparatrice |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b>  |                                                                |                                                           |                                                 |                       |
| Échographie, IRM                                | Évaluation de l'épaisseur pariétale et recherche de fistule    |                                                           |                                                 |                       |
| Examen sous anesthésie, cyrologie, histologie   | Évaluation des mensurations vaginales et examen de la muqueuse |                                                           |                                                 |                       |
| <b>IRM : imagerie par résonance magnétique.</b> |                                                                |                                                           |                                                 |                       |

## Échelle SOMA-LENT.

## UTÉRUS ET COL

|                                                 | Grade 1                                                                 | Grade 2                                                                     | Grade 3                                                                     | Grade 4                                                                |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>           |                                                                         |                                                                             |                                                                             |                                                                        |
| Aménorrhée                                      | Asymptomatique                                                          | Symptomatique                                                               |                                                                             | Stérilité                                                              |
| Dysménorrhée                                    | Asymptomatique                                                          | Symptomatique                                                               |                                                                             | Rebelles, intolérables                                                 |
| Douleurs                                        | Occasionnelles, minimes                                                 | Intermittentes, tolérables                                                  | Tenaces, intenses                                                           | Rebelles, intolérables                                                 |
| Saignements                                     | Occasionnels, hémoglobininémie normale                                  | Intermittents, diminution de l'hémoglobininémie < 10 % de la valeur normale | Tenaces, diminution de l'hémoglobininémie de 10 à 20 % de la valeur normale | Rebelles, diminution de l'hémoglobininémie > 20 % de la valeur normale |
| <b>Objective : signes objectifs</b>             |                                                                         |                                                                             |                                                                             |                                                                        |
| Pyométre                                        | Asymptomatique                                                          | Symptomatique                                                               |                                                                             |                                                                        |
| Hématomètre                                     | Asymptomatique                                                          | Symptomatique                                                               |                                                                             |                                                                        |
| Nécrose                                         | Asymptomatique                                                          | Symptomatique                                                               |                                                                             |                                                                        |
| Ulcération                                      | Superficielle, $\leq 1$ cm <sup>2</sup>                                 | Superficielle, $> 1$ cm <sup>2</sup>                                        | Ulcère profond                                                              | Fistule                                                                |
| Fertilité                                       |                                                                         |                                                                             |                                                                             | Stérilité                                                              |
| Sténose du canal cervical                       | Asymptomatique                                                          | Symptomatique                                                               |                                                                             | Hystérectomie                                                          |
| <b>Management : traitement</b>                  |                                                                         |                                                                             |                                                                             |                                                                        |
| Douleurs                                        | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques                     | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques                             | Prise régulière d'analgésiques morphiniques                                 | Chirurgie                                                              |
| Aménorrhée/dysménorrhée/hématomètre             | Prise occasionnelle d'un traitement hormonal substitutif                | Prise intermittente d'un traitement hormonal substitutif                    | Prise régulière d'un traitement hormonal substitutif                        |                                                                        |
| Pyométre                                        |                                                                         | Dilatation et curetage, antibiothérapie                                     |                                                                             |                                                                        |
| Nécrose                                         |                                                                         | Débridement                                                                 |                                                                             | Hystérectomie                                                          |
| Saignements                                     | Traitement martial                                                      | Transfusions occasionnelles                                                 |                                                                             | Chirurgie                                                              |
| Sténose du canal cervical                       | Traitement conservateur                                                 |                                                                             |                                                                             | Hystérectomie                                                          |
| Ulcération                                      |                                                                         |                                                                             | Chirurgie conservatrice                                                     | Hystérectomie                                                          |
| Stérilité                                       |                                                                         | Antibiothérapie                                                             |                                                                             | Traitement obstétrical                                                 |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b>  |                                                                         |                                                                             |                                                                             |                                                                        |
| IRM/échographie                                 | Évaluation de l'épaisseur pariétale et de l'infiltration des paramètres |                                                                             |                                                                             |                                                                        |
| Examens sous anesthésie/histologie/cytologie    | Évaluation de la muqueuse et recherche d'ulcère                         |                                                                             |                                                                             |                                                                        |
| <b>IRM : imagerie par résonance magnétique.</b> |                                                                         |                                                                             |                                                                             |                                                                        |

## OVAIRE

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                             | Grade 1                              | Grade 2                                                   | Grade 3              | Grade 4  |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------|----------|
| <b>Subjective</b> : signes subjectifs                       |                                      |                                                           |                      |          |
| Bouffées de chaleur                                         | Occasionnelles                       | Intermittentes                                            | Tenaces              |          |
| Dysménorrhée                                                | Occasionnelle                        | Intermittente                                             | Tenace               |          |
| Menstruation                                                |                                      | Oligoménorrhée                                            | Aménorrhée           |          |
| <b>Objective</b> : signes objectifs                         |                                      |                                                           |                      |          |
| Ovulation                                                   |                                      |                                                           | Anovulation          |          |
| Infertilité                                                 |                                      |                                                           | Stérilité            |          |
| Ostéoporose                                                 |                                      |                                                           | Signes radiologiques | Fracture |
| <b>Management</b> : traitement                              |                                      |                                                           |                      |          |
| Dysménorrhée, bouffées de chaleur                           |                                      | Traitement hormonal substitutif                           |                      |          |
| Menstruation                                                |                                      | Traitement hormonal substitutif                           |                      |          |
| Ostéoporose                                                 |                                      | Traitement hormonal substitutif, supplémentation calcique |                      |          |
| <b>Analytic</b> : explorations complémentaires              |                                      |                                                           |                      |          |
| FSH/LHestradiol                                             | Évaluation des sécrétions hormonales |                                                           |                      |          |
| Densitométrie osseuse                                       | Mesure de la densité osseuse         |                                                           |                      |          |
| FSH/LH : hormone folliculo-stimulante/hormone lutéinisante. |                                      |                                                           |                      |          |

## FONCTIONS SEXUELLES FÉMININES

Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                             | Grade 2                                                   | Grade 3                                         | Grade 4          |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                     |                                                           |                                                 |                  |
| Dyspareunie                                    | Occasionnelle                                       | Intermittente                                             | Fréquente                                       | Permanente       |
| Sécheresse                                     | Occasionnelle                                       | Intermittente                                             | Fréquente                                       | Permanente       |
| Perte de libido                                | Occasionnelle                                       | Intermittente                                             | Fréquente                                       | Permanente       |
| Insatisfaction                                 | Occasionnelle                                       | Intermittente                                             | Fréquente                                       | Permanente       |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                     |                                                           |                                                 |                  |
| Diamètre et longueur du vagin                  | Raccourcissement < 1/3 des dimensions normales      | Raccourcissement entre 1/3 et 2/3 des dimensions normales | Raccourcissement > 2/3 des dimensions normales  | Sténose complète |
| Synéchies                                      |                                                     |                                                           | Partielles                                      | Complètes        |
| Fréquence des rapports                         |                                                     | Diminuée                                                  | Très diminuée                                   | Aucun            |
| Absence d'orgasme                              | Occasionnelle                                       | Intermittente                                             | Fréquente                                       | Permanente       |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                     |                                                           |                                                 |                  |
| Sécheresse                                     | Traitement hormonal substitutif                     | Lubrification                                             |                                                 |                  |
| Sténose, synéchies                             | Dilatations occasionnelles                          | Dilatations intermittentes                                | Dilatations fréquentes                          | Chirurgie        |
| Dyspareunie                                    | Application locale occasionnelle de crème hormonale | Application locale intermittente de crème hormonale       | Application locale fréquente de crème hormonale |                  |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                     |                                                           |                                                 |                  |
| Évaluation psychosociale                       | Qualité de vie et satisfaction sexuelle             |                                                           |                                                 |                  |
| Mensurations du vagin                          | Évaluation de la sténose et du raccourcissement     |                                                           |                                                 |                  |

## Échelle SOMA-LENT.

## MUSCLES ET TISSUS MOUS

|                                                | Grade 1                                                   | Grade 2                                               | Grade 3                                           | Grade 4                            |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                           |                                                       |                                                   |                                    |
| Douleur                                        | Occasionnelle, minime                                     | Intermittente, tolérable                              | Tenace, intense                                   | Rebelle, intolérable               |
| Gêne fonctionnelle                             | Lors d'activités sportives                                | Lors du travail                                       | Lors des activités quotidiennes                   | Totale                             |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                           |                                                       |                                                   |                                    |
| Gdème                                          | Asymptomatique                                            | Symptomatique                                         | Retentissement fonctionnel modéré                 | Impotence                          |
| Mobilité                                       | Asymptomatique                                            | Symptomatique                                         | Retentissement fonctionnel modéré                 | Impotence                          |
| Fibrose                                        | Détectable                                                | < 20% du volume musculaire irradié                    | 21 à 50% du volume musculaire irradié             | > 50% du volume musculaire irradié |
| Atrophie                                       | Détectable                                                | < 20% du volume musculaire irradié                    | 21 à 50% du volume musculaire irradié             | > 50% du volume musculaire irradié |
| Rétraction                                     |                                                           | < 10% de la longueur initiale                         | 11 à 30% de la longueur initiale                  | > 30% de la longueur initiale      |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                           |                                                       |                                                   |                                    |
| Douleur                                        | Utilisation occasionnelle d'analgésiques non morphiniques | Utilisation régulière d'analgésiques non morphiniques | Utilisation régulière d'analgésiques morphiniques | Chirurgie                          |
| Gdème                                          |                                                           | Pressothérapie                                        | Traitement médical                                | Chirurgie                          |
| Mobilité                                       | Kinésithérapie occasionnelle                              | Kinésithérapie intermittente                          | Kinésithérapie régulière, traitement médical      | Chirurgie                          |
| Fibrose                                        | Kinésithérapie occasionnelle                              | Kinésithérapie intermittente                          | Kinésithérapie régulière                          | Chirurgie                          |
| Atrophie                                       |                                                           | Kinésithérapie intermittente                          | Kinésithérapie régulière                          | Chirurgie                          |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                           |                                                       |                                                   |                                    |
| IRM                                            | En cours d'évaluation                                     |                                                       |                                                   |                                    |

IRM : imagerie par résonance magnétique.

## Échelle SOMA-LENT.

## NERFS PÉRIPHÉRIQUES

|                                                                                | Grade 1                                             | Grade 2                                                           | Grade 3                                                          | Grade 4              |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <i>Subjective</i> : signes subjectifs                                          |                                                     |                                                                   |                                                                  |                      |
| Douleur                                                                        | Occasionnelle, minime                               | Intermittente, tolérable                                          | Tenace, intense                                                  | Rebelle, intolérable |
| Force musculaire                                                               |                                                     | Faiblesse perceptible                                             | Faiblesse majeure                                                | Paralyse             |
| Sensibilité                                                                    | Dysesthésies occasionnelles                         | Dysesthésies intermittentes                                       | Dysesthésies permanentes                                         | Anesthésie           |
| Parésie                                                                        | Occasionnelle                                       | Diminution de moins de 50 % par rapport aux capacités habituelles | Diminution de plus de 50 % par rapport aux capacités habituelles | Paralyse             |
| <i>Objective</i> : signes objectifs                                            |                                                     |                                                                   |                                                                  |                      |
| Force musculaire                                                               | Perte < 20 %                                        | Perte de 21 à 30 %                                                | Perte de 31 à 50 %                                               | Perte > 50 %         |
| Troubles sensoriels                                                            | Paresthésies                                        | Diminution de la sensibilité vibratoire                           | Diminution de la sensibilité à la piqure                         | Anesthésie           |
| Réflexes ostéotendineux                                                        | Diminués                                            | Abolis                                                            |                                                                  |                      |
| <i>Management</i> : traitement                                                 |                                                     |                                                                   |                                                                  |                      |
| Douleur                                                                        | Prise occasionnelle d'analgésiques non morphiniques | Prise régulière d'analgésiques non morphiniques                   | Prise régulière d'analgésiques morphiniques                      | Chirurgie            |
| Troubles moteurs                                                               |                                                     |                                                                   |                                                                  |                      |
| Troubles sensitifs                                                             |                                                     |                                                                   |                                                                  |                      |
| <i>Analytic</i> : explorations complémentaires                                 |                                                     |                                                                   |                                                                  |                      |
| IRM                                                                            | Évaluation de l'atrophie musculaire                 |                                                                   |                                                                  |                      |
| EMG                                                                            | Évaluation de la conduction nerveuse                |                                                                   |                                                                  |                      |
| <i>IRM</i> : imagerie par résonance magnétique; <i>EMG</i> : électromyogramme. |                                                     |                                                                   |                                                                  |                      |

## OS EN CROISSANCE

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                | Grade 1                                                  | Grade 2                                                   | Grade 3                                                                   | Grade 4                                                        |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                          |                                                           |                                                                           |                                                                |
| Douleur                                        | Occasionnelle, minime                                    | Intermittente, tolérable                                  | Tenace, intense                                                           | Rebelle, intolérable                                           |
| Boiterie                                       | Légère                                                   | Marquée                                                   | Sévère                                                                    | Marche impossible                                              |
| Séquelles esthétiques                          | Légères, non gênantes                                    | Minimes                                                   | Motées                                                                    | Sévères                                                        |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                          |                                                           |                                                                           |                                                                |
| <b>Extrémités</b>                              |                                                          |                                                           |                                                                           |                                                                |
| Colonne vertébrale : taille assis/debout       | Incurvation légère ou différence de longueur $\leq 2$ cm | Incurvation modérée ou différence de longueur de 2 à 3 cm | Incurvation sévère ou différence de longueur $> 5$ cm                     | Impotence fonctionnelle sévère                                 |
| Colonne vertébrale : scoliose                  | Disproportion légère                                     | Disproportion modérée                                     | Disproportion sévère                                                      |                                                                |
| Colonne vertébrale : cyphose, lordose          | $\leq 5^\circ$                                           | De 6 à $10^\circ$                                         | De 11 à $20^\circ$                                                        | $> 20^\circ$ , avec retentissement cardiopulmonaire            |
| Tête fémorale                                  | Accentuation légère                                      | Accentuation modérée                                      | Accentuation sévère                                                       |                                                                |
| Os plats/os de la face                         | Varus/valgus léger                                       | Varus/valgus modéré                                       | Bascule de la tête fémorale $\leq 60^\circ$ , élargissement de l'épiphyse | Bascule de la tête fémorale $> 60^\circ$ , nécrose avasculaire |
|                                                | Peu de retentissement esthétique                         | Retentissement esthétique léger                           | Retentissement esthétique modéré                                          | Retentissement esthétique très marqué, gêne fonctionnelle      |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                          |                                                           |                                                                           |                                                                |
| <b>Extrémités</b>                              |                                                          | Talonnette mince                                          | Talonnette épaisse                                                        | Chirurgie                                                      |
| Scoliose                                       |                                                          |                                                           | Corset                                                                    | Chirurgie                                                      |
| Tête fémorale                                  |                                                          |                                                           | Enclouage                                                                 | Prothèse de hanche                                             |
| Os plats/os de la face                         |                                                          |                                                           |                                                                           | Chirurgie                                                      |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                          |                                                           |                                                                           |                                                                |
| Courbe de croissance                           | Pas de retard                                            | Retard $\leq 1$ déviation standard                        | Retard $> 1$ déviation standard                                           | Arrêt de croissance                                            |
| Radiographie/TDM                               | Évaluation de l'intégrité osseuse                        |                                                           |                                                                           |                                                                |

TDM : tomodensitométrie.

## Échelle SOMA-LENT.

## OS ADULTE

|                                                | Grade 1                                            | Grade 2                                        | Grade 3                                      | Grade 4                       |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>          |                                                    |                                                |                                              |                               |
| Douleur                                        | Occasionnelle, minimale                            | Intermittente, tolérable                       | Tenace, intense                              | Rebelle, intolérable          |
| Gêne fonctionnelle                             | Lors des activités sportives                       | Lors du travail                                | Lors des activités quotidiennes              | Totale                        |
| Mobilité articulaire                           | Limitée, lors des activités sportives              | Limitée, lors du travail                       | Limitée, lors des activités quotidiennes     | Articulation bloquée, nécrose |
| <b>Objective : signes objectifs</b>            |                                                    |                                                |                                              |                               |
| Fracture                                       |                                                    |                                                | Fêlure                                       | Fracture                      |
| Muqueuse, tissus mous                          |                                                    |                                                | Séquestre                                    |                               |
| Peau                                           | Érythème                                           | Ulcère                                         | Nécrose                                      | Fistule                       |
| Mobilité articulaire                           | Diminution $\leq 10\%$                             | Diminution de 11 à 30%                         | Diminution de 31 à 80%                       | Diminution $> 80\%$           |
| <b>Management : traitement</b>                 |                                                    |                                                |                                              |                               |
| Douleur                                        | Prise occasionnelle d'antalgiques non morphiniques | Prise régulière d'antalgiques non morphiniques | Prise régulière d'antalgiques morphiniques   | Chirurgie                     |
| Gêne fonctionnelle                             | Kinésithérapie occasionnelle                       | Kinésithérapie intermittente                   | Kinésithérapie régulière, traitement médical | Chirurgie                     |
| Mobilité articulaire                           | Kinésithérapie occasionnelle                       | Kinésithérapie intermittente                   | Chirurgie correctrice                        |                               |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b> |                                                    |                                                |                                              |                               |
| Densité osseuse                                | Évaluation de la densité osseuse                   |                                                |                                              |                               |
| Radiologie                                     | Évaluation de l'état osseux et des articulations   |                                                |                                              |                               |
| Arthrographie/arthroscopie                     | Évaluation de l'état des articulations             |                                                |                                              |                               |

## MOELLE OSSEUSE

## Échelle SOMA-LENT.

|                                                           | Grade 1                | Grade 2                                           | Grade 3                                                     | Grade 4                                                      |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>                     |                        |                                                   |                                                             |                                                              |
| Anémie                                                    |                        | Asthénie                                          | Épuisement<br>Fièvre                                        |                                                              |
| Leucopénie                                                |                        |                                                   | Hématomes fréquents                                         | Saignements spontanés                                        |
| Thrombopénie                                              |                        |                                                   |                                                             |                                                              |
| <b>Objective : signes objectifs</b>                       |                        |                                                   |                                                             |                                                              |
| Anémie                                                    |                        | Hémoglobine<br>< 10 g/dL, hématoците < 30 %       | Pâleur                                                      | Polypnée                                                     |
| Leucopénie                                                |                        | Leucocytémie < 2 000/mm <sup>3</sup>              | Infections bénignes                                         | Infections graves                                            |
| Thrombopénie                                              | Myélogramme<br>anormal | De 21 000 à<br>100 000 plaquettes/mm <sup>3</sup> | De 5 000 à 20 000 plaquettes/mm <sup>3</sup> ,<br>pétéchies | Moins de<br>5 000 plaquettes/mm <sup>3</sup> ,<br>hémorragie |
| <b>Management : traitement</b>                            |                        |                                                   |                                                             |                                                              |
| Anémie                                                    |                        | Transfusions occasionnelles                       | Transfusions fréquentes                                     |                                                              |
| Leucopénie                                                |                        |                                                   | Antibiotiques, cytokines                                    |                                                              |
| Thrombopénie                                              |                        |                                                   | Transfusions                                                | Greffe de moelle osseuse                                     |
| <b>Analytic : explorations complémentaires</b>            |                        |                                                   |                                                             |                                                              |
| Évaluation des réserves et capacités de la moelle osseuse |                        |                                                   |                                                             |                                                              |

## PEAU ET TISSU SOUS-CUTANÉ

## Échelle SOMA-LENT.

|                                               | Grade 1                  | Grade 2                         | Grade 3                               | Grade 4                    |
|-----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| <b>Subjective : signes subjectifs</b>         |                          |                                 |                                       |                            |
| Peau squameuse ou rugueuse                    | Asymptomatique           | Symptomatique                   | Nécessité de soins constants          | Trouble invalidant         |
| Troubles sensitifs                            | Hypersensibilité, prurit | Douleur intermittente           | Douleur tenace                        |                            |
| <b>Objective : signes objectifs</b>           |                          |                                 |                                       |                            |
| Gédème                                        | Présent, asymptomatique  | Gêne fonctionnelle minime       | Gêne fonctionnelle modérée            | Gêne fonctionnelle majeure |
| Alopécie                                      | Cheveux clairsemés       | Alopécie définitive, en plaques | Alopécie définitive, complète         |                            |
| Hyper/hypopigmentation                        | Transitoire, légère      | Permanente, marquée             | Atteignant les plans sous-cutanés     | Dénudation osseuse         |
| Ulcère/nécrose                                | Limité à l'épiderme      | Atteignant le derme             | Sévères                               | Gêne fonctionnelle majeure |
| Télangiectasies                               | Minimes                  | Modérés                         | Gêne fonctionnelle modérée            | Gêne fonctionnelle majeure |
| Fibrose/cicatrice                             | Asymptomatique           | Gêne fonctionnelle minime       | Gêne fonctionnelle modérée            |                            |
| Atrophie/rétraction                           | Asymptomatique           | Gêne fonctionnelle minime       |                                       |                            |
| <b>Management : traitement</b>                |                          |                                 |                                       |                            |
| Sécheresse cutanée                            |                          |                                 | Traitement médical                    |                            |
| Troubles sensitifs                            |                          | Traitement médical intermittent | Traitement médical permanent          | Chirurgie                  |
| Ulcère                                        |                          |                                 | Traitement médical                    | Chirurgie                  |
| Gédème                                        |                          |                                 | Traitement médical                    | Chirurgie                  |
| Fibrose/cicatrice                             |                          |                                 | Traitement médical                    |                            |
| <b>Analytic : explorations fonctionnelles</b> |                          |                                 |                                       |                            |
| Photographies en couleurs                     |                          |                                 | Évaluation des modifications d'aspect |                            |



## Annexe IV

### Échelle de performance

| OMS | IK  | Description                                                                                  |
|-----|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0   | 100 | Normal, ne se plaint de rien : pas de signe de la maladie                                    |
|     | 90  | Capable d'une activité normale. Signes minimales de la maladie                               |
| 1   | 80  | Capable d'une activité normale avec effort. Quelques signes de la maladie                    |
| 2   | 70  | Prend soin de lui-même, mais est incapable d'une activité normale ou d'un travail            |
| 3   | 60  | Requiert une assistance épisodique mais subvient à la plupart de ses besoins                 |
|     | 50  | A besoin d'une assistance importante et de soins médicaux fréquents                          |
| 4   | 40  | Impotent. A besoin d'une assistance et de soins spéciaux                                     |
|     | 30  | Sévèrement atteint. L'hospitalisation est souhaitable bien que la mort ne soit pas imminente |
|     | 20  | Gravement malade, hospitalisation et soins intensifs indispensables                          |
|     | 10  | Moribond                                                                                     |

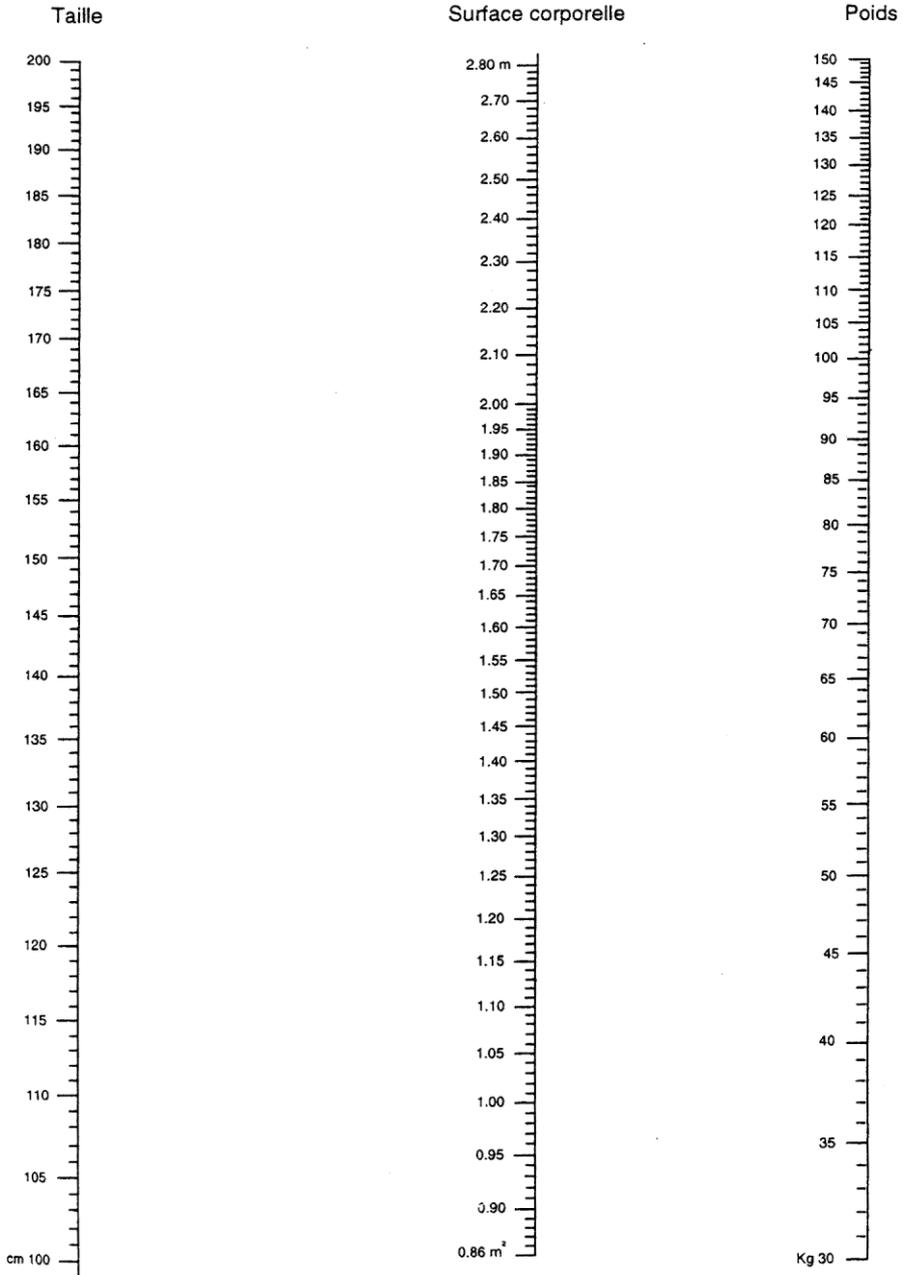
IK : index de Karnofsky.



# Annexe V

## Abaque de surface corporelle

### - Adultes -





# Index

## A

ABVD, 802  
actiniques (kératoses), 688  
adénocarcinome, 341  
adénome, 342  
adjuvant, 12, 18, 38  
AJCC, 674  
alkylants, 24  
allergie, 135  
American Joint Committee on  
  Cancer, 674  
amiante 259  
Amsterdam (critères), 360  
anastrozole, 48  
anémie, 138, 893  
annonce d'un cancer, 945  
anorexie, 924  
anticorps monoclonaux, 62, 64  
anti-émétique, 927  
antiœstrogène, 48  
anus, 388  
aromatase (inhibiteur), 47  
astrocytomes, 592  
autogreffe, 734

## B

basocellulaires (carcinomes), 685  
BCG, 493  
bêta-2 microglobuline, 780  
bléomycine, 7, 122, 138  
blocs neurolytiques, 909  
Bowen (maladie de), 688  
bronchique (cancer), 219

## C

camptothécines, 32  
carboplatine, 28  
carcinomes thymiques, 299

cardiovasculaires  
  (complications), 135  
castration, 186, 437  
cathéter, 873  
cavité buccale, 206  
cellules souches  
  périphériques, 732, 900  
chimioradiothérapie, 17, 351, 416  
chimiothérapie, 5, 17, 23, 50, 62,  
  77, 91, 106  
chlorodésoxyadénosine, 840  
cholangiocarcinome, 401  
CIS, 581  
cis-diaminodichloroplatine, 29  
CIVD, 134, 141  
Clark (indice de), 673  
col (cancer du), 577  
côlon (cancer du), 359  
critères d'Amsterdam, 360  
curabilité, 99  
curithérapie, 206  
cutanés (carcinomes), 685  
cystectomie, 493  
cystite, 142

## D

docétaxel, 43  
dose-intensité, 91  
douleur, 909  
doxorubicine, 32  
dyspnée, 933

## E

endomètre (cancer de), 517  
épirubicine, 122, 136, 179, 189  
estomac (cancer de), 341  
Erdheim-Chester (maladie de), 849  
érythropoïétine, 893

estomac (cancer de), 341  
 étoposide, 18, 118, 189  
 exemestane, 48  
 extravasation, 137, 140

**F**

5-fluorouracile (5-FU), 38  
 facteurs de croissance, 893  
 factoriel (plan), 968  
 fentanyl, 909  
 fibrosarcome, 615  
 fibrose, 95  
 Fleming (plan de), 960  
 foie, 401

**G**

GIST, 305  
 G-CSF, 900  
 Gehan (plan de), 959  
 gemcitabine, 239, 269, 408  
 gencives, 202  
 germinales (tumeurs), 457  
 Gleason (score de), 429  
 glioblastomes, 592  
 GM-CSF, 900  
 greffe, 748  
 guérison, 100  
 GVH, 141

**H**

HER2, 66, 74  
 hépatocellulaire (carcinome), 401  
 histiocytome, 615  
 HNPCC, 360  
 Hodgkin (lymphome), 793  
 hormonothérapie, 185  
 hypercalcémie, 142  
 hyponatrémie, 142  
 hystérectomie, 578, 581

**I**

IL-2 (interleukine-2), 677  
 immunodéficience humaine, 709  
 immunothérapie, 556, 677  
 infections, 151  
 insuffisance rénale, 142

interféron, 268, 475, 677, 752, 839  
 interleukine-2, 475, 677

**L**

larynx, 200, 202  
 léiomyosarcome, 615  
 létrozole, 48  
 leucémie(s), 837  
 - myéloïde, 745  
 - aiguës, 729  
 liposarcome, 615  
 lymphomes, 817

**M**

maladie  
 - Erdheim-Chester, 849  
 - Hodgkin, 709  
 - Merkel, 849  
 médiastin, 277  
 médullaire (cancer), 657  
 mégestrol, 49  
 mélanome, 673  
 Merkel (maladie de), 849  
 mésothéliome, 259  
 MOPP, 802, 804  
 morphine, 914  
 myélodysplasiques  
 (syndromes), 757  
 myélome, 779  
 myéloprolifératifs (syndromes), 769

**N**

nasopharynx, 202  
 nitrosourées, 27  
 non à petites cellules  
 (cancer bronchique), 219

**O**

œsophage (cancer de), 327  
 oncogériatrie, 111  
 oropharynx, 199  
 ovaire, 531  
 oxaliplatine, 29

**P**

paclitaxel, 42

PAF, 361  
 pancréas, 415  
 petites cellules  
 (cancer bronchique), 235  
 pharynx, 202  
 phase I (essais de), 957  
 phase II (essais de), 959  
 plan factoriel, 968  
 platine, 28  
 pleurectomie, 265  
 prostate, 427  
 PSA, 427

## R

radiations ionisantes, 91, 167  
 radiothérapie, 17, 415  
 raloxifène, 48  
 REAL (classification), 819, 855  
 récepteurs aux hormones, 47  
 rectum, 359  
 rein (cancer du), 469  
 rhabdomyosarcome, 615  
 rituximab, 121, 135

## S

sarcomes de l'os, 635  
 Second Look, 536  
 sein (cancer du), 175, 185  
 séminome(s), 285, 458  
 sida, 710  
 SOMA-LENT (système), 168  
 soins de support, 883  
 spinocellulaires (carcinomes), 685  
 staging, 9  
 stromales (tumeurs), 305  
 strontium, 450  
 sujet âgé, 116  
 syndrome(s)  
 - fuite capillaire, 134  
 - leucostase, 134  
 - lyse tumorale, 134  
 - hyperviscosité, 134  
 - systémiques, 133

synoviosarcome, 615  
 système SOMA-LENT, 168

## T

tamoxifène, 47  
 taxanes, 187  
 Tchernobyl, 655  
 tératome, 284  
 testicule, 457  
 thalidomide, 785  
 thymiques (tumeurs), 293  
 thymolipome, 283  
 thymome(s), 279, 299  
 thymus, 293  
 thyroïdien (cancer), 655  
 topotécan, 32  
 transitionnelles (cellules), 486  
 trastuzumab, 74  
 tricholeucocytes (leucémie à), 837  
 tumeurs rares, 849

## U

uretère, 485

## V

vaccins, 153  
 VADS, 62, 77  
 vagin (cancer du), 577  
 verge (tumeur), 495  
 vessie, 485  
 vieillissement, 111, 117  
 VIH, 388, 709  
 vincristine, 40, 119, 136, 142  
 vinorelbine, 41, 60, 136

## X

*xeroderma pigmentosum*, 687