

# Tendances nouvelles dans le traitement des tumeurs solides malignes les plus fréquentes

## *New trends in the management of common solid malignant tumors*

**J. Klastersky et A. Awada**

Service de Médecine Interne et Laboratoire d'Investigation Clinique H.J. Tagnon,  
Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles

### RESUME

*Pour modifier un traitement considéré standard, nous exigeons d'avoir la preuve, basée sur les conclusions d'essais cliniques bien conduits, qu'un bénéfice pour le traitement peut résulter de telles modifications ("evidence-based medicine").*

*Nous avons choisi de revoir et de commenter les études cliniques dans le domaine de la cancérologie, qui ont été publiées surtout dans le New England Journal of Medicine (NEJM), en 2004. Nous avons choisi cette manière de procéder compte tenu des critères de qualité très élevés exigés par le NEJM pour publier des essais cliniques et parce que le NEJM ne s'adresse pas uniquement à des spécialistes pointus.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 425-32*

### ABSTRACT

*Evidence-based medicine has become a requisite for novel therapies. It requires demonstration, in well performed clinical trials, that a benefit for the patients can be obtained by changing what is considered as a standard treatment. The present review deals with the clinical trials in the field of cancer therapy which have been published, during 2004, mainly in the New England Journal of Medicine (NEJM). We selected this mode of operation since the NEJM publishes highly selected papers after thoroughful peer review ; moreover, the selection of the paper published by the NEJM is intended for general practitioners in the different areas of medicine and critical editorial comments are offered for major contributions.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 425-32*

**Key words :** *cancer, clinical trials, solid tumors, oncological therapy*

### INTRODUCTION

Une pratique clinique basée sur l'évidence expérimentale est devenue une exigence pour introduire de nouvelles formes de traitement. Elle requiert la démonstration qu'un bénéfice pour le patient peut être obtenu par des modifications de ce que l'on considère comme le traitement standard. Cette démonstration ne peut venir que d'études cliniques bien conduites ; le plus souvent comparatives et portant souvent sur des nombres élevés de sujets.

La présente revue commente surtout les essais cliniques publiés pour les tumeurs solides, en 2004,

dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), dans le domaine de la cancérologie. Nous avons choisi cette méthodologie parce que le NEJM publie des travaux suite à une sélection sévère par des experts de très haut niveau ; de plus, le NEJM s'adresse à des praticiens dans divers domaines médicaux plutôt qu'à des spécialistes pointus. Enfin, les articles les plus importants sont assortis de commentaires éditoriaux de qualité.

Nous espérons ainsi apporter aux lecteurs de la *Revue Médicale de Bruxelles*, un éclairage utile sur les tendances actuelles dans le traitement de quelques tumeurs solides courantes.

## LES CANCERS PULMONAIRES

Les cancers pulmonaires restent la première cause de décès par cancer ; on estime actuellement que près d'un million de personnes développent une telle néoplasie chaque année, dans le monde, et que plus de 90 % en meurent. Dans les pays les plus médicalisés (cf. USA ou Europe occidentale), la survie globale à 5 ans est seulement de 14 %. Devant un dénominateur pareil, tous les progrès thérapeutiques, même minimes, sont les bienvenus. Malheureusement, malgré les modalités nouvelles, souvent multidisciplinaires<sup>1</sup>, la seule chance de guérison pour les cancers non microcellulaires, qui représentent 80 % de l'ensemble, reste la chirurgie. L'association d'une chimiothérapie adjuvante à la résection complète d'une tumeur pulmonaire opérable (stades I, II et III) peut-elle améliorer le taux de survie ? Deux études contrôlées viennent d'être publiées et sont positives. La première menée par l'*International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group* porte sur 1.867 patients qui reçoivent ou non une chimiothérapie (3 ou 4 cycles d'une bithérapie à base de cisplatine) après une résection complète de la tumeur<sup>2</sup>. Les patients traités par chimiothérapie ont présenté une survie significativement plus longue que les patients seulement opérés ; le bénéfice global de survie après 5 ans était de 4,1 %, une valeur semblable à celle observée pour les chimiothérapies adjuvantes des cancers mammaires, ovariens et coliques. Ces observations confirment des données d'une méta-analyse antérieure<sup>3</sup> qui prédisait un bénéfice de survie à 5 ans de 5 % ; elles établissent un nouveau standard de traitement des cancers pulmonaires opérables, susceptible de sauver des milliers de vie chaque année. Les problèmes, non résolus dans ce domaine, restent à élucider comme le type de chimiothérapie à utiliser (faut-il nécessairement du cisplatine ?), la toxicité acceptable (0,8 % de patients traités sont morts des suites de la chimiothérapie et 23 % ont présenté au moins une complication grave, le plus souvent en rapport avec la myélotoxicité), le rôle de la radiothérapie et la meilleure séquence de la chirurgie et de la chimiothérapie (traitement adjuvant ou néo-adjuvant)<sup>4</sup>. Une autre étude, par un groupe japonais, a rapporté un bénéfice en survie pour un traitement adjuvant par uracil-tegafur (ftorafur) d'adénocarcinomes au stade I<sup>5</sup>. Le bénéfice en survie globale était de 11 % à 5 ans (survie respective de 85 % et de 74 % pour les patients traités ou non par chimiothérapie) pour les tumeurs T2 (> 2 cm) ; les patients ayant des T1 (< 2 cm) n'ont pas bénéficié du traitement adjuvant, la survie à 5 ans, avec ou sans chimiothérapie étant de 90 %. L'intérêt de cette étude réside dans la facilité de l'administration de la chimiothérapie adjuvante, puisqu'il s'agit d'un traitement oral, qui a pu être poursuivi pendant 1 à 2 ans avec une bonne tolérance (toxicité de grade III chez seulement 2 % des patients).

Les résultats sont surprenants dans la mesure où le 5-fluorouracile, dont le ftorafur est un précurseur, n'a guère d'activité par lui-même dans les cancers pulmonaires. Toutefois, l'explication de l'efficacité

pourrait résider, ici, dans la modalité d'administration du composé uracil-ftorafur : l'administration orale reproduisant une injection intraveineuse continue de 5-fluorouracil, dont les effets bénéfiques ont été démontrés dans diverses études récentes sur le cancer colorectal.

Il serait intéressant de voir si une autre fluoropyrimidine orale, la capecitabine (Xeloda) qui est aussi un précurseur du 5-fluorouracil, pourrait être active au même titre que le ftorafur, qui n'est pas disponible chez nous. La capecitabine est active dans les cancers du sein et du côlon mais il n'est pas certain qu'elle le soit dans les cancers pulmonaires qui surexpriment la dihydropyrimidine deshydrogenase, l'enzyme qui catabolise le 5-fluorouracil<sup>6</sup>.

Un autre composé intéressant pour le traitement, par voie orale, des cancers pulmonaires non microcellulaires, est le gefitinib (Iressa). Le gefitinib vise le site ATP de la tyrosine kinase de l'"*epidermal growth factor receptor*" (EGFR) qui est surexprimé dans 40 à 80 % de ces cancers et de nombreux autres cancers épithéliaux. Le gefitinib entraîne des réponses rapides, souvent spectaculaires et durables, chez quelque 10 % des patients atteints de cancers non microcellulaires. Cet effet n'est pas en rapport avec le niveau d'expression de l'EGFR par la tumeur et l'explication de cette contradiction apparente vient d'être montrée ; en fait, les tumeurs des patients qui répondent au gefitinib présentent des mutations somatiques dans le domaine tyrosine kinase du gène de l'EGFR, entraînant une activité tyrosine kinase augmentée en réponse à l'EGF, et causant une sensibilité accrue à l'inhibition par le gefitinib<sup>7</sup>. Ces mutations ne sont pas retrouvées chez les patients ne répondant pas au médicament. Cette situation est semblable à celles décrites pour l'imatinib (Glivec) dans la leucémie myéloïde chronique où la translocation BCR-ABL active l'ABL tyrosine kinase et pour les tumeurs stromales du tube digestif exprimant la mutation C-KIT. De même, pour le trastuzumab (Herceptin) dans le cancer du sein présentant une amplification du gène HER 2. De nombreuses questions persistent toutefois. Pourquoi surtout les femmes, les non-fumeurs et les patients atteints de cancer bronchoalvéolaire ou d'adénocarcinome répondent au gefitinib ? Les mêmes mutations somatiques expliquent-elles l'activité de l'erlotinib (Tarceva), un autre inhibiteur de l'EGFR, également actif dans les cancers non microcellulaires du poumon<sup>8</sup> ?

Quoi qu'il en soit, même si seulement 10 % des patients atteints répondent au gefitinib, le médicament a un potentiel réel pour des milliers de patients, d'autant plus que la tolérance est, en général, excellente. La découverte des mutations somatiques qui expliquent l'activité du gefitinib (et d'autres mutations qui expliquent la résistance) permet aussi d'identifier les patients qui ont les meilleures chances de répondre (ou de ne pas répondre) au médicament. Des anticorps monoclonaux bloquant soit l'EGFR (cetuximab) soit le VEGF (bevacizumab) sont aussi en cours d'investigation

clinique dans le cancer du poumon non microcellulaire métastatique surtout en combinaison avec la chimiothérapie. En fait, dans une étude randomisée, de phase II, le bevacizumab combiné à l'association de carboplatine et paclitaxel entraîne un taux de réponse plus élevé (31,5 *versus* 18,8 %) et un modeste avantage de survie<sup>17</sup>. Les bénéfices doivent être confrontés au coût élevé du bevacizumab ; un traitement de 40 semaines entraînant un surcoût de plusieurs milliers de dollars<sup>16</sup>.

## LES CANCERS DE LA SPHERE ORL

Environ 80.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en Europe occidentale. Le traitement standard consiste en chirurgie et/ou radiothérapie pour les formes limitées (T1, T2) et une approche multidisciplinaire incluant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie pour les formes localement étendues. La chimiothérapie néo-adjuvante, administrée avant la radiothérapie, peut parfois permettre d'éviter une chirurgie mutilante avec préservation du larynx mais ne modifie pas la survie globale. Plus récemment, à l'ASCO 2004, l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) a présenté les résultats d'une étude randomisée dans les tumeurs localement avancées et inopérables (cisplatine + 5-fluorouracil ± docetaxel en néo-adjuvant suivis de radiothérapie) ; la survie était significativement meilleure dans le groupe docetaxel. Ces résultats ont permis un regain d'intérêt dans l'approche néo-adjuvante. Pour les tumeurs localement étendues, une récurrence locale après le traitement se manifeste dans 30 % des cas et des métastases à distance apparaissent dans 25 % des cas ; la survie à 5 ans est alors de l'ordre de 25 à 40 %. Les récurrences locales apparaissent principalement chez des patients ayant des tumeurs de grande taille (T3, T4), 2 ou plus de 2 adénopathies métastatiques, une extension extracapsulaire de celles-ci, des marges de résection envahies, une infiltration péri-neurale ou des embolies métastatiques vasculaires. Plusieurs études cliniques et méta-analyses avaient montré qu'une chimiothérapie administrée concomitamment à la radiothérapie, chez ces patients à haut risque de récurrence locale et à distance, amenait un avantage modeste mais certain de survie. A présent, 2 études cliniques comparatives ont évalué l'association radiothérapie et chimiothérapie par cisplatine en situation adjuvante, à la radiothérapie seule, chez de tels patients à risque élevé de récurrences, ayant subi une résection complète de la tumeur initiale. La première par le groupe RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*)<sup>9</sup> rapporte un contrôle local dans 82 % pour le traitement combiné et 72 % pour la radiothérapie ; la durée de survie sans rechute était significativement prolongée mais pas la survie globale.

La seconde étude, par l'EORTC montre un contrôle local à 5 ans de 82 % pour le traitement combiné et de 69 % pour la radiothérapie seule ; ici, non seulement la survie sans rechute mais aussi la survie globale étaient significativement prolongées chez les patients traités par radiothérapie et chimiothérapie<sup>10</sup>.

Bien que l'association de chimiothérapie à la radiothérapie postopératoire chez des patients à risque élevé de récurrence locale soit clairement favorable, il faut souligner que la thérapie combinée entraîne un net surcroît d'effets secondaires sérieux et, peut-être, un excès de mortalité (2 % vs 0 % dans l'étude RTOG). Dans les 2 études, la fréquence des métastases à distance était identique dans les 2 groupes (20-25 %), suggérant que le cisplatine agit surtout comme radiopotentialisateur plutôt que comme chimiothérapie systémique. Il n'en reste pas moins que le taux de récurrence locale reste de l'ordre de 20 %, dans la meilleure des situations, et que donc des progrès sont nécessaires. Il est probable que ceux-ci pourraient découler de nouvelles modalités radiothérapiques (conformationnelle, radiothérapie à intensité modulée) plus efficaces. En même temps, il faudra mieux choisir les patients susceptibles de bénéficier le plus de ces techniques et peser soigneusement leurs effets indésirables par rapport au bénéfice clinique<sup>11</sup>.

## LES TUMEURS DIGESTIVES

Le cancer colique représente la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer dans les pays occidentaux et le seul traitement curatif - dans l'ensemble, chez quelques 60 % des patients - est la chirurgie. Des données récentes montrent que cette dernière peut être réalisée de manière sûre et efficace par laparoscopie<sup>12</sup>. Dans une étude multicentrique récente, les patients opérés par laparoscopie ou par laparotomie avaient une survie à 3 ans équivalente (85 %) et aucune différence dans la fréquence ou le type de récurrence ne fut notée. Les patients opérés par laparoscopie ont eu une hospitalisation plus courte et ont reçu moins d'analgésiques. Il n'y a pas eu de différence en ce qui concerne les complications postopératoires.

Il est probable que la résection des tumeurs coliques par laparoscopie deviendra de plus en plus courante ; pour cela, il faudra passer par un changement de la formation des chirurgiens et profiter de nouveaux développements technologiques rendant l'accès à ce type d'intervention plus aisé pour un plus grand nombre d'opérateurs<sup>13</sup>.

L'association de chimiothérapie adjuvante par 5-fluorouracil et acide folinique (leucovorin) à la chirurgie d'exérèse des cancers coliques permet d'augmenter la survie globale à 5 ans de 51 à 64 %. L'addition d'oxaliplatine à cette combinaison de fluorouracil et de leucovorin augmente significativement le taux de réponse et la survie sans progression des patients atteints de tumeurs métastasées ; cette combinaison est au moins équivalente à l'association irinotecan, fluorouracil et leucovorin.

Donc logiquement, on a utilisé l'association d'oxaliplatine, de fluorouracile et de leucovorin (folfox) pour le traitement adjuvant des cancers coliques. Une étude récente portant sur 2.246 patients atteints de tumeurs aux stades II et III a montré un avantage pour la combinaison à base d'oxaliplatine par rapport à

l'association de fluorouracil et leucovorin ; le taux de survie sans rechute à 3 ans étant respectivement de 78,2 et 72,9 %. Toutefois, et avec ce suivi médian relativement court, il n'y avait pas de différence pour ce qui est de la survie globale et les patients traités par l'oxaliplatine ont présenté un taux significatif de neutropénie fébrile (1,8 %) et de neuropathie périphérique (12,4 %). Les patients ayant des tumeurs au stade III (surtout plus de 3 ganglions atteints ou/et une infiltration au-delà de la séreuse) ont bénéficié du traitement adjuvant (72,2 % vs 65,3 %) alors que pour ceux au stade II, le gain était marginal (87 % vs 84 %). Ce type d'observation avait été déjà fait dans d'autres études et, donc la chimiothérapie adjuvante est discutable pour les patients ayant des tumeurs au stade II ; certainement, compte tenu de la toxicité de l'oxaliplatine, un schéma adjuvant contenant cet agent ne se justifie pas chez de tels patients<sup>14</sup>. Pour les autres, la décision devait être influencée par le risque de récurrence et de toxicité propre à chaque patient, en tenant compte de ce que le bénéfice observé portait sur la survie sans récurrence et que la mortalité globale était identique dans les 2 groupes étudiés.

Une avancée importante, pour le traitement des cancers coliques métastatiques semble être le bevacizumab (Avastin) qui est un anticorps monoclonal murin humanisé dirigé contre le " *vascular endothelial growth factor* " (VEGF). Ce produit a un effet anti-angiogénique et pourrait également améliorer la pénétration des agents cytostatiques dans les tumeurs, en modifiant leur vascularisation. Une étude récente a comparé, chez des patients atteints de cancers coliques métastatiques, le bevacizumab combiné à l'irinotecan plus le fluorouracil et leucovorin (folfiri) au folfiri avec un placebo<sup>15</sup>. Cette étude a montré clairement l'apport du bevacizumab en termes de survie médiane globale (20,3 vs 15,6 mois), de réponse objective (44,8 vs 34,8 %) et de survie sans récurrence (10,6 vs 6,2 mois). Les patients traités par bevacizumab ont présenté plus souvent une hypertension artérielle bénigne (11 vs 2,3 %) et, curieusement, une incidence relativement élevée (1,8 %) de perforation du tube digestif. L'étude folfox ± bevacizumab dans le cancer colique métastatique est en cours d'analyse et les résultats préliminaires sont prometteurs.

Il est possible, mais non certain, que l'effet favorable du bevacizumab soit lié aux propriétés anti-angiogéniques du médicament, mais d'autres hypothèses restent plausibles, comme un effet sur la distribution des agents chimiothérapeutiques dans la tumeur<sup>16</sup>. De plus, il faut être conscient qu'il n'y a pas de preuve que le bevacizumab seul soit très actif pour le traitement des cancers coliques. Finalement, des études cliniques disponibles, il semble que le bevacizumab devrait être administré tôt dans l'évolution néoplasique afin d'obtenir les meilleurs résultats.

Toutefois, il n'en reste pas moins que, en combinaison avec une chimiothérapie active, le folfiri en l'occurrence, le bevacizumab améliore significativement les résultats ; ce traitement reste

néanmoins palliatif.

Un autre progrès dans le traitement des cancers coliques métastatiques est l'introduction du cetuximab (Erbix) qui cible le récepteur de l'" *epidermal growth factor* " (EGFR) ; le gène de l'EGFR est surexprimé dans 60-80 % des cancers coliques et cette surexpression est associée à un pronostic plus mauvais. Le cetuximab entraîne 10 % de réponses objectives chez des patients atteints de cancer colique, réfractaire aux chimiothérapies classiques<sup>18</sup>.

Le cetuximab peut également restaurer la sensibilité à l'irinotecan de tumeurs devenues résistantes à celui-ci ; une étude récente, portant sur 329 patients ayant progressé pendant ou immédiatement après un traitement à base d'irinotecan, montre un bénéfice pour un traitement à base de cetuximab plus irinotecan par rapport au cetuximab seul<sup>19</sup>. Le taux de réponse (22,9 vs 10,8 %), la survie médiane sans récurrence (4,1 vs 1,5 mois) et la survie globale (8,6 vs 6,9 mois) étaient supérieurs pour la combinaison ; ces résultats sont similaires quelle que soit l'expression de l'EGFR en immunohistochimie (1+, 2+ ou 3+) ; l'activité du cetuximab seul restant fort modeste chez ce type de patients prétraités.

De nombreuses questions persistent quant au rôle précis du cetuximab dans le traitement des cancers coliques : la prédiction correcte des patients qui sont le plus susceptibles de répondre, l'impact de l'addition du cetuximab à des schémas contenant l'oxaliplatine, son apport dans les traitements adjuvants et les traitements de première ligne, ainsi que le rôle futur d'anticorps contre EGFR, complètement humanisés comme EMD 72000 et ABX-EGF<sup>20</sup>.

Le cancer du rectum, lui, se différencie principalement du cancer colique par sa tendance à récidiver surtout localement ; ces récurrences sont difficiles à traiter et entraînent des conséquences dramatiques pour la qualité de vie des patients. La prévention de ces récurrences postopératoires par une radiothérapie ou mieux une radio-chimiothérapie adjuvante (à base de fluorouracil) a été recommandée pour les patients ayant des tumeurs aux stades II (infiltration trans-pariétale sans ganglions) et III (ganglions positifs). Une comparaison récente entre une chimio-radiothérapie postopératoire et préopératoire montre un avantage pour cette dernière<sup>21</sup>. Les taux de survie à 5 ans sont supérieurs (76 vs 74 %), le taux de récurrence locale à 5 ans est inférieur (6 vs 13 %) et la fréquence des complications précoces et tardives est significativement plus basse. La survie globale n'a pas été influencée. Parmi les problèmes demeurant non résolus, il y a celui du surtraitement possible de tumeurs dont le stade est surestimé : environ 20 % des patients dans le groupe traité en préopératoire et ce malgré l'utilisation de l'échographie endorectale. Le type de radiothérapie, et notamment son fractionnement, est important pour minimiser les troubles du transit colique en post-traitement ainsi que les problèmes urinaires et sexuels ; en bref, la qualité de vie doit être prise en

compte aussi bien que l'efficacité oncologique<sup>22</sup>.

Pour les cancers du pancréas, la chirurgie seule offre un espoir de guérison mais peu de tumeurs sont opérables et la survie à long terme est médiocre. Une étude récente montre qu'une chimiothérapie postopératoire à base de fluorouracil augmente la survie à 5 ans (21 % vs 8 %) mais que la radiothérapie (futelle potentialisée par du fluorouracil) est associée avec une survie moindre que l'administration de chimiothérapie seule ou l'absence de tout traitement (10 % vs 20 %)<sup>23</sup>.

En fait, les patients traités par radiothérapie ont présenté une survie médiane inférieure aux contrôles, suggérant que les effets secondaires de la radiothérapie en étaient responsables<sup>24</sup>.

L'avenir de la recherche, dans le traitement adjuvant du cancer du pancréas, devrait se concentrer sur le rôle d'agents comme les dérivés platinés (cisplatine ou oxaliplatine) et/ou la gemcitabine, en combinaison avec le fluorouracil. Des agents biologiques (interferon alpha, inhibiteurs de la farnesyltransferase, trastuzumab et cetuximab) sont actuellement testés pour les tumeurs métastasées et représentent des options à investiguer dans le traitement adjuvant.

## LES TUMEURS DU SEIN

Pour les petites tumeurs du sein (T1, T2, N0) l'attitude standard consiste en tumorectomie suivie de radiothérapie ; pour les tumeurs exprimant les récepteurs d'hormones, l'addition de tamoxifène (Nolvadex) diminue encore davantage le risque de récurrence locale et prolonge la survie.

Toutefois, la radiothérapie n'est pas sans risques ou inconvénients ; elle augmente la morbidité et la mortalité par insuffisance cardiaque et cause surtout une série de complications locales : douleur, œdème, fibrose et défauts cosmétiques, chez une proportion significative de patientes.

Il est donc normal que l'on ait cherché à éviter la radiothérapie chez certaines malades. Dans une étude canadienne, on a trouvé, chez des femmes de plus de 50 ans, présentant des tumeurs T1 ou T2, N0 et exprimant des récepteurs, que le taux de rechutes locales à 5 ans était de 0,6 % pour les patientes irradiées et recevant le tamoxifène et de 7,7 % chez celles qui n'avaient reçu que le tamoxifène<sup>25</sup>. Le taux de rechutes axillaires était également différent (0,5 vs 2,5 %), mais non la survie globale.

Une autre étude, américaine, a posé la même question mais chez des femmes de plus de 70 ans et ayant des tumeurs T1 N0 ; à 5 ans, le taux de récurrence locale était de 4 % pour les patientes recevant seulement du tamoxifène et 1 % pour celles qui furent irradiées en plus de l'hormonothérapie<sup>26</sup>. Il n'y avait pas de différence pour ce qui est des récurrences à distance, et la survie dans les 2 groupes était identique. Donc, clairement, on peut se passer de la radiothérapie chez certaines patientes. Les décisions vont certainement

bénéficier, dans le futur, des apports de la biologie moléculaire et de la génétique qui pourront établir le profil biologique des tumeurs (pharmacogénomique) et des patientes (pharmacogénétique) les plus susceptibles de répondre aux traitements<sup>27</sup>.

L'administration, à titre adjuvant, pendant 5 ans, de tamoxifène est, par ailleurs, le traitement standard chez les patientes atteintes de tumeurs exprimant des récepteurs pour les œstrogènes. Une étude récente suggère que l'administration d'exemestane (Aromasin) (un inactivateur stéroïdien de l'aromatase qui transforme les androgènes en œstrogènes) pendant 2-3 ans, suite à 2-3 ans d'administration de tamoxifène à titre adjuvant, produit un bénéfice absolu en survie sans rechute de 4,7 %, 3 ans après le début de l'exemestane<sup>28</sup> et ce par rapport à un traitement continu par tamoxifène seul. Cette stratégie fut également efficace pour mieux prévenir l'apparition d'un cancer du sein controlatéral et de cancers de l'endomètre ; les thrombo-embolies furent également moins fréquentes ; par contre, il y a plus de complications liées à l'ostéoporose. Ces observations ne sont pas surprenantes puisque les inhibiteurs de l'aromatase sont plus efficaces que le tamoxifène ou d'autres manipulations hormonales dans les cancers métastasés. Elle vont dans le même sens que des études qui ont montré la supériorité de la séquence tamoxifène (5 ans) - letrozole (3-5 ans) (Femara) (un autre inhibiteur mais non stéroïdien de l'aromatase) par rapport au tamoxifène seul et l'étude ATAC qui a montré une supériorité de l'anastrozole (Arimidex) prescrit dès le début de l'hormonothérapie adjuvante pour une durée de 5 ans par rapport au tamoxifène.

Toutefois, ces études souffrent d'une immaturité pour ce qui est de la survie globale et d'un manque d'évaluation des effets adverses possibles à long terme, et notamment les conséquences possibles d'une suppression œstrogénique totale sur le plan osseux, cardio-vasculaire, sexuel et cognitif, et pour ce qui est de la qualité de vie en général. La publication précoce de ces observations incomplètes place le clinicien et la patiente devant des choix difficiles<sup>29</sup>.

Les difficultés pourraient être partiellement levées grâce aux progrès récents de la biologie moléculaire et de la génétique. En utilisant une technique de " *reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction* (RT-PCR) " sur 21 gènes préalablement sélectionnés, il est possible de prédire la probabilité de récurrence à distance de cancers mammaires N0, ayant reçu une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène. Ce type d'approche, qui peut être réalisé sur du matériel biopsique conservé, et qui peut être probablement adapté dans des laboratoires de routine, pourrait se révéler utile pour prédire la réponse à d'autres thérapies hormonales et à la chimiothérapie<sup>31</sup>.

## LES CANCERS OVARIENS

La plupart des cancers de l'ovaire sont diagnostiqués à un stade avancé, lorsque la tumeur a

envahi largement le péritoine (stade III) ou au-delà (stade IV). On sait que la résection, aussi complète que possible, des masses tumorales intra-abdominales est un facteur de meilleur pronostic, pour autant que cette chirurgie de déblayage (*debulking*) n'ait laissé qu'une masse résiduelle inférieure à 1 cm et qu'elle ait été suivie de chimiothérapie à base de cisplatine et de taxane (paclitaxel ou docetaxel) ; dans ces conditions, la médiane de survie sans récurrence est de l'ordre de 22 mois et la survie médiane globale de quelque 52 mois. Pour les patients ayant des résidus tumoraux plus importants, les survies respectives sont de 14 et 26 mois.

Une étude de l'EORTC avait montré qu'une chirurgie de deuxième intention, chez des patientes ayant bénéficié d'un premier "*debulking*" suboptimal suivi de 3 cycles de chimiothérapie par cisplatine plus cyclophosphamide, permettait de prolonger la survie sans rechute et la survie globale de quelque 5-6 mois<sup>32</sup>. Une étude américaine plus récente<sup>33</sup> a tenté de confirmer ces résultats mais sans succès ; la chirurgie de deuxième intention n'apporte pas de bénéfice en termes de survie. L'explication de cette discordance des résultats siège probablement dans le fait que la chirurgie de première intention avait été beaucoup plus radicale et complète dans l'étude américaine ; ce qui souligne encore une fois l'importance du "*debulking*" initial en partie liée à l'expérience du chirurgien. Si celui-ci ne peut être optimal, alors une chirurgie de 2<sup>ème</sup> intention, après 3 cycles de chimiothérapie, est indiquée et peut améliorer la survie<sup>34</sup>. Il faut également souligner que, dans l'étude américaine, la chimiothérapie a consisté en cisplatine plus paclitaxel, qui est plus active que cisplatine plus cyclophosphamide, utilisée dans l'étude EORTC.

Les axes de recherche clinique actuellement suivis dans les cancers ovariens sont les suivants : augmenter le nombre de cycles de chimiothérapie d'induction ou adjuvante ; recherche des traitements de maintenance et introduction d'autres agents actifs dans la chimiothérapie initiale, comme par exemple le Caelyx, la gemcitabine et le topotecan.

## LE CANCER DE LA PROSTATE

Le traitement du cancer de la prostate métastasé est palliatif ; dans 80 % des cas, la maladie répondra à une suppression androgénique avec une amélioration de symptômes et une réduction du PSA ; toutefois, un échappement aux traitements hormonaux surviendra tôt ou tard. A ce stade, le traitement devient symptomatique : bisphosphonates, analgésiques, radiothérapie, administration de strontium ou samarium radio-actifs se fixant dans les os, corticothérapie et chimiothérapie. L'association de mitoxantrone et de prednisone a été décrite comme supérieure à la prednisone seule pour améliorer la qualité de vie et réduire les douleurs chez des patients atteints de cancer prostatique hormono-résistant ; c'est devenu le traitement standard dans ces cas mais aucun prolongement de la survie n'a été obtenu par ce traitement. Deux études récentes

rapportent une amélioration de la survie chez des patients hormono-résistants ; dans un cas, c'est l'association de docetaxel plus prednisone qui se révèle plus efficace que l'association mitoxantrone plus prednisone : la survie médiane passe de 16,5 mois à 18,9 mois avec une amélioration significative de la qualité de vie<sup>35</sup>. Dans l'autre cas, c'est l'association docetaxel plus estramustine qui se révèle plus active que mitoxantrone plus prednisone ; la durée médiane passant de 15,6 mois à 17,5 mois, avec une fréquence de réponses objectives de 11 à 17 %, respectivement<sup>36</sup>. Le docetaxel est un taxane qui inhibe la dépolymérisation des micro-tubules ; ces micro-tubules polymérisés ne peuvent se dissocier, ce qui conduit à une modification du processus mitotique et à l'apoptose ; toutefois, le docetaxel induit l'apoptose par d'autres mécanismes dont certains pourraient être spécifiques à la cellule cancéreuse prostatique devenue résistante à la suppression androgénique.

Quoi qu'il en soit sur le plan biologique, il reste que le cancer de la prostate métastasé et résistant aux manipulations hormonales est une affection très sérieuse par sa symptomatologie souvent invalidante et sa survie relativement courte.

Actuellement, les espoirs de progrès sont principalement basés sur la compréhension des mécanismes qui permettent à la cellule cancéreuse prostatique de survivre à l'ablation androgénique ; le ciblage thérapeutique des gènes impliqués dans ces mécanismes de survie est probablement plus prometteur que les chimiothérapies actuelles<sup>37</sup>.

## LE CANCER DU REIN

Les carcinomes rénaux à cellules claires sont des tumeurs résistantes à la chimiothérapie et l'efficacité de l'immunothérapie par interféron ou interleukine 2 est limitée (taux de réponse 15 %). Par contre, ces tumeurs sont connues comme étant très angiogéniques. Cette qualité a été exploitée récemment avec l'utilisation de trois médicaments ciblés anti-angiogéniques. A l'ASCO 2004, trois études ont été rapportées incluant le BAY 43-9006 (anti-VEGF et inhibiteur de la RAFkinase), SU11248 (anti-VEGFR, PDGFR, C-Kit) et Avastin (anti-VEGF) en combinaison avec erlotinib (anti-EGFR). L'Avastin en monothérapie a déjà montré une augmentation de la survie sans progression<sup>38</sup>. Le taux de réponse objectif était de 20 à 30 % ce qui est substantiel et traduit une percée importante dans le traitement de cette tumeur. Des études randomisées avec ces molécules sont en cours actuellement.

## LES GLIOBLASTOMES

Les glioblastomes sont des tumeurs de mauvais pronostic malgré l'application de la chirurgie et la radiothérapie. Aucun progrès significatif n'a été rapporté ces 20 dernières années. Le témozolomide (Temodal) a montré une activité antitumorale dans diverses tumeurs cérébrales et a été à la base d'une étude randomisée dans les glioblastomes comparant la radiothérapie seule

à la radiothérapie administrée concomitamment au témozolomide suivie par du témozolomide seul, en adjuvant. Il y avait un avantage statistiquement significatif dans le bras combiné<sup>39</sup>. Plus intéressants sont les résultats de l'étude translationnelle, publiés en parallèle à l'étude clinique, qui montre que les tumeurs qui ont une méthylation du promoteur du gène de réparation de l'ADN qui encode la MGMT (O<sup>6</sup> – méthylguanine –DNA méthyltransférase) répondaient mieux au traitement par témozolomide, indiquant ainsi les malades qui vont bénéficier de l'approche combinée<sup>40</sup>.

## LES SOINS SUPPORTIFS

Deux contributions importantes dans le domaine des soins supportifs aux patients traités pour cancer ont été rapportées ; l'une pour ce qui est du traitement empirique des fièvres prolongées chez des sujets neutropéniques et l'autre pour la prévention des mucites associées aux traitements d'induction avant greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les infections fongiques sont une complication redoutable des neutropénies prolongées que l'on observe après le traitement intensif par chimiothérapie de certains cancers hématologiques, avec ou sans transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Parce que le diagnostic de ces infections fongiques est difficile et que le retard dans l'instauration du traitement est associé à une mortalité plus élevée, un traitement empirique à base d'amphotéricine B a été préconisé chez les patients ayant des neutropénies prolongées. Une étude récente montre que la caspofungine - un nouvel agent antifongique de la classe des échinocandines - est supérieure et moins toxique qu'une préparation d'amphotéricine B incluse dans les liposomes<sup>41</sup>. Cette observation importante doit être mise dans le contexte de plusieurs autres études portant sur le traitement empirique des infections fongiques en cas de neutropénie<sup>42</sup>. D'abord, il a été établi que l'amphotéricine conventionnelle était probablement moins efficace et certainement plus toxique que l'amphotéricine liposomale. La caspofungine et le voriconazole (un dérivé azole) paraissent avoir une efficacité semblable, voire meilleure, que l'amphotéricine liposomale, et sont moins toxiques. Donc, aujourd'hui, la question n'est plus vraiment de savoir quel agent antifongique utiliser pour le traitement empirique mais plutôt de mieux sélectionner les patients qui bénéficient vraiment de cette approche, pour éviter le suremploi de ces agents, fort chers. Des approches semblables ont été utilisées avec succès pour le traitement empirique des infections bactériennes<sup>43</sup>.

Les mucites orales sont des complications fréquentes des chimiothérapies intensives et de la radiothérapie, surtout lorsqu'elle est associée à la chimiothérapie concomitante. Il n'y a pas de traitement ni de prévention efficace pour ce type de complications, à l'exception peut-être du rayonnement laser de basse énergie, à appliquer directement sur les lésions<sup>44</sup>. Récemment, une étude contrôlée en double aveugle a

comparé les effets de la palifermine, un facteur de croissance pour les kératinocytes, à un placebo pour la prévention des mucites associées au traitement d'induction précédant une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (irradiation corporelle totale et chimiothérapie à doses élevées) pour diverses néoplasies hématologiques<sup>45</sup>.

L'administration de palifermine a réduit de manière significative l'intensité et la durée des mucites radio-chimiothérapie induites. Une réduction significative de la dose d'opiacés et de l'emploi d'une nutrition parentérale a également été notée. Une autre complication fréquemment associée à la mucite, chez les patients neutropéniques, est l'infection et le sepsis ; potentiellement fatales, ces complications ont pu être réduites par l'utilisation de la palifermine. Aucune toxicité sérieuse n'a été observée.

Bien que le facteur de croissance des kératinocytes ne soit pas exprimé dans les tumeurs hématologiques, la possibilité de stimuler, par la palifermine, la croissance de tumeurs épithéliales ne peut être exclue. Bien que cette possibilité doive être évaluée dans l'avenir, surtout si des mucites associées aux radio-chimiothérapies des tumeurs de la sphère ORL sont traitées par la palifermine, il n'en reste pas moins que cette nouvelle approche est une ajoutée très importante à notre arsenal thérapeutique par ailleurs fort restreint<sup>46</sup>.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Spira A, Ettinger DS : Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 379-92
2. The 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* 2004 ; 250 : 351-60
3. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non-small cell lung cancer ; a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Brit Med J* 1995 ; 311 : 899-909
4. Blum RH : Adjuvant chemotherapy for lung cancer – a new standard of care. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 404-5
5. Kato H, Ichinose Y, Ohta M *et al* : A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1713-21
6. Diasio RB : Adjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the lung – is the standard of care ready for change ? *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1777-9
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R *et al* : Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2129-39
8. Green MR : Targeting targeted therapy. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2191-3
9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA *et al* : Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1937-44
10. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M *et al* : Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1945-52
11. Saunders I, Rojas AM : Management of cancer of the head and neck – a cocktail with your port ? *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1997-9
12. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS *et al* : A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2050-9

13. Pappas TN, Jacobs DO : Laparoscopic resection for colon cancer – the end of the beginning ?  
N Engl J Med 2004 ; 350 : 2091-2
14. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L *et al* : Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2343-51
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny WF *et al* : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2335-42
16. Mayer RJ : Two steps forward in the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2406-8
17. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF *et al* : Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2184-91
18. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr *et al* : Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1177-9
19. Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al* : Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 337-45
20. Erlichman C, Sargent DJ : New treatment options for colorectal cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 391-2
21. Sauer R, Becker H, Hohenberger W *et al* : Preoperative *versus* postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1731-40
22. Madoff RD : Chemoradiotherapy for rectal cancer – when, why, and how ? N Engl J Med 2004 ; 351 : 1790-2
23. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H *et al* : A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1200-10
24. Choti MA : Adjuvant therapy for pancreatic cancer – the debate continues. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1249-51
25. Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA *et al* : Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 963-70
26. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D *et al* : Lumpectomy plus tamoxifene with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 971-7
27. Smith IE, Ross GM : Breast radiotherapy after lumpectomy – no longer always necessary. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1021-3
28. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ *et al* : A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1081-92
29. Piccart-Gebhart MJ : New stars in the sky of treatment for early breast cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1140-2
30. Paik S, Shak S, Tang G *et al* : A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2817-26
31. Bast RC, Hortobagyi GN : Individual care for patients with cancer – a work in progress. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2865-7
32. Van den Burg M, Van Lent M, Buyse M *et al* : The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1995 ; 332 : 629-34
33. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF *et al* : Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2489-97
34. Thigpen T : The if and when of surgical debulking for ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2544-6
35. Tannock IF, de Wit R, Bery WR *et al* : Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1502-12
36. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA *et al* : Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1513-20
37. Debes JD, Tindall DJ : Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1488-90
38. Young JC, Haworth L, Sherry RM *et al* : A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 : 427-34
39. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ *et al* : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005 ; 352 : 987-96
40. Monika E, Hegi E, Diserens AC *et al* : MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005 ; 352 : 997-1003
41. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR *et al* : Caspofungin *versus* liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1391-402
42. Klastersky J : Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia - more rational and less empirical ? N Engl J Med 2004 ; 351 : 1445-7
43. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB *et al* : The multinational association of supportive care in cancer risk index : a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 3038-51
44. Genot MT, Klastersky J : Low level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy and/or radiotherapy. Curr Opin Oncol 2005 ; 17 : 236-40
45. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W *et al* : Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2590-8
46. Garfunkel AA : Oral mucositis – the search of a solution. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2649-51

**Correspondance et tirés à part :**

J. KLASTERSKY  
Institut Jules Bordet  
Service de Médecine Interne  
Rue Héger-Bordet 1  
1000 Bruxelles

Travail reçu le 17 mars 2005 ; accepté dans sa version définitive le 24 juin 2005.