La vision des pharmaciens sur le Chemotherapy Foundation Symposium Compte rendu du congrès organisé à New York par le Mount Sinai Hospital du 6 au 10 novembre 2012

*The views of pharmacists
on the Chemotherapy Foundation Symposium
Report of conference organised in New York
by the Mount Sinai Hospital from 6 to 10 November 2012*

**A. Bellanger¹, A. Berneron², J.-M. Canonge³, H. Cure⁴, R. Desmaris⁵,
M. Doly⁶, C. Donamaria⁷, M. Duban⁸, B. Favier⁹, M. Gayral¹⁰,
L. Gilles-Afchain⁹, F. Grudé¹¹, A. Hurgon¹², C. Ollivier¹³, M. Paul¹⁴,
N. Pons-Kerjean¹⁵, J.-B. Rey⁴, E. Robinson¹⁶**

¹Pharmacie, GH Pitié-Salpêtrière (AP-HP), F-75013 Paris, France

²Pharmacie, Hôpital privé Arras-les-Bonnettes, F-62000 Arras, France

³Pharmacie, CHU de Toulouse, F-31000 Toulouse, France

⁴Institut Jean-Godinot, F-51100 Reims, France

⁵Département de pharmacie clinique, Institut Gustave-Roussy, F-94800 Villejuif, France

⁶Pharmacie, Centre Jean-Périn, F-63000 Clermont-Ferrand, France

⁷Pharmacie, Institut Bergonié, F-33000 Bordeaux, France

⁸Centre Georges François Leclerc, F-21000, Dijon, France

⁹Pharmacie, Centre Léon-Bérard, F-69000 Lyon, France

¹⁰Pharmacie, Hôpital Robert Boulin, F-33500 Libourne, France

¹¹Pharmacien Coordinateur - Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire.

Siège médical : ICO P. Papin F-49000 Angers, France

¹²Pharmacie, Institut Curie, F-75006 Paris, France

¹³Pharmacie, CHU de Caen, Caen, France

¹⁴Pharmacie, Hôpital Henri Mondor, F-94000 Créteil, France

¹⁵Pharmacie, Hôpital Beaujon (AP-HP), F-75020 Paris, France

¹⁶Pharmacie, Fondation St-Jean-de-Dieu, F-75015 Paris, France

Reçu le 7 décembre 2012 ; accepté le 10 décembre 2012

Article réalisé avec le soutien du laboratoire Roche France

Introduction

M. Doly

Cette année, à nouveau, et grâce à la complicité intelligente du groupe pharmaceutique Roche, un groupe de pharmaciens hospitaliers, spécialisés en oncologie, a pu participer au Chemotherapy Foundation Symposium organisé à New York par le Mount Sinai Hospital du 6 au 10 novembre.

Cette réunion, qui s'apparente fort à un enseignement postuniversitaire de haut niveau, a vocation à nous renseigner sur les dernières avancées de la prise en charge des cancers en termes de chimiothérapies. Il s'agit, pour l'essentiel, de nous informer des essais thérapeutiques mis en place ou des premiers résultats déjà obtenus. Il s'agit aussi, pour une pathologie donnée, de faire le bilan des protocoles de chimiothérapie disponibles, de les comparer et, si nécessaire, d'en déduire les recommandations les plus pertinentes.

Ces données sont particulièrement précieuses pour les pharmaciens, « praticiens-interface » entre sciences fondamentales et sciences chimiques. Ces derniers, lorsqu'ils travaillent avec des oncologues,

se doivent d'être leurs interlocuteurs privilégiés en termes de médicaments, de leurs mécanismes d'action, de leurs effets secondaires et donc de leur « bon usage ». Il leur faut, pour mener à bien cette mission, une vraie expertise scientifique et disposer des données les plus récentes sur « les nouveaux médicaments ». Cette exigence peut certainement être satisfaite au travers de leur participation à ce Chemotherapy Foundation Symposium.

Enfin, cette réunion, exclusivement consacrée à la chimiothérapie, permet aux praticiens des pharmacies à usage intérieur de se retrouver et d'échanger sur leurs pratiques et leur compréhension des dernières données disponibles.

Ces échanges ne peuvent être que bénéfiques pour tous et constituent une vraie richesse. C'est là le sens précis de cet article qui « rend compte » du partage qui a eu lieu, à la fin du symposium, au sein de notre groupe. Notre souhait est que cette synthèse profite à tous et participe à notre enrichissement collectif.

Hématologie

A. Bellanger, C. Ollivier, M. Paul

La session dédiée à l'hématologie a été à nouveau très riche, en raison de l'actualité traitée et du champ thérapeutique couvert, allant de la LAM à la LMC, en passant par les syndromes myélodysplasiques et le myélome. C'est par types de pathologies que nous allons présenter le contenu de ces sessions.

Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)

La leucémie lymphoïde chronique est un syndrome lymphoprolifératif chronique B défini par une prolifération monoclonale de petits lymphocytes B matures. De multiples altérations génétiques participent à la perte d'homéostasie du lymphocyte expliquant à la fois sa prolifération incontrôlée et son défaut d'apoptose.

La prise en charge de la LLC a beaucoup évolué dans le temps ; initialement traitées par les seuls agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide) dans les années 1960–1970 avec des taux de réponse complète de l'ordre de 5 % et de réponse objective de l'ordre de 30 %, les LLC ont vu leur traitement changer. Dans les années 1980, les analogues des bases puriques (fludarabine, pentostatine, cladribine) ont

permis d'augmenter ces taux de réponse pour atteindre 20 à 30 %, avec un taux de réponse objective de l'ordre de 50 à 80 % ; puis, dans les années 1990, l'association des alkylants aux analogues des bases puriques (FC, PC) a permis d'atteindre des taux de réponse complète de l'ordre de 35 % avec un taux de réponse objective avoisinant les 75 à 90 %. Enfin, depuis le début des années 2000, l'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie par un anticorps anti-CD20 comme le rituximab (RFC, RF, RPC) permet d'obtenir des réponses complètes chez 41 à 70 % des patients et un taux de réponse objective de l'ordre de 90 à 95 %.

Concernant l'immunothérapie, il a été présenté des études associant l'ofatumumab, anti-CD20 de deuxième génération ayant une activité complément dépendante. L'ofatumumab associé au cyclophosphamide (C) et à la fludarabine (F), en première ligne, présente une efficacité identique au schéma RFC (rituximab–cyclophosphamide–fludarabine) avec 73 % de réponses objectives et 50 % de réponses complètes.

Dans les LLC réfractaires, des études sont en cours afin d'évaluer l'association de l'ofatumumab avec

de fortes doses de corticoïdes, à la fludarabine et à l'alemtuzumab.

L'efficacité de la bendamustine (classe des alkylants) a été évaluée :

- en association avec le rituximab en première ligne (chez des patients non éligibles à la fludarabine et en rechute ; $n = 117$) : 88 % de réponses objectives dont 23 % de RC ;

- en association au rituximab dans la LLC réfractaire et en rechute ; $n = 78$: 59 % de réponses objectives dont 9 % de RC.

Des essais sont en cours pour évaluer l'association de la bendamustine à l'ofatumumab.

Les nouveaux traitements de la LLC à l'étude font appel à des thérapeutiques ciblées agissant à la fois sur les voies de signalisation intracellulaires mais aussi sur les effecteurs moléculaires du microenvironnement du fait des interactions entre les lymphocytes B et les cellules du microenvironnement de la moelle et des ganglions. Il s'agit de cellules stromales médullaires, de cellules dendritiques folliculaires et de *nurse-like cells* sécrétant des médiateurs. Les médicaments testés sont des inhibiteurs des kinases associées au BCR (récepteur à l'antigène de la cellule B) : inhibiteurs de PI3K δ (phosphoinositide-3'-kinase) avec le CAL-101 et les inhibiteurs de Btk (Bruton tyrosine-kinase) avec le PCI 32765 ou ibrutinib. En effet, l'activation du BCR est essentielle à l'expansion des clones tumoraux : le pronostic de la LLC est directement lié au nombre de mutations somatiques dans la région variable du BCR.

La voie de signalisation PI3K/AKT/mT OR joue un rôle important dans la prolifération et la survie cellulaire. La protéine intracellulaire PI3K peut être surexprimée ou subir une mutation endogène de l'une ou l'autre des sous-unités régulatrice (p85) ou catalytique (p110) entraînant une activation permanente de cette voie ; PI3K peut aussi être stimulée de façon exogène par le récepteur BCR activé par l'axe *CXCR4-CXCL12*. En effet, CXCR4 (CD184) est exprimé fortement sur les cellules de LLC, avec une expression régulée par son ligand CXCL12 (chimiokine sécrétée dans le microenvironnement par les *nurse-like cells*).

L'isoforme p110 δ est surexprimée de façon préférentielle dans les lymphocytes de la LLC.

Le CAL 101 (inhibiteur de tyrosine-kinase per os) bloque de façon sélective l'isoforme delta de la sous-unité catalytique p110 de la (PI3K) [affinité 200 fois plus importante sur les lymphocytes B de la LLC]. L'effet obtenu est une apoptose par l'inhibition de l'activation de la PI3KT mais aussi une diminution de la prolifération par diminution de la concentration plasmatique des cytokines et chimiokines produites dans le microenvironnement.

L'étude de phases I-II (44 patients dont 15 LNH, 7 LM, 5 DLBCL et 17 LLC) qui a été présentée a démontré que la posologie de 10 mg deux fois par jour

permettait d'obtenir une bonne activité sur les adénopathies et sur la numération lymphocytaire, avec un taux de réponse complète de 24 % dans la LLC (réponse durable). La tolérance était bonne avec, malgré tout, une augmentation réversible des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) retrouvée chez 15 % des patients ; cependant, le CAL 101 ne provoquait pas de toxicité hématologique (neutropénie) majeure. Actuellement, des essais sont en cours, en association avec le rituximab et la bendamustine avec des résultats préliminaires prometteurs dans le LNH indolent et la LLC (60 à 80 % de réponses objectives et une très bonne réponse au niveau des ganglions).

La voie de signalisation de la Bruton tyrosine-kinase est stimulée par les effecteurs moléculaires du microenvironnement et par le BCR en parallèle de la voie PI3K. L'ibrutinib (inhibiteur de la Bruton tyrosine-kinase) agit en se liant de façon irréversible avec les sous-unités de la Bruton tyrosine-kinase, en amont de la voie PI3K. Il s'agit également d'un médicament qui s'administre per os. L'étude de phase II concernait deux types de patients (patients naïfs et patients réfractaires ou en rechute) ; deux doses ont été testées (420 et 840 mg/j en trois prises) et l'objectif principal de l'étude concernait le taux de réponse. Chez les patients naïfs et chez les patients réfractaires, le taux de réponse objective après deux cycles était, respectivement, de 24 et 29 % ; après 11 cycles, le taux de réponse était de 77 %. Il est donc aisé d'en conclure que le taux de réponse, important (surtout chez les patients réfractaires), augmente avec le temps. Les effets indésirables rencontrés au cours de cette étude sont principalement à type de diarrhées, nausées, fatigue, dyspepsie, rash et sont principalement des effets de grade 1 ou 2 (très peu d'effets indésirables de grade 3 ont été retrouvés, et aucun effet de grade 4 n'a été décrit).

Parmi les « nouveaux » médicaments dans le traitement de la LLC, il a également été évoqué le lénalidomide qui possède un effet immunomodulateur (activation, prolifération des lymphocytes T, action activatrice des CD8 sur les cellules B de la LLC) et un effet sur l'environnement (anti-VEGF). Ce n'est pas un « nouveau » traitement en soi, puisqu'il est déjà utilisé dans de nombreuses hémopathies, mais la question de son efficacité a été posée dans un essai en monothérapie, en première ligne chez des patients âgés. Les taux de réponse objective obtenus étaient de l'ordre de 65 % ; cependant, à la posologie classique de 10 mg, il est survenu des neutropénies et des syndromes de lyse associés à des insuffisances rénales. Dans un autre essai d'escalade de dose en première ligne de traitement, ce syndrome de lyse a été retrouvé à la posologie de 2,5 mg, malgré un taux de réponse objective de 56 %. Un essai d'association avec le rituximab en première ligne chez deux populations de patients (< 65 ans ; $n = 35$ et > 65 ans ; $n = 22$), malgré une neutropénie fréquente, les résultats sont intéressants : 94 % de réponses objectives (20 % de RC) vs 77 % de réponses objectives (9 % de RC).

Des essais sont en cours en association avec R-bendamustine et avec l'ofatumumab en première ligne et en rechute.

Syndromes myéloprolifératifs

Les syndromes myéloprolifératifs phi(-) consistent en une prolifération hématopoïétique clonale dérégulée sans blocage de maturation ni dysplasie ; il s'agit de la polyglobulie de Vaquez (hémoglobininémie anormalement augmentée), de la thrombocythémie essentielle (taux de plaquettes anormalement élevé), de la myélofibrose. Ils sont dus à l'existence commune d'une anomalie moléculaire acquise de la cellule souche hématopoïétique, une mutation JAK2 (JAK2 V617F+).

Parmi ces syndromes myéloprolifératifs, la myélofibrose est un processus multifactoriel impliquant une prolifération CD34+ et une hématopoïèse extra-médullaire (ou métaplasie myéloïde) mais aussi des mégacaryocytes produisant les facteurs de croissance. Les cellules progénitrices sont retenues par la fibrose, et il en résulte une pancytopenie. D'un point de vue clinique, la splénomégalie constitue la principale caractéristique associée dans la moitié des cas à une hépatomégalie et un prurit. Il s'agit actuellement d'une maladie incurable (survie globale de trois à cinq ans pour les hauts grades et grades intermédiaires) avec les traitements conventionnels de chimiothérapie (hydroxyurée, busulfan, interféron alpha) qui ne visent qu'à limiter la myéloprolifération ou à corriger les cytopénies. Le décès du patient survient par insuffisance médullaire avec des infections et une transformation en LAM. Il existe des possibilités de traitement curatif

par allogreffe de moelle osseuse, mais la toxicité de ce type de traitement est élevée et ne doit être réservée qu'aux myélofibroses de haut grade chez l'adulte jeune.

Il existe des nouveaux traitements : les thérapeutiques ciblant JAK2 et qui présentent un intérêt pour les hauts grades et grades intermédiaires. Parmi eux, le ruxolitinib est un double inhibiteur de JAK1 et JAK2, administré par voie orale. Les études COMFORT I (Europe) et COMFORT II (États-Unis) de phase III ont comparé le ruxolitinib respectivement au meilleur traitement disponible et au placebo dans les syndromes myéloprolifératifs de risque intermédiaire et de haut risque. Le critère principal était la réponse splénique, et les critères secondaires étaient la qualité de vie et la diminution des symptômes (anorexie, insomnie, douleurs...). Les résultats ont montré un bénéfice significatif ($p = 0,04$) en survie globale avec un taux de décès de 8,4 % vs 15,7 %. Les effets indésirables de grade 3 consistaient en des anémies (34 % des patients) et thrombocytopénies ayant imposé l'arrêt du traitement. Cependant, dans une étude « de la vraie vie » conduite à la Mayo Clinic chez 51 patients, il n'a pas été démontré de bénéfice en survie globale, avec malgré tout des effets bénéfiques sur les effets spléniques. En outre, 92 % des patients ont dû arrêter le traitement (51 % à un an, 72 % à deux ans et 89 % à trois ans).

Les règles d'or d'un traitement par ruxolitinib ont été rappelées :

- la dose initiale doit être fonction de la numération plaquettaire (Tableau 1) ;
- une titration lente vers une dose optimale (diminution des symptômes) sans risque thrombocytopénique (plaquettes < 50 g/l) ;
- pas d'arrêt brutal du traitement ;
- pas d'association avec les traitements conventionnels.

D'autres inhibiteurs de JAK2 ont également été présentés, mais aussi des histones désacétylases (HDAC-i, notamment panobinostat), les imides (pomalidomide) et les inhibiteurs de mTor (Tableau 2).

Tableau 1. Posologie initiale du ruxolitinib en fonction de la numération plaquettaire du patient

Platelet Count	Starting dose
> 400 × 10 ⁹ /l	20 mg po bid
200 to 400 × 10 ⁹ /l	15 mg po bid
100 × 10 ⁹ /l to 200 × 10 ⁹ /l	10 mg po bid
50 to 100 × 10 ⁹ /l	5 mg po bid
< 50 × 10 ⁹ /l	Do not give

Tableau 2. Inhibiteurs de JAK2 en développement

Agent	Manufacturer	Target	Phase of development
Ruxolitinib	Incyte/Novartis	JAK2, JAK1	Completed III
SAR302503 (TG101348)	Sanofi-Aventis	JAK2, FLT3, RET	III
CYT387	YM Bioscience	JAK2, JAK1	II
SB1518	S*Bio	JAK2, FLT3	II
CEP-701	Cephalon	JAK2, FLT3, RET	II
BMS-911543	Bristol-Myers Squibb	JAK2 selective	I/II
LY2784544	Lilly	JAK2 selective	I/II

Fig. 1.

Survie des patients atteints de LMC - Historique

Le panobinostat a été évalué en monothérapie à une dose initiale de 20 mg (puis escalade de dose) en phase I chez des patients atteints dans la MF ($n = 18$). Il a montré au bout de six cycles de 28 jours une réduction de 85 % en moyenne de la taille de la rate avec une persistance de l'effet au bout de 30 mois chez cinq patients. Il présente, en outre, l'avantage d'avoir un meilleur profil de tolérance (anémie) que les inhibiteurs de JAK2 (en raison de leur action faible sur les clones normaux). Enfin, des associations sont testées, dans le but d'éliminer le clone malin et de diminuer les doses de chaque médicament utilisé dans l'association (pour réduire la toxicité) et permettre la conduite d'une allogreffe. Les associations testées sont d'une part le panobinostat + ruxolitinib (après un mois de panobinostat à 10 mg en monothérapie) qui a démontré une efficacité en phases I-II et d'autre part le panobinostat + décitabine (dans la phase blastique de la maladie).

Leucémies myéloïdes chroniques

La présentation portant sur les LMC consistait surtout à exposer les différents critères devant influencer le choix des ITK en première et en deuxième ligne depuis la mise sur le marché des ITK de deuxième génération. L'arrivée des ITK en 2001 a permis une amélioration de survie chez les patients traités en phase précoce mais aussi chez les patients en phase accélérée (Fig. 1).

La question qui se pose aujourd'hui est de savoir comme positionner imatinib, dasatinib, nilotinib,

bosutinib, ponatinib en première ligne et en rattrapage, sachant que seule l'allogreffe constitue un traitement curatif et que les ITK2 n'ont pas montré d'augmentation de la survie par rapport à l'imatinib.

Les pratiques en 2012 sont une utilisation (Tableau 3) :

- en première ligne : imatinib 400 mg nilotinib 300 mg × 2 ou dasatinib 100 mg ;
- en seconde ligne : nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, allogreffe.

Les autres alternatives possibles sont :

- omacetaxine, décitabine, PEGASYS® ;
- combinaison d'inhibiteurs de tyrosine-kinase ;
- à l'étude : inhibiteurs de la voie hedgehog, inhibiteurs de JAK2.

Tableau 3. Critères de choix des ITK dans le traitement de la LMC

	AMM	FDA
	Première ligne	Rattrapage
Glivec	+	+
Nilotinib	+	+
Dasatinib	+	+
Bosutinib	–	+
Ponatinib	–	Mars 2013
Ometaxine	–	En cours

Quels critères sont à étudier ?

Efficacité

Elle est définie par la réponse hématologique, la réponse cytogénétique, la réponse moléculaire.

Plusieurs études ont comparé l'efficacité de l'imatinib aux ITK2 :

- étude ENESTnd (vs nilotinib) ;
- étude DASISION (vs dasatinib) ;
- étude BELA (vs bosutinib).

Toutes ont démontré une efficacité supérieure des ITK 2 avec des taux de réponse cytogénétique de 85 vs 65 à 70 %, des taux de RMM DE 45 vs 25 % et des taux de passage en phase accélérée très faibles.

Il a été mis l'accent sur la rapidité et la profondeur de la réponse moléculaire obtenue avec les ITK 2 : un taux de transcrit inférieur à 10 % à trois mois est corrélé à un moindre risque de progression, et un arrêt thérapeutique est envisageable en cas de transcrit indétectable durablement (uniquement dans le cadre d'essai thérapeutique).

Toxicités et comorbidités

Les profils de tolérance varient d'un produit à l'autre et permettent d'orienter le choix de la thérapeutique en fonction des comorbidités :

- imatinib : nausées, crampes, maux de tête, prise de poids ;
- nilotinib : rash et maux de tête plus fréquents ;
- dasatinib : épanchement pleural, cytopénie.

Ainsi, il sera préférable d'éviter le nilotinib et de préférer le dasatinib en cas de diabète et de pancréatite ; en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou d'épanchement, il conviendra d'éviter le dasatinib.

Existence ou non de mutation

Dans la conduite du traitement, la recherche de mutations ne doit pas être systématique ; elle doit intervenir uniquement en cas de non-réponse hématologique ou cytogénétique. Si un patient répond au traitement, cette recherche serait inutile et coûteuse. Le profil d'activité des ITK varie en fonction du type de mutation : seul le ponatinib est actif sur la mutation T315 I.

Certaines mutations (Y253, E255) sont résistantes au nilotinib, d'autres (V299L, F317L) sont résistantes au dasatinib.

Statut de la maladie

Aux États-Unis, il se produit une évolution des pratiques de prescription (70 % des prescripteurs) avec une préférence pour l'utilisation d'emblée des inhibiteurs de tyrosine-kinase de deuxième génération (70 % des prescriptions sont faites avec des ITK 2) en raison :

- des taux de réponses cytogénétique et moléculaire plus importants ;

- d'une survie sans progression plus importante ;
- d'une meilleure tolérance ;
- d'un coût identique.

En France, aucune recommandation n'est encore faite. Seuls le Glivec® et le nilotinib ont une AMM en première ligne.

Myélome

Dans cette indication, de nouveaux traitements sont à l'étude ; ainsi les « imides » de troisième génération (les premiers étant le thalidomide et le lénalidomide) comme le pomalidomide ou les nouveaux inhibiteurs du protéasome (le représentant historique étant le bortezomib) tels que le MLN9708 (per os) ou le marizomib (par voie intraveineuse) qui sont actuellement en essai.

Le *pomalidomide* associé à la dexaméthasone, dans des études américaines, a démontré un meilleur taux de réponse que le pomalidomide utilisé seul (29 vs 15 %) avec une survie globale et une survie sans progression également améliorées. L'utilisation de cette association n'a pas provoqué de neuropathie de grades 3–4, et quelques événements thromboemboliques de grades 3–4 ont été constatés dans le bras « dexaméthasone ». Dans une autre étude de phase II, française celle-ci, ayant inclus 84 patients avec la même association, les résultats ont montré un taux de réponse globale de 35,5 % et une survie sans progression de 9,1 mois ; pour les patients réfractaires au lénalidomide, le taux de réponse globale était de 26 % et la survie sans progression de 5,7 mois. Enfin, pour les patients réfractaires au lénalidomide et au bortezomib, le taux de réponse globale était de 31 % et la survie sans progression de 3,8 mois. Cette dernière étude a surtout montré qu'il n'existait pas de résistance croisée entre le pomalidomide et le lénalidomide.

Le **MLN9708** est un inhibiteur réversible du protéasome, spécifique sur la sous-unité 20S ; il inhibe l'activité chymotrypsine bêta 5 de cette sous-unité. Par rapport au bortezomib, il dissocie plus rapidement le protéasome, et sa distribution tissulaire ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques sont meilleures. Il est administré par voie orale, et il est métabolisé sous forme active. La dose tolérée est de 2 mg/m² deux fois par semaine (j1–j8–j15). La tolérance est bonne avec 10 % de neutropénies de grades 1–2 uniquement. Les deux premières études de recherche de dose en phase I suggèrent une activité chez les patients souffrant de myélomes multiples lourdement prétraités avec une réponse durable et un contrôle de la maladie.

Enfin, le *marizomib* a été brièvement présenté par l'orateur qui n'a donné que peu d'informations. Il s'agit d'un inhibiteur non peptidique du protéasome qui s'administre par voie intraveineuse. Ce produit a démontré un bon profil de tolérance avec des effets secondaires communs (nausées, vomissements,

maux de tête), des hallucinations et troubles de la mémoire qui sont des toxicités dose limitantes ; en revanche, il n'a pas été décrit de toxicité neurologique, de thrombocytopénie ni de neutropénie lors de son utilisation. Des études en monothérapie ou en association avec le lénalidomide et/ou la dexaméthasone sont actuellement envisagées.

Leucémies aiguës lymphoblastiques

Il n'y a eu que peu d'interventions sur le sujet, seulement deux présentations qui traitaient d'une « *vieille dame dans une nouvelle robe* », la vincristine liposomale (Marqibo®). L'intérêt de la forme liposomale de vincristine (encapsulation dans la partie hydrophile du liposome) est qu'elle permet d'administrer des doses allant jusqu'à 2,25 mg/m² par semaine ; elle permet d'obtenir des résultats proches de ceux de l'allogreffe et se positionne en troisième ligne, en monothérapie pour les LAL, mais aussi en association dans les lymphomes non hodgkiniens.

Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe d'affections clonales acquises, hétérogènes, touchant les précurseurs des cellules de la lignée myéloïde.

C'est une pathologie du sujet âgé puisque l'âge médian au diagnostic est de 70 ans, et c'est une première cause de polytransfusion chronique. La classification pronostique repose sur le score IPSS, prenant en compte la cytopénie, le pourcentage de blastes dans la moelle et le caryotype. Plus le score est faible, meilleur est le pronostic (survie allongée par rapport aux scores élevés). En fonction de ce score, il est proposé ou pas un traitement (Tableau 4).

Jusqu'en 2011, il n'y avait pas beaucoup de traitements à proposer aux patients. À l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique des syndromes myélodysplasiques de risque intermédiaire 2 ou de haut risque repose aujourd'hui sur les médicaments suivants :

- hypométhylants (actifs sur la mutation TET2) :
 - l'azacytidine a démontré, en phase III, une amélioration de la survie globale à 24 vs 15 mois pour un traitement à base de cytarabine *low dose* ou « 7 + 3 » ou *best supportive care*. Le bénéfice s'est d'ailleurs avéré majeur si les patients sont âgés ;
 - la décitabine, en revanche, n'a pas montré de bénéfice en survie globale vs *best supportive care* ; par ailleurs, il a été démontré un bénéfice significatif en termes de survie sans progression ;

– signalons, en développement :

- le rigosertib bloque le cycle cellulaire en G2/M et la voie PI3K ; il est utilisé seul ou en association avec la cytarabine ;
- les associations (phases I-II) : azacytidine + lénalidomide, azacytidine + HDAC (entinostat, vorinostat) ;
- l'azacytidine per os.

Par ailleurs, les autres options thérapeutiques peuvent reposer sur la chimiothérapie intensive, l'allogreffe ou la greffe à conditionnement réduit.

Leucémies aiguës myéloïdes

Ce type de leucémies consiste en une prolifération clonale de précurseurs myéloïdes avec perte de la différenciation et arrêt de la maturation. En général, il se produit une infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes et une instabilité génomique. Il n'y a pas eu d'amélioration thérapeutique depuis 40 ans, puisque les taux de survie globale sont restés identiques.

Comme pour les syndromes myélodysplasiques, la classification repose sur l'existence de facteurs de risque généraux (âge, état général et comorbidités) et de facteurs de risque spécifiques, liés à la pathologie (cytogénétique, le caryotype avec l'existence de mutations, les antécédents familiaux).

Les mutations génétiques et épigénétiques constituent une valeur pronostique importante ; en fonction du caryotype, les types de mutation peuvent être trouvés, conditionnant la meilleure prise en charge thérapeutique. Il peut y avoir des mutations sur les voies de signalisation et de transcription (FLT3, NPM1, CEBPA) et des mutations épigénétiques (TET2, IDH1/IDH2, DNMT3A). En outre, la surexpression de CD25 constitue aussi un facteur défavorable. Dans le futur, il sera possible de rechercher (grâce à des puces) les mutations qui touchent l'épigénétique et qui ont un impact sur l'évolution de la maladie.

Les nouveaux traitements de la leucémie aiguë myéloïde, qui pourraient permettre d'améliorer leur prise en charge, consistent notamment en une optimisation du « schéma 7 + 3 » :

- daunorubicine 45 mg/m² au lieu de 90 mg/m² ;
- utilisation de la clofarabine ;
- le CPX-351 : liposome de daunorubicine et cytarabine selon un ratio 5/1 ;
- élacitarabine : fixation de la cytarabine sur un acide gras qui permet d'augmenter l'efficacité et de diminuer les effets secondaires ;
- la vosaroxin : quinolone, inhibiteur de la topo-isomérase II, active après résistance aux anthracyclines, étudiée en phase III en association avec la cytarabine chez les patients réfractaires ou en rechute.

Tableau 4. Score IPSS classant les syndromes myélodysplasiques

Faible	0
Intermédiaire 1	0,5–1
Intermédiaire 2	1,5–2
Haut	≥ 2,5

- Les hypométhylants constituent également une piste de recherche avec :
- décitabine en monothérapie, dans le cadre d'un essai de phase III qui constituerait le traitement de choix chez les patients âgés (survie globale de huit vs cinq mois avec la cytarabine *low dose*) ;
- azacytidine per os.

Cancers digestifs

M. Gayral, F. Grudé, A. Hurgon

La session qui traitait des cancers digestifs se scinde en quatre sous-sessions traitant :

- des cancers gastro-intestinaux ;
- des cancers du pancréas ;
- des hépatocarcinomes ;
- des cancers gastriques.

Cancers gastro-intestinaux

Le concept le plus intéressant parmi les communications dans ce domaine est celui de la maintenance. Parmi les études présentées sur le sujet, l'étude OPTIMOX 2 comparait :

- une séquence thérapeutique avec le protocole FOLFOX7, suivie du protocole LV5FU2, suivi à son tour à progression du protocole FOLFOX7 à nouveau ;
- une interruption entre deux protocoles FOLFOX7 (sans la séquence impliquant le LV5FU2).

Les résultats ont montré que la maintenance continue (avec le LV5FU2) donnait de meilleurs résultats avec une survie sans progression (8,3 vs 6,7 mois) et une survie globale (24,6 vs 18,9 mois) supérieures. Il n'est donc pas bénéfique d'intégrer une fenêtre thérapeutique dans la prise en charge du patient.

Par ailleurs, le registre américain BRITe révèle que la poursuite de bévacizumab en deuxième ligne après progression de la maladie traitée par bévacizumab en première ligne (associé à l'irinotécan ou à l'oxaliplatine) était bénéfique ; en effet, la survie globale dans les différentes situations était de :

- 12,6 mois pour les patients sans traitement de deuxième ligne ;
- 19,9 mois pour les patients qui bénéficiaient d'une deuxième ligne sans bévacizumab ;
- 31,8 mois pour les patients qui recevaient le bévacizumab en deuxième ligne.

Il faut toutefois être prudent, car il s'agit d'un registre dans lequel les patients ne sont pas randomisés, et les protocoles sont multiples.

Une autre étude majeure présentée était l'étude TML (ASCO et ESMO 2012) randomisée ; elle

Enfin, l'avenir repose sur des traitements personnalisés, en fonction du profil moléculaire, se basant sur la recherche des mutations pour personnaliser les traitements (comme pour les tumeurs solides). Idéalement, il faudrait pouvoir développer une thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine-kinase) comme cela a été le cas pour les leucémies lymphoïdes chroniques.

consiste à évaluer l'intérêt de la poursuite du bévacizumab en deuxième ligne après un traitement en première ligne. D'abord initiée par un groupe allemand, elle a ensuite été reprise par le laboratoire Roche, avec une modification de l'objectif principal passant de la survie sans progression à la survie globale avec un HR attendu de 0,77, cela impliquant d'augmenter le nombre de patients inclus. Le taux de réponse objective était de 5,4 vs 3,9 % sans différence significative ($p = 0,3113$) ; de même, la survie sans progression était augmentée de 4,1 à 5,7 mois ($p < 0,0001$; HR = 0,68) et la survie globale de 9,6 à 11,1 mois ($p = 0,006$; HR = 0,81, non stratifié). Toutefois, il faut signaler l'administration hebdomadaire du bévacizumab (2,5 mg/kg J1, J8). Les données de cette étude ont récemment été publiées dans *Lancet Oncology* [1], ce qui permettra d'en avoir une lecture plus critique.

L'orateur a ensuite présenté une étude en cours, l'étude DREAM qui évalue l'intérêt de l'adjonction de l'erlotinib au bévacizumab après un traitement par FOLFOX-bévacizumab ou XELOX-bévacizumab. C'est une étude qui concerne 446 patients dans laquelle la posologie du bévacizumab est de 7,5 mg/kg toutes les trois semaines. La posologie de l'erlotinib est à 150 mg/j. Les premiers résultats de survie sans progression ont montré un intérêt de l'adjonction de l'erlotinib avec 5,75 vs 4,57 mois ($p = 0,005$; HR = 0,73) ; les données de survie globale, en revanche, ne sont pas encore matures.

La présentation qui a suivi concernait l'étude CORRECT qui compare le régorafenib au placebo, chez des patients lourdement prétraités mais en bon état général (OMS 0 ou 1) ; le régorafenib est un inhibiteur multikinase, analogue du sorafenib qui agit sur l'angiogenèse, l'oncogenèse et le microenvironnement de la tumeur. Il est indépendant du statut KRAS. Le traitement est administré per os à la dose de 160 mg/j pendant trois semaines, suivies d'une pause thérapeutique d'une semaine.

L'objectif principal de cette étude portait sur la survie globale ; les résultats ont montré une amélioration significative ($p < 0,0051$; HR = 0,77) de cette survie avec 6,4 vs 5,0 mois pour le placebo. De même, la

survie sans progression était améliorée avec 1,9 vs 1,7 mois ($p < 0,000001$; HR = 0,49). Le profil de tolérance a montré 17 % de syndrome mains-pieds, 15 % de fatigue, des diarrhées, une hypertension artérielle, une hyperbilirubinémie et des rashes cutanés. Ce produit a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et est disponible *via* le dispositif des ATU en France. Il s'agissait d'un essai en troisième ligne, mais des essais sont en cours en première et deuxième ligne de traitement.

Dans cette actualité très riche, l'essai VELOUR a également été présenté ; il concerne l'aflibercept : une protéine de fusion recombinante qui se lie au VEGF circulant ainsi qu'au facteur de croissance placentaire PIGF (VEGF-trap). L'étude consistait à évaluer son intérêt vs placebo, en association au protocole FOLFIRI, en deuxième ligne de traitement. Près de 1 200 patients ont été inclus dans cette étude, ils ont reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et ont été stratifiés selon qu'ils avaient reçu ou non du bévaccizumab en première ligne. Sur la population générale de l'étude, il y a une amélioration de la survie globale dans le groupe aflibercept (13,5 vs 12,0 mois ; $p = 0,0032$; HR = 0,81) ; pour les sous-groupes, il y a une différence en fonction du traitement en première ligne :

- sans bévaccizumab : HR = 0,79 ;
- avec bévaccizumab : HR = 0,86 (non significatif).

Il en ressort que l'aflibercept est plus efficace si les patients n'avaient pas reçu de bévaccizumab en première ligne. Il faut toutefois garder à l'esprit les problèmes de tolérance qui peuvent survenir avec ce traitement (incidence supérieure dans le bras aflibercept) : neutropénies sévères, des diarrhées

importantes, l'hypertension artérielle, protéinurie et événements thromboemboliques.

La question soulevée par cette étude VELOUR est de se demander s'il est bénéfique d'un point de vue clinique de maintenir un traitement antiangiogénique après progression ; ici, ce n'est pas la même problématique qu'avec l'étude TML puisque les produits aflibercept et bévaccizumab ne sont pas identiques. D'autres études sont en cours pour essayer de répondre à cette question.

Outre ces problématiques de maintenance, il a également été présenté d'autres études avec de nouveaux produits :

– perifosine, inhibiteur de la voie AKT, en association à la capécitabine avec des résultats négatifs, devrait faire l'objet d'un développement dans le gliome et le myélome ;

– brivanib, inhibiteur du VEGFR, associé au cétuximab chez les patients porteurs du type sauvage de KRAS qui a permis d'améliorer la survie sans progression (4,8 vs 3,8 mois ; $p < 0,0001$; HR = 0,74) et le taux de réponse objective (14 vs 7 %). Il n'y a pas de différence significative sur la médiane de survie globale : 8,9 vs 8,2 mois ; $p = 0,13$; HR = 0,89.

En conclusion, il a été rappelé qu'aujourd'hui la survie médiane dans le cancer colorectal métastatique est de deux ans ou plus, grâce aux thérapies ciblées. Durée grandement améliorée par rapport aux résultats obtenus avec les thérapeutiques conventionnelles. Depuis 1980, les choses ont beaucoup évolué en raison de l'avènement de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses, mais aussi grâce aux progrès de la chirurgie, et c'est la combinaison des thérapies ciblées et de la chirurgie qui permet d'obtenir de tels résultats (Fig. 2).

Options in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: 2012

Fig. 2.

Prise en charge du cancer colorectal métastatique - historique

Les essais randomisés doivent rester la priorité par rapport aux registres de cohortes. Enfin, avec ces nouvelles thérapeutiques, des évaluations médico-économiques doivent être conduites pour évaluer la pertinence ou non d'un traitement.

Cancers du pancréas

Plusieurs études : la première [2] démontrait la supériorité du protocole FOLFIRINOX en première ligne métastatique par rapport à la gemcitabine chez des patients en bon état général et avec une bilirubinémie normale.

Ensuite, il a été question d'un marqueur prédictif de la réponse à la gemcitabine en situation adjuvante, le hENT1 qui est le transporteur intracellulaire de la gemcitabine. Il a, en effet, été démontré qu'une faible expression du marqueur hENT1 constituait un facteur prédictif de mauvaise réponse à la gemcitabine. En corollaire de cette présentation, il a été présenté une étude impliquant le CO-1.01, forme vectorisée de gemcitabine qui ne nécessite pas le transporteur hENT1 pour pénétrer dans la cellule ; comparé à la gemcitabine, le CO-1.01 a démontré son intérêt par rapport à la gemcitabine, quelle que soit l'expression de hENT1.

Hépatocarcinome

Alors que l'actualité sur les cancers du pancréas est déjà maigre, que dire de celle de l'hépatocarcinome ? La seule information qui est ressortie de cette communication est le maintien du sorafenib en première ligne de traitement (seul médicament approuvé dans cette indication).

Par ailleurs, de nombreux essais sont en cours, mais très peu de résultats sont disponibles. Les études en première ou deuxième ligne sont données ci-dessous (dont certaines négatives) ; elles impliquent principalement des inhibiteurs de tyrosines-kinases administrés seuls ou en association (Tableau 5).

Cancers gastriques

Dans les présentations dédiées aux cancers gastriques, l'actualité est la recherche du récepteur HER2 systématique. Par ailleurs se pose la question du traitement à donner après un traitement par trastuzumab :

- lapatinib, ITK réversible : taux de réponse = 7 % ;
- afatinib, ITK irréversible, à l'étude en phase I.

D'autres essais sont en cours :

- en première ligne de traitement :
 - association capécitabine–cisplatine–trastuzumab ± pertuzumab ;
- en deuxième ligne :
 - paclitaxel vs TDM-1 ;
 - afatinib en monothérapie ;
 - épirubicine–cisplatine–capécitabine ± rilotumumab (inhibiteur de cMET).

Pour faire une parenthèse, cMET est un récepteur tyrosine-kinase qui est amplifié, muté et surexprimé dans de nombreuses tumeurs, dont les tumeurs gastriques chez 10 % des patients (mais aussi les cancers colorectaux, bronchiques non à petites cellules et cancers du sein). Cette surexpression (diagnostiquée par FISH ou IHC) est généralement associée à un mauvais pronostic, et c'est aussi un marqueur de résistance aux inhibiteurs du VEGF et de l'EGFR. Parmi les inhibiteurs de cMET, le tivantinib a déjà été testé dans l'hépatocarcinome dans une phase II randomisée ayant inclus 107 patients ; il est ressorti que les patients qui surexprimaient cMET étaient de meilleurs répondeurs au traitement ; mais nous l'avons vu, cette surexpression constitue également un facteur de mauvais pronostic.

Au final, la session sur les cancers digestifs a été principalement accaparée par les données sur le cancer colorectal, alors que les autres localisations ont été un peu délaissées ; cependant, il est vrai que le concept de maintenance par les antiangiogéniques méritait que l'on s'y attarde un peu plus.

Tableau 5. Inhibiteurs de tyrosine-kinase en développement dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Additional targeted agents/regimens under phase III development in advanced HCC

First line

- Sorafenib/erlotinib vs sorafenib/placebo (failed)
- Sorafenib/doxorubicin vs sorafenib/placebo
- Sumitinib vs sorafenib (failed)
- Brivanib vs sorafenib (failed)
- Linifanib vs sorafenib

Second line Unselected population

- Brivanib vs BSC (failed)
- Everolimus vs BSC
- Ramucirumab (IMC-1121B) vs BSC
- ADI-PEG 20 vs BSC

Cancers gynécologiques

C. Donamaria, N. Pons-Kerjean

CHIP et cancer de l'ovaire

C'est avec la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) que la session dédiée aux cancers gynécologiques s'est ouverte. La CHIP est une prise en charge thérapeutique qui consiste à faire « baigner » le péritoine dans des solutions hyperthermiques (température comprise entre 41 et 43 °C) d'anticancéreux. L'hyperthermie, dans ce contexte, majorerait l'efficacité des produits en augmentant la perméabilité membranaire, le transport des médicaments et de la pénétration tumorale des médicaments. Les principaux produits qui auraient un intérêt dans cette modalité de prise en charge particulière sont les suivants :

- sels de platine ;
- mitomycine ;
- melphalan ;
- irinotécan ;
- taxanes.

Ce principe de traitement des carcinomes péritonéaux est relativement ancien, mais il est en train de revenir sur le devant de la scène du fait d'une meilleure sélection des patients et d'une plus grande maîtrise du mode opératoire. Si peu de nouveautés ont été présentées, il est important de noter que la morbidité a tendance à diminuer du fait de cette meilleure maîtrise.

La conclusion de cette présentation faisait ressortir une augmentation des données cliniques sur cette prise en charge avec toutefois un manque flagrant d'essais thérapeutiques. Pour confirmer la place de cette technique dans l'arsenal thérapeutique du cancer de l'ovaire, il est indispensable de poursuivre le développement d'études randomisées avec des groupes témoins.

Angiogenèse et cancer de l'ovaire

La seconde partie de la session était dédiée à l'angiogenèse dans le cancer de l'ovaire avec le rappel de deux études majeures de polychimiothérapie déjà publiées, les études GOG 218 et ICON7 qui consistaient à évaluer l'intérêt d'un traitement par paclitaxel, carboplatine et bévécizumab, suivi d'un traitement d'entretien par bévécizumab. L'élément clé à retenir de ces études est l'augmentation significative ($p < 0,002$) de la survie globale pour les patientes classées « à haut risque », avec une survie de 36 mois pour le bras maintenance par bévécizumab vs 28 mois pour le bras témoin.

Par ailleurs, deux nouveaux essais en situation de rechute ont été présentés :

– l'étude OCEAN : elle concerne des patientes *platinosensibles* qui recevaient un traitement par carboplatine, associé à la gemcitabine ± bévécizumab jusqu'à progression. Les premiers résultats de survie sans progression ont montré une amélioration significative ($p < 0,0001$) dans le bras « bévécizumab » (12 vs 8 mois) ;

– l'étude AURELIA : elle concerne des patientes *platinorésistantes* qui recevaient un traitement par topotécan ou paclitaxel, associé ou non au bévécizumab jusqu'à progression. Là encore, les résultats de survie sans progression ont montré, pour le bras « bévécizumab », une amélioration significative avec 6,7 vs 3,4 mois et un taux de réponse objective de 30,8 vs 12,6 %.

Ces études ont permis l'obtention récente d'une AMM européenne pour l'utilisation du bévécizumab dans le cancer de l'ovaire, alors que l'autorisation FDA est toujours en attente, espérée pour 2013...

D'autres nouveautés ont également été présentées au cours de la session, notamment les inhibiteurs de C-MET et VEGFR2. Ainsi, le cabozantinib, thérapie ciblée administrée par voie orale, a fait l'objet d'une étude de phase II pour laquelle les résultats n'ont pas encore été présentés. Les premières données de tolérance rapportent des effets hématologiques et digestifs (notamment des diarrhées importantes). Par ailleurs, a été également évoqué, l'aflibercept, VEGF Trap (également étudié dans certains cancers digestifs), qui semble prometteur. Les données de tolérance montrent une toxicité rénale avec protéinurie et hypertension artérielle.

Post-Vancouver 2012

La session portait sur les questions restées sans réponse suite au congrès de Vancouver. Pour le cancer de l'ovaire, outre le peu d'innovations entre 1930 et 2005, les recherches s'orientent aujourd'hui sur deux domaines en particulier (en dehors des recherches thérapeutiques), la biologie et l'histologie.

Quels facteurs de risque pertinents pour diagnostiquer ces cancers avant les stades III ou IV ? Ainsi, l'existence d'une endométriose est ressortie comme un facteur prédisposant, au même titre que ceux connus (nombre de grossesses, âge ou exposition aux estrogènes).

Quelles voies de signalisation auraient un intérêt ? Ce ne sont que les prémices de cette recherche, mais il semble qu'il y ait une orientation vers :

- BRAF et KRAS dans les cancers de bas grade ;

– perte de p53, mutations BRCA 1 et 2 ou risques familiaux pour les cancers de haut grade.

De toute évidence, le grand espoir repose sur les inhibiteurs de PARP, avec des réponses intéressantes de l'olaparib pour maintenir la réponse obtenue avec la chimiothérapie (si tant est que l'efficacité de la chimiothérapie ait été réellement démontrée). Ainsi, des patientes présentant un cancer de haut grade platinosensible ont reçu un traitement par olaparib en maintenance ; les résultats de survie sans progression ont montré une amélioration significative ($p < 0,00001$) de celle-ci avec une survie de huit vs quatre mois, mais pas non significative sur la survie globale. Actuellement, une étude de phase III est en cours, évaluant l'intérêt de l'olaparib en première ligne de traitement.

Cancer de l'endomètre

L'orateur a précisé que les cancers de l'endomètre, dans la population américaine, touchent principalement des femmes blanches de 40 à 60 ans présentant des facteurs de risque tels que l'obésité, un traitement antérieur par tamoxifène, un diabète, les maladies polykystiques et les traitements substitutifs par estrogène.

Les voies de signalisation qui commencent à être explorées dépendent du type de cancer de l'endomètre :

- type I (cancers endométrioïdes) : perte de PTEN, mutations de PI3K, de KRAS, de FGFR ;
- type II (cancers séreux) : p53 et HER2.

Trop précoces pour avoir des applications en thérapeutique, il est indispensable dans les essais cliniques de stratifier les traitements sur la base des facteurs pronostiques déjà connus (bas, intermédiaire ou haut grade) puisque la décision de traitement des patientes repose sur ces classifications.

Sur le plan thérapeutique, il n'y a pas de consensus pour le traitement adjuvant ; les différents essais cliniques ont donné des résultats divergents : l'essai de 2004 comparant la triple association paclitaxel, adriamycine, cisplatine (TAP) à la double association adriamycine, cisplatine (AP) a montré une supériorité du TAP, alors qu'un essai similaire en 2009 a démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice particulier... De même, une étude de non-infériorité (GOG 209) de l'association TAP vs paclitaxel-carboplatine n'a pas montré de différence en termes de réponse globale, de survie globale et de survie sans progression entre les deux bras ; la seule conclusion intéressante est que l'association paclitaxel-carboplatine est moins toxique et plus maniable.

D'autres chimiothérapies ont été testées en monothérapie (étoposide, doxorubicine liposomale, topotécan, oxaliplatine, docétaxel, pemetrexed, ixabépilone), mais elles ne donnent pas de résultats supérieurs au standard, c'est-à-dire l'association paclitaxel-carboplatine. Malgré une recherche active, les résultats

ne sont pas encore fructueux en gynécologie, malheureusement... Si cela est vrai pour les cytotoxiques, c'est le cas également pour les thérapies ciblées testées sans (trop de) succès... gefitinib, lapatinib, bévacizumab, l'aflibercept a également été testé, mais les essais ont été arrêtés pour toxicité chez environ un tiers des patientes... Le brivanib et le BIBF 1120 (anti-FGF) portent un espoir certain, mais les résultats ne sont pas encore disponibles... Et enfin, les inhibiteurs de mTOR (temsirolimus, évérolimus, évérolimus) pourraient aussi constituer une option thérapeutique.

Ces échecs relatifs sont peut-être dus à la non-sélection des patientes incluses dans les essais, ce qui confirme que l'avenir repose sur une meilleure compréhension des voies de signalisation, qui permettra de mieux sélectionner les patientes, comme c'est le cas dans d'autres types de cancer.

Immunothérapie dans les cancers du col de l'utérus

L'orateur a, dans un premier temps, rappelé que l'ADN du papillomavirus est retrouvé dans 99 % des cas de cancer du col de l'utérus. Il a également insisté sur le fait que le lien de causalité entre papillomavirus et cancer du col de l'utérus était supérieur à celui de tabac/cancer du poumon. Face à ces données épidémiologiques, il n'a pu qu'insister sur l'intérêt des campagnes de vaccination préventive, propos qui lui a permis d'introduire un certain nombre de vaccins actuellement en développement ; s'il serait trop fastidieux de citer l'ensemble de ces produits en développement, tant ils sont nombreux, il est plus intéressant de retenir que deux types de produits sont actuellement en développement :

- des vaccins préventifs, bien évidemment, pour compléter la gamme des produits déjà commercialisés ;
- mais également des vaccins curatifs étudiés en association ou non avec du cisplatine pour les cancers du col en rechute (pas encore de résultat, mais piste qui semble prometteuse... à suivre).

Inhibiteurs des topo-isomérases I

La dernière partie de la session était dédiée au développement de plusieurs nouveaux inhibiteurs des topo-isomérases I (de nouveaux « técan ») qui sembleraient présenter un intérêt et une synergie avec les inhibiteurs de PARP :

- étirinotécan pégol (NKTR-102) : étude de phase II dans les cancers de l'ovaire en rechute, comparée aux thérapeutiques classiques de deuxième ligne ;
- gimatécan : « técan » per os à demi-vie longue (90 heures). Une étude de phase II européenne a montré des résultats dans le cancer de l'ovaire en rechute avec une survie globale augmentée de 4 à 16 mois ; le facteur limitant de ce produit est une toxicité hématologique importante ;
- nanoliposome d'irinotécan (MM-398) : déjà étudié dans des cancers digestifs.

Hérédité et traitement du cancer de l'ovaire

Enfin, l'ultime présentation portait sur l'hérédité et les traitements du cancer de l'ovaire. Il n'en est rien sorti de majeur en termes de thérapeutique, puisque l'orateur a rappelé que le cisplatine était le traitement de référence... depuis les années 1970...

Enfin, le dernier point portait sur les mutations BRCA et, chose étonnante, ces mutations sembleraient

conférer une protection contre les cancers de l'ovaire, contrairement au cancer du sein...

Pour conclure, nous voyons bien tous les progrès qui restent à faire en gynécologie, dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, notamment des voies de signalisation, pour enfin réussir à trouver des traitements efficaces selon les types de cancer et le profil génétique des patientes.

Cancers du sein

A. Berneron, J.-B. Rey, Emilie Robinson

La session sur les cancers du sein a été marquée par deux faits marquants. En premier lieu, il n'y a pas eu de « scoop » parmi les présentations ; toutes les communications délivrées par les orateurs reprenaient des résultats des congrès précédents (ASCO 2012 Annual Meeting, San Antonio Breast Cancer Symposium 2011) ou annonçaient la publication de nouveaux résultats au cours des congrès à venir (San Antonio Breast Cancer Symposium 2012, notamment). Et puis, la session fut marquée par l'absence de l'un des orateurs (et de son « suppléant ») qui n'a donc pas pu présenter la communication sur le TDM-1 (trastuzumab-émantansine) ; à notre tour, nous reprendrons, en fin de cette partie, les résultats présentés à l'ASCO Annual Meeting 2012, pour être à peu près exhaustifs.

La première communication durant le Lunch Symposium portait sur une controverse au sujet de l'utilisation de l'Oncotype DX®, cet outil prédictif de récurrence de certaines formes de cancer du sein, basé sur des marqueurs génétiques. Alors que l'orateur reconnaissait des faiblesses dans l'utilisation de ce test, il a malgré tout insisté sur l'importance de son utilisation, notamment dans la construction des essais thérapeutiques. Cela pourrait paraître contradictoire, mais il a tout de même souligné que la FDA reconnaissait cet outil comme un *surrogate marker*, au même titre que la survie sans progression ou la survie globale (sic) et attendait désormais les résultats de ce test dans les dépôts de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Comptage des cellules circulantes

Outre les diverses communications portant sur la génétique fondamentale, et qui n'avaient donc aucun intérêt pour la pratique pharmaceutique quotidienne et que nous n'avons pas retenues ici pour ce résumé, un certain nombre de présentations portaient sur des résultats d'essais cliniques (que nous aborderons ensuite), mais aussi sur le comptage des cellules circulantes. Notamment, l'essai COMET P2 permet,

au travers des conclusions, de déterminer quel type de traitement mettre en œuvre. En effet, l'orateur a expliqué que le comptage des cellules circulantes permettait, en fonction du nombre de cellules retrouvées, d'établir une valeur pronostique de :

- l'efficacité du traitement ;
- la progression potentielle de la maladie ;
- le développement de métastases.

Ainsi, comme le montre la figure ci-dessous, le développement de métastases viscérales dépend-il du nombre de cellules circulantes, selon qu'il est inférieur ou supérieur à 5 (pour un nombre supérieur à 5, le développement de métastases viscérales est plus important). L'apport de l'anatomopathologie joue, s'il était utile de le rappeler, un rôle majeur dans la prise en charge des cancers et du cancer du sein, en particulier (Fig. 3).

L'auteur a même terminé sa présentation en disant que le comptage des cellules circulantes « devait être utilisé dans la prise en charge du cancer du sein métastatique » en complément des examens d'imagerie.

Pertuzumab

Le premier des médicaments qui a fait l'objet d'une présentation au cours de cette session n'était pas l'un des moindres ; il s'agissait, en effet, d'une mise au point sur le pertuzumab, avec les résultats que l'on connaît et qui avaient été présentés au San Antonio Breast Cancer Symposium en 2011. Mais l'auteur a su tenir son auditoire, en rappelant tout d'abord « l'histoire de HER2 » commencée en 1998 et dont le dernier épisode en date est l'autorisation de mise sur le marché du pertuzumab, accordée par la FDA en 2012. Le pertuzumab est un anticorps monoclonal, dirigé contre les récepteurs HER2 qui agit en se liant de façon synergique avec le trastuzumab, par une liaison de nature différente. Ce mécanisme d'action, quelque peu différent de celui du trastuzumab, permettrait même de lever les « résistances » au trastuzumab et de « récupérer » les échappements à ce traitement. C'est l'étude NéoSHERE qui a permis

Type of disease progression in patient with non-visceral metastatic disease according to CTC baseline value

Fig. 3.

Progression de la maladie en fonction du nombre de cellules circulantes

de le démontrer, en montrant que l'association des deux anticorps anti-HER2 était plus bénéfique que les anticorps agissant isolément ; en outre, cette étude a également montré que l'association n'ajoutait pas de toxicité supplémentaire. Cette efficacité a d'ailleurs été confirmée par l'essai CLEOPATRA, une étude de phase III qui a inclus 800 patientes et qui avait pour but de comparer l'efficacité du trastuzumab et du docétaxel, associé ou non au pertuzumab. Les résultats de cette étude pivotale qui avaient donc été présentés à San Antonio, l'an dernier, avaient montré :

- une augmentation significative de la survie sans progression (18,5 vs 12,4 mois) de la triple association avec une réduction du risque de progression de 48 % ;
- une amélioration du taux de réponse (80 vs 69 %) que l'orateur a d'ailleurs qualifié du « *plus haut jamais vu* » ;
- une amélioration de la survie globale avec une réduction significative ($p = 0,0053$) du risque de décès de 46 %.

Actuellement, un autre essai, APHINITY, est en cours, comparant l'intérêt de l'ajout du pertuzumab en situation adjuvante.

L'orateur a terminé sa présentation par une série de quatre questions auxquelles il a donné des réponses :

– le pertuzumab est-il un standard de prise en charge des cancers du sein métastatiques HER2+ en première ligne ? *Oui* ;

– le pertuzumab ne doit-il être associé qu'au docétaxel ou un autre taxane (paclitaxel), voire d'autres thérapeutiques peuvent-elles lui être associées (vinorelbine, éribuline...) ? *Probablement*, des résultats à ce sujet sont attendus au San Antonio Breast Cancer Symposium 2012 ;

– faut-il utiliser le pertuzumab après progression ? *Non* ;

– y aurait-il un bénéfice pour des patientes qui n'auraient pas reçu le pertuzumab en première ligne ? *Probablement oui*, une étude de phase II est en cours.

Inhibiteurs MET

Même si l'on sait que les inhibiteurs de MET peuvent avoir une efficacité dans un certain nombre de localisations, le sujet ici consistait à s'intéresser à la place qu'ils peuvent avoir dans la stratégie thérapeutique des cancers du sein « triple négatifs ». Ce sont des cancers qui représentent environ 15 % des cancers du sein ; ce sont les plus fréquents au sein de la population des femmes afro-américaines non ménopausées et porteuses d'une mutation du gène *BRCA1* et pour lequel il n'existe, à ce jour pas de traitement validé.

Sur les récepteurs MET se lie le ligand HGF dont les concentrations augmentent en cas d'hypoxie ou en présence de VEGF ; des taux circulants élevés de récepteurs MET ou de ligand HGF sont donc des facteurs de mauvais pronostic, signe que la maladie évolue. L'auteur a rappelé que les médicaments « anti-MET » ont plusieurs cibles, le ligand HGF, le récepteur MET lui-même, les tyrosines-kinases en aval de ce récepteur et la suite de la cascade intracellulaire (RAS, mTOR, etc.). L'un de ces « anti-MET » est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur MET, l'onartuzumab (appelé MetMab dans les essais cliniques).

Actuellement, selon l'orateur, seul un essai a étudié l'utilisation de l'onartuzumab dans un schéma thérapeutique comportant du bévazumab ± du paclitaxel ± l'onartuzumab. Malheureusement, à ce jour, il n'y a pas de résultat disponible pour cette étude qui s'est terminée en 2012... Par ailleurs, le MetMab a été étudié dans le cancer du poumon, associé à l'erlotinib ; cet essai, même s'il a montré que cette association n'avait pas d'intérêt sur la population générale, a permis de tirer quelques enseignements. Dans la population présentant une mutation du récepteur MET, la survie sans progression et la survie globale étaient améliorées. En revanche, chez les patients ne

portant pas la mutation, l'adjonction du MetMab à l'erlotinib n'était pas bénéfique et était même délétère avec une diminution de la survie. Cela permet d'arriver très simplement à la conclusion qu'il faut génotyper les patients pour connaître leur statut MET ; cela est-il aussi vrai dans le cancer du sein ? Nous le saurons probablement avec la publication des résultats de l'essai qui vient de se terminer.

Enfin, l'orateur a conclu en présentant une série d'inhibiteurs de la voie MET qui étaient actuellement en développement : le cabozantinib (inhibiteur de tyrosine-kinase multicible dont MET), le tivantinib, le TAK-701...

Évérolimus

Dans la présentation portant sur l'utilisation de l'évérolimus, il s'agissait de présenter à nouveau les résultats du congrès de San Antonio 2011. L'évérolimus agit sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR, sujette à des mutations fréquentes, à l'origine de mécanismes de résistance aux traitements. Afin d'expliquer le rationnel de l'étude BOLERO2, présentée ensuite, l'orateur a démontré, au travers de l'essai RAD001 que la voie mTOR et les récepteurs aux estrogènes communiquaient de façon évidente et active. En effet, l'estradiol inhibe l'action des inhibiteurs de la voie mTOR, et l'association entre des antiestrogènes et des inhibiteurs de la voie mTOR est bénéfique ; dans l'étude RAD001, il a été démontré que l'association évérolimus + létrozole permettait d'obtenir un taux de prolifération des cellules tumorales plus faible dans 60 % des cas, par rapport à l'association létrozole + placebo.

Dans l'étude BOLERO2 présentée ensuite, évaluant l'association exemestane + évérolimus (ou placebo),

il a été démontré une amélioration (très significative $-p < 10^{-16}$) de la survie sans progression (Fig. 4).

En outre, la survie sans progression était :

- comparable qu'il y ait ou pas de métastases viscérales ;
- améliorée s'il n'y avait que des métastases osseuses.

Pour l'instant, les données de survie globale ne sont pas matures et ne sont donc pas disponibles. Par ailleurs, l'essai TAMRAD comparant tamoxifène + évérolimus à tamoxifène + placebo donne des résultats assez similaires, démontrant une fois encore l'intérêt de l'utilisation des inhibiteurs de la voie PI3K, et en particulier de l'évérolimus.

Du côté de la tolérance, il est intéressant de noter que les mucites provoquées par l'évérolimus ne sont pas localisées et ne sont pas de même intensité que les mucites décrites avec les autres anticancéreux (bout de la langue, jonction entre la gencive et la joue). En outre, l'évérolimus provoque rash, diarrhées et perte d'appétit, effets indésirables à ne pas négliger dans la prise en charge des patientes.

Tivozanib

Très brièvement, nous rapporterons la présentation qui a porté sur le tivozanib (AV 951) ; c'est un inhibiteur de l'angiogenèse, inhibiteur des tyrosines-kinases actives contre les VEGFR 1 à 3. C'est un produit qui a déjà montré une efficacité dans les cancers du rein, et l'orateur a présenté rapidement une étude de phase I dans le cancer du sein, en association au paclitaxel. Que retenir de cette étude ? Que le produit n'est pas

Fig. 4.

Survie sans progression - Etude BOLERO-2

encore mature (puisqu'il est en phase I ou II), qu'il arrivera prochainement dans certaines PUI, dans les rayonnages des produits pour essais cliniques. Il possède une efficacité démontrée dans cette phase I, ainsi qu'un profil de tolérance acceptable puisque l'association au paclitaxel ne provoque pas plus d'effets indésirables que chacun des deux produits isolément.

TDM-1

Enfin, nous avons gardé cette « non-présentation » pour la fin... Souvenez-vous, au début de cette partie dédiée au cancer du sein, nous vous disions que les orateurs n'étaient pas venus à la session. Nous avons « fait le travail à leur place », en reprenant les éléments communiqués à l'ASCO Annual Meeting 2012... Avant de présenter l'étude pivotale d'enregistrement présentée l'été dernier à Chicago, rappelons que le TDM-1 (trastuzumab-emtansine) n'est autre que du trastuzumab sur lequel est greffé un

cytotoxique, l'emtansine, un poison du fuseau. Le mécanisme d'action fait intervenir celui du trastuzumab, avec fixation sur le récepteur HER2 (inhibition de la dimérisation du récepteur), activation de la voie de l'ADCC, internalisation. Puis, une fois internalisé, l'emtansine produit son action au niveau intracellulaire.

L'étude EMILIA, présentée au congrès de l'ASCO, en juin 2012, était une étude de phase III, ayant inclus environ un millier de patientes et comparant l'association capécitabine-lapatinib (selon un schéma classique) au TDM-1 à la dose de 3,6 mg/kg toutes les trois semaines (Fig. 5).

À ce jour, les données de survie globale ne sont pas encore matures, mais les données de survie sans progression ont démontré une augmentation dans le bras TDM-1 par rapport au bras capécitabine-lapatinib avec une réduction significative du risque de progression de près de 45 % (9,6 vs 6,4 mois ; $p < 0,0001$) (Fig. 6).

Fig. 5.
Schéma de l'étude EMILIA

Fig. 6.
Survie sans progression - étude EMILIA

On peut éventuellement regretter que la question de la durée optimale de traitement par trastuzumab n'ait pas été abordée à l'occasion de cette session. Rappelons simplement que, au cours du congrès de l'ESMO 2012, la publication de deux études comparant des durées de traitement par trastuzumab a permis à la présidente de l'ASCO de conclure, lors de la discussion, que :

- un an de traitement en adjuvant donnait de meilleurs résultats que six mois de traitement (étude PHARE) ;

- un an de traitement en adjuvant donnait les mêmes résultats que deux ans de traitement (étude HERA deux ans) ;

- la durée optimale de traitement par trastuzumab était donc d'un an.

Nous pouvons regretter que ce point n'ait pas été abordé, car c'est la première fois, pour une thérapie ciblée, qu'une durée de traitement est établie sur des bases scientifiques.

Cancers urologiques

Romain Desmaris, Bertrand Favier

Le cancer de la prostate a occupé une part importante de la session puisque plus de la moitié des communications concernaient ce type de cancer. Dans cette session, pas de nouveauté non plus, puisque la majorité des données avaient déjà été communiquées en 2011 au Chemotherapy Foundation Symposium ; de nouvelles données sont toutefois venues enrichir les présentations mais, globalement, les présentations portaient sur les mêmes sujets.

Radium 223

Il s'agit d'un émetteur alpha qui a la particularité de libérer une grande quantité d'énergie sur un parcours très faible, contrairement aux autres types d'émetteur comme les émetteurs gamma ou bêta qui vont agir sur plusieurs centimètres ou mètres. Cette grande quantité d'énergie libérée sur un parcours de moins de 0,1 mm entraîne une lésion cellulaire avec des cassures double-brin de l'ADN de la cellule qui n'a pas la capacité de les réparer. Une particule alpha tue entre une et dix cellules. Un essai de phase III, ALSYMPCA, a consisté à évaluer six injections de radium 223 vs des soins conventionnels chez des patients atteints de cancer de la prostate avec métastases osseuses. Les résultats ont montré une survie globale augmentée de trois mois environ (14,0 vs 11,2 mois), avec une réduction du risque de décès d'environ 30 %. La tolérance avec le radium 223 est relativement bonne, puisqu'il n'a été montré qu'une toxicité hématologique à type d'anémie.

Abiratérone

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif, puissant et irréversible du cytochrome P450-c17 (CYP17) qui inhibe la production endogène de testostérone à deux niveaux. L'orateur a présenté une étude évaluant l'intérêt de l'abiratérone en situation néoadjuvante ; cette étude comportait deux bras. Le premier comportait un traitement par LHRH, abiratérone et corticoïdes pendant 12 semaines, suivi après évaluation

du taux de PSA, du même traitement pendant 12 semaines. Dans le second bras, le traitement pendant les 12 premières semaines ne comportait que la LHRH, suivi de l'évaluation du taux de PSA et du traitement avec LHRH, abiratérone et corticoïdes pour le second cycle de 12 semaines. Quel que soit le bras de l'étude, une prostatectomie était prévue à la 24^e semaine. Les résultats de l'étude ont montré que le schéma de traitement par abiratérone pendant 24 semaines était faisable (pas de toxicité supplémentaire par rapport à un traitement de 12 semaines). En outre, dans le bras de traitement « 24 semaines », l'imprégnation androgénique était diminuée par rapport au bras « 12 semaines ». Dans les deux bras de l'étude, le taux de réponse complète (10 %) et de réponse « presque complète » (24 % — différente de la réponse partielle, à mi-chemin entre réponse partielle et réponse complète) sont supérieurs aux séries historiques. Enfin, il n'y a pas, pour le moment, avec ces résultats préliminaires, pas de différence significative entre les deux bras de l'étude.

Un autre orateur a ensuite présenté le détail des études COU-AA-301 et COU-AA-302, les deux études de phase III en situations métastatiques résistantes à l'hormonothérapie, prétraitées par chimiothérapie ou non, respectivement. Ce sont les études qui ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Immunothérapie

La présentation portait sur un vaccin qui dispose d'une AMM aux États-Unis, le sipuleucel-T (SIP-T) ; il s'agit d'une immunothérapie autologue dont le principe consiste à prélever, au niveau circulant, des cellules dendritiques qui présentent l'antigène PAP (phosphatases acides prostatiques, présentes dans 90 à 95 % des cellules tumorales de la prostate) ; in vitro, l'ajout d'un facteur de croissance GM-CSF permet une activation, et les cellules dendritiques

activées sont ensuite réinjectées au patient en trois fois à 15 jours d'intervalle. Cela provoque une stimulation des lymphocytes T qui reconnaissent le PAP et entraînent une destruction des cellules tumorales. Trois essais contre placebo ont été conduits avec des vaccins ; parmi eux, c'est l'étude IMPACT qui a permis l'obtention de l'AMM. Cette étude de phase III avait inclus 512 patients dont trois quarts (371) dans le bras « vaccin » et un quart (117) dans le bras placebo. Les patients ont reçu le traitement à raison de trois injections tous les 15 jours (cf. supra) et les résultats ont montré une augmentation significative ($p = 0,032$) de la survie de 4,1 mois (25,8 vs 21,7 mois dans le bras placebo). Cela n'a pas été abordé dans la présentation, mais il s'agit d'une thérapeutique extrêmement coûteuse puisque l'injection coûte environ 30 000 euros, soit 90 000 euros pour un traitement de trois injections ; la question sociétale qui pourrait se poser repose sur l'intérêt d'une telle dépense pour un gain en survie aussi modéré.

Cabozantinib

Comme pour le cancer du sein, l'intérêt du cabozantinib a été évalué dans le cancer de la prostate ; dans les cancers de la prostate avec métastases osseuses, il a été décrit une augmentation des taux de MET, du VEGFR (les deux cibles du cabozantinib), mais aussi du VEGF et de HGF (le ligand du récepteur MET). Le produit a été évalué dans un essai de phase II, avec trois bras :

- en cas de réponse au traitement : poursuite de celui-ci ;
- en cas de maladie stable : randomisation entre traitement et placebo ;
- en cas de progression de la maladie : une autre thérapeutique était mise en œuvre (Fig. 7).

Cent huit patients ont été inclus dans cette étude et les résultats ont montré 19 % de réponse complète et 56 % de réponse partielle ; cette étude a malgré tout provoqué une controverse puisque malgré les réponses partielles et complètes, il a été observé une augmentation des douleurs dans 67 % des cas

(signe potentiel de progression métastatique de la maladie). En outre, il y a une discordance entre l'évolution du taux de PSA qui a augmenté et les signes de réponse osseuse.

Enfin, deux nouvelles études sont en cours avec le cabozantinib, l'une en association avec des corticoïdes et dont le but est d'évaluer la survie globale en deuxième ligne et une autre qui compare le cabozantinib à la chimiothérapie (mitoxantrone + corticoïdes) pour évaluer la réponse du point de vue de la douleur.

Nouveaux antiandrogènes

Parmi les nouveaux antiandrogènes, outre l'abiratéron, il y a également le MDV 3100 (enzalutamide) qui a fait dernièrement l'objet d'une étude de phase III (AFFIRM) vs placebo. Cette étude qui a inclus près de 1 200 patients a démontré de façon significative une augmentation de la survie globale (18,4 vs 13,6 mois, $p < 0,0001$), une diminution du taux de PSA ($p < 0,0001$), une augmentation de la survie sans progression ($p < 0,0001$) et une augmentation des taux de réponse partielle et de réponse complète ($p < 0,0001$).

Enfin, très rapidement, il a été évoqué l'ARN509, un nouvel antiandrogène dont une étude de phase II avait été présentée à l'occasion du dernier congrès de l'ASCO.

Même si les thérapeutiques dans le cancer de la prostate ont énormément progressé depuis les quelques (deux ou trois) dernières années, l'ensemble des communications présentées ici n'apportaient pas non plus de nouveautés en la matière. Mais la session ne se limitait pas au cancer de la prostate et portait également sur les thérapeutiques du cancer du rein.

Anticorps PD-1

La première présentation qui portait sur le cancer du rein s'intéressait à l'anticorps PD-1, anticorps impliqué négativement dans la réponse des cellules T, et

Fig. 7.

Schéma de l'étude

un essai (enrôlant 296 patients avec différents cancers) a montré que l'utilisation de cet anticorps dans le traitement notamment du cancer du rein permettait d'obtenir des résultats assez intéressants, notamment avec un taux de réponse de 27 % (9 patients sur 33) et l'obtention d'une réponse durable (supérieure à un an) dans 66 % des cas. Cet essai a permis de démontrer la relation entre l'expression par la tumeur du ligand de PD-1 et les réponses grâce à une immunohistochimie réalisée chez 42 patients :

- PD1-L1 (ligand) non exprimé : 17 patients n'ont présenté aucune réponse ;

- PD1-L1 exprimé : 36 % de réponse objective (25 patients).

Tivozanib

Le tivozanib est un inhibiteur du VEGF (anti-VEGF) qui a fait l'objet d'une étude de phase III chez plus de 500 patients et qui visait à comparer son efficacité, comparée au sorafenib ; les résultats ont montré une augmentation de la survie sans progression en faveur du tivozanib (11,9 vs 9,1 mois ; $p = 0,042$) ; en revanche, pour les données de survie globale, les résultats tendent à montrer que le sorafenib serait supérieur au tivozanib (77 % à 12 mois pour le tivozanib vs 81 % pour le sorafenib). Du point de vue de la tolérance, le produit est assez bien toléré ; il provoque moins de fièvre, moins de syndrome mains-pieds et moins de diarrhées que le sorafenib. En revanche, les taux d'hypertension artérielle et de dysphonies sont plus importants. Il s'agit donc d'un produit qui pourrait avoir un intérêt et qui pourrait enrichir l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge du cancer du rein.

Cancers bronchiques

Jean-Marie Canonge, Laurence Gilles-Afchain

La session relative aux cancers bronchiques comportait peu de communications cette année. Seuls les cancers bronchiques non à petites cellules (qui représentent 85 % des cancers bronchiques) ont été abordés. Il n'y a eu aucune présentation sur les cancers bronchiques à petites cellules ou sur les mésothéliomes.

Un certain nombre de nouvelles molécules ciblant des voies de signalisation particulières ont été présentées à nouveau ici, à New York.

Afatinib

Il s'agit d'un inhibiteur puissant et irréversible de la famille des récepteurs ErbB (EGFR, HER2 et HER4),

La dernière partie de cette session était consacrée aux cancers de la vessie et a consisté en trois présentations de qualité variable. La première a consisté en un historique des traitements du cancer de la vessie ; depuis de nombreuses années, les traitements proposés aux patients (notamment le protocole MVAC ou l'association gemcitabine-cisplatine) ne permettent d'obtenir qu'une survie médiane de 15 mois avec un taux de réponse d'environ 50 %. Parmi les facteurs pronostiques qui ont également été discutés, on retrouve l'index de Karnofsky qui doit être supérieur à 80 % et la présence de métastases viscérales qui constituent un facteur péjoratif, bien évidemment.

Nab-paclitaxel

La troisième présentation a porté sur le Nab-paclitaxel ; pour mémoire, l'albumine transporte le cytotoxique de manière active jusqu'à la tumeur. En se liant aux récepteurs gp60 (sur les cellules endothéliales), elle active le processus de transcytose via la cavéoline-1. Au niveau intracellulaire, le paclitaxel agit sur les microtubules. Par ce principe, l'agent cytotoxique ainsi transporté se retrouve en concentrations importantes dans l'environnement tumoral. L'orateur a présenté une étude de phase II, dans laquelle étaient inclus 47 patients en deuxième ligne métastatique ; le taux de réponse obtenu était de 32 %, une valeur supérieure aux taux obtenus avec les autres monothérapies du cancer de la vessie (environ 20 %). L'essai a également montré une survie sans progression de l'ordre de six mois et une survie globale de 10,8 mois avec une tolérance relativement bonne. Cet essai a d'ailleurs motivé une étude complémentaire qui va débiter en 2013 qui visera à comparer le paclitaxel au Nab-paclitaxel en traitement de deuxième ligne métastatique. À suivre...

qui a montré une activité in vitro et in vivo dans des modèles de tumeurs présentant une double mutation L858R/T790M de l'EGFR et résistantes aux inhibiteurs de l'EGFR de première génération.

Plusieurs études ont été présentées pendant le congrès. Nous avons choisi de vous en rapporter quatre :

- la première d'entre elles est l'étude randomisée de phase IIb/III LUX-LUNG 1 qui a inclus 585 patients, souffrant d'un adénocarcinome de stade IIb/IV pré-traités par une ligne de traitement, au moins, et ayant reçu au minimum 12 semaines d'erlotinib ou de gefitinib. L'afatinib était administré à la dose de 50 mg/j et était comparé au placebo. L'objectif principal de cette étude était la survie globale. Cette étude s'est avérée

partiellement négative puisque les données de survie globale (12 vs 10,8 mois) n'étaient pas significatives, à cause principalement d'une hypersélection des patients ; en revanche, il est ressorti une différence significative ($p < 0,0001$) pour la survie sans progression avec 3,3 mois pour le bras afatinib et 1,1 mois pour le bras placebo. Pour le profil de tolérance, il est apparu des diarrhées, rashes cutanés, stomatites, paronychies et diminution de l'appétit ;

- la deuxième étude, LUX-LUNG 4, avait un design similaire, mais elle ne disposait pas d'un bras témoin et concernait cette fois une population japonaise ; dans cette étude, la survie sans progression et la survie globale sous afatinib étaient augmentées, respectivement à 4,6 et 19 mois. Mais, il s'agit d'une population particulière, dans laquelle la fréquence des mutations de l'EGFR, facteur de bon pronostic, est supérieure à celle de la population caucasienne ;

- l'étude la plus intéressante des études LUX-LUNG (huit études au total dont certaines sont toujours en cours de recrutement) est celle qui a été présentée à l'occasion du congrès de l'ASCO 2012, l'étude LUX-LUNG 3. Elle a inclus des patients souffrant d'adénocarcinome de stade IIIb/IV, porteurs de mutation de l'EGFR. L'étude visait à comparer l'afatinib à la dose de 40 mg (230 patients) à l'association pemetrexed 500 mg/m²-cisplatine 75 mg/m² tous les 21 jours (115 patients). Il était possible d'augmenter la posologie de l'afatinib à 50 mg/j au cycle 2 en l'absence d'effet indésirable majeur au cycle 1. L'objectif principal de cette étude était, cette fois-ci, la survie sans progression, et les résultats ont démontré une supériorité significative ($p = 0,0004$) de l'afatinib par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine : 11,1 vs 6,9 mois. La survie sans progression est même plus importante dans le sous-groupe de patients porteurs des mutations les plus fréquentes : délétion del19 ou mutation L858R de l'exon 21 (13,6 vs 6,9 mois, $p < 0,0001$). Il s'agit de la plus grande étude réalisée chez des patients porteurs d'une mutation de l'EGFR et selon les orateurs, elle a démontré une efficacité de l'afatinib similaire (voire supérieure) à celle des inhibiteurs de l'EGFR de première génération avec, cependant, une toxicité légèrement supérieure ;

- dans une autre étude de phase Ib présentée à l'ESMO 2012, réalisée chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules présentant une mutation de l'EGFR et résistants aux traitements par gefitinib et erlotinib, l'afatinib à la dose de 40 mg/j était associé au cétuximab à la dose de 500 mg/m² par deux semaines. Les résultats ont montré 45 % de maladie stable et 30 % de réponse partielle chez des patients lourdement prétraités, sachant que la durée médiane de réponse est de huit mois. La survie sans progression est évaluée à 4,7 mois. L'étude de la tolérance a montré des rashes et des diarrhées importants, puisque le profil de toxicité des deux produits est identique. Il s'agit là de résultats préliminaires qui nécessitent des études complémentaires.

Ridaforolimus

Il s'agit d'un inhibiteur de la voie mTOR dont les résultats d'une étude de phase II ont été présentés à l'ASCO 2012 ; l'essai a inclus des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb/IV, avec un KRAS muté (25 % des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules et 32 % de ceux atteints d'un adénocarcinome) et ayant reçu deux lignes de traitement préalables. Dans cette étude, les patients recevaient du ridaforolimus à la posologie de 40 mg/j, 5 jours/semaine, pendant huit semaines ; en cas de progression de la maladie, ce traitement était arrêté. En revanche, en cas de réponse partielle, les patients continuaient à recevoir le ridaforolimus et, en cas de maladie stable, les patients étaient randomisés entre deux bras (ridaforolimus ou placebo). L'étude a recruté 79 patients, 28 présentaient une maladie stable à huit semaines et ont donc été randomisés (14 patients dans chaque bras). L'objectif principal de l'étude consistait à évaluer la survie sans progression après randomisation. Les résultats ont montré un doublement de la survie sans progression (4 vs 2 mois, $p = 0,013$). Les effets indésirables les plus sévères étaient les suivants : fatigue, stomatites, dyspnée, pneumonies et hyperglycémie. Il s'agit là de résultats préliminaires et, ici encore, il y a nécessité d'études complémentaires.

Ganetespib

Le ganetespib est une « petite molécule », inhibitrice de Hsp90 (Heat Shock Protein 90), kinases au récepteur qui interviennent dans la régulation du cycle cellulaire. Les résultats d'une étude de phase II avec ce produit avaient été présentés au congrès de l'ASCO 2011 et, visiblement, ce produit présentait un intérêt chez les patients qui présentaient un réarrangement ALK ou qui étaient porteurs d'une mutation de KRAS. Les résultats intermédiaires d'une autre étude de phase IIb/III, toujours en cours, associant ou non le ganetespib au docétaxel (le ganetespib a un mécanisme d'action synergique avec celui des taxanes et permet de lever des résistances aux taxanes), chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb/IV prétraités, ont été présentés lors du congrès de l'ASCO 2012. Il semblerait que les taux de réponse et la survie sans progression ne soient pas significatifs lorsque le ganetespib est associé au docétaxel par rapport à une monothérapie de docétaxel. En termes d'effets indésirables, il a été décrit des neutropénies fébriles, anémies, rashes cutanés et diarrhées.

Talactoferrine alpha

C'est la dernière des « nouveautés » qui a été présentée pendant la session. Il s'agit d'un produit qui avait donné des résultats prometteurs en phase II dans les cancers bronchiques non à petites cellules, y compris ceux dont l'histologie était à prédominance

épidermoïde. En revanche, les résultats de l'étude de phase III vs placebo, présentés à l'ESMO 2012, sont négatifs, tant en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale, y compris lors de l'analyse en sous-groupes. La tolérance du produit était similaire à celle du placebo, mais il ne donne aucun résultat clinique, malheureusement...

Cancers épidermoïdes

Outre ces nouveautés, il y a eu une présentation dédiée aux cancers épidermoïdes, qui constituent 20 % des cancers bronchiques non à petites cellules. Il n'existe, à ce jour, aucune thérapeutique innovante efficace dans cette situation ; le bévacicumab et le pemetrexed, notamment, ne sont pas validés dans cette indication (car non efficaces et toxiques). Cependant, une option thérapeutique faisant intervenir l'ipilimumab a été évoquée.

La première étude de phase II présentée concernait des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb/IV (pas uniquement des cancers épidermoïdes) non prétraités ; elle visait à comparer un traitement par carboplatine AUC 6/paclitaxel 175 mg/m² tous les 21 jours au même traitement associant l'ipilimumab, de manière concomitante ou séquentielle. Dans le sous-groupe des cancers épidermoïdes, les résultats ont montré une amélioration de la survie sans progression dans le bras « ipilimumab en séquentiel ». Cela a justifié une étude complémentaire, réservée aux cancers épidermoïdes non prétraités (première ligne) et qui va inclure près de 800 patients.

Adénocarcinomes

Enfin, pour les adénocarcinomes, qui représentent 60 % des cancers bronchiques non à petites cellules, l'orateur a présenté les différents oncogènes impliqués dans la physiopathologie de ces cancers (KRAS pour 32 %, EGFR pour 23 %, BRAF dans 1 % des cas) en expliquant que ces caractéristiques moléculaires étaient utilisées en recherche pour la sélection des patients et de leur traitement ; ainsi, en général, en cancérologie, on peut donner à titre d'exemple :

- mutations de l'EGFR : erlotinib ;
- réarrangement ALK : crizotinib ;
- mutation KRAS : pas d'erlotinib ;
- mutation et amplification HER2 : trastuzumab ou lapatinib ;
- amplification MET : crizotinib ;
- BRAF V600 : vemurafenib.

Ainsi, les guidelines NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2012 préconisent pour la prise en charge des rechutes d'adénocarcinomes une recherche des mutations de l'EGFR et des réarrangements de ALK. Si la mutation de l'EGFR est détectée avant une chimiothérapie, le traitement consistera à

administrer l'erlotinib ; si, en revanche, la mutation est mise en évidence pendant la chimiothérapie, il faudra soit instaurer un traitement de maintenance par erlotinib, soit associer l'erlotinib à cette chimiothérapie.

La conclusion de cette session insistait sur l'apport de la biologie moléculaire pour mettre en place des thérapeutiques ciblées, avec le message fort « *test, don't guess* » (tester et ne pas deviner). Au final, une session relativement pauvre en nouveautés.

Immunothérapie

La première étude qui a été présentée concernait des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIb/IV (pas uniquement des cancers épidermoïdes) ; le schéma de cette étude visait à comparer un traitement par carboplatine/paclitaxel au même traitement associant l'ipilimumab. Les résultats ont montré que, dans le sous-groupe des cancers épidermoïdes, il y avait une amélioration de la survie sans progression dans le bras « ipilimumab ». Ce n'était cependant pas l'objectif principal de cette étude, mais cela a justifié une étude complémentaire, réservée aux cancers épidermoïdes non prétraités (première ligne) et qui va inclure près de 800 patients.

Enfin, pour les adénocarcinomes, qui représentent 60 % des cancers du poumon, l'orateur a présenté les différents oncogènes impliqués dans la physiopathologie de ces cancers (KRAS pour 32 %, EGFR pour 23 %, BRAF dans 1 % des cas) en expliquant que ces caractéristiques moléculaires étaient utilisées en recherche pour la sélection des patients et de leur traitement ; ainsi, en général, en cancérologie, on peut donner à titre d'exemple :

- mutations de l'EGFR : erlotinib ;
- réarrangement ALK : crizotinib ;
- mutation KRAS : pas d'erlotinib ;
- mutation et amplification HER2 : trastuzumab ou lapatinib ;
- amplification MET : crizotinib ;
- BRAF V600 : vemurafenib.

Ainsi, les guidelines NCCN 2012 préconisent dans les adénocarcinomes une recherche des mutations de l'EGFR et des réarrangements de ALK. Si la mutation de l'EGFR est détectée avant une chimiothérapie, le traitement consistera à administrer l'erlotinib ; si, en revanche, la mutation apparaît pendant la chimiothérapie, il faudra associer l'erlotinib à cette chimiothérapie. De même, le NCCN préconise l'utilisation du crizotinib en cas de réarrangement ALK.

La conclusion de cette session insistait sur l'apport, justement, de la biologie moléculaire pour mettre en place des thérapeutiques ciblées, avec le message fort qu'il fallait « *test, don't guess* » (tester et ne pas deviner). Au final, une session relativement pauvre en nouveautés.

Cancers de la thyroïde, cancers ORL, mélanomes & sarcomes

Michel Doly, Martine Duban

Cancers de la tête et du cou

La première des interventions était ciblée sur les cancers de l'oropharynx qui ont la particularité d'être HPV+ dans 80 % des cas (25 % des cancers de la tête et du cou sont HPV+) ; parmi ceux-ci, près de 90 % impliquent le papillomavirus de type 16. À l'heure actuelle, plusieurs vaccins préventifs existent, mais ils ne sont pas efficaces contre la maladie. C'est pourquoi, la recherche s'axe aujourd'hui sur des vaccins thérapeutiques ; notamment, une étude de phase II a été présentée avec l'un de ces vaccins et les résultats donnaient 47 % de réponse clinique à un an. Cependant, ces taux de réponse ne semblent pas être suffisants, et différentes stratégies sont actuellement à l'étude pour améliorer ce taux de réponse. Parmi celles-ci, les pistes qui sont explorées sont :

- l'amélioration de la reconnaissance des antigènes tumoraux par le système immunitaire ;
- jouer sur les méthodes de vaccination pour être plus efficace ;
- agir sur le microenvironnement ;
- associer l'immunothérapie et la radiochimiothérapie.

Pour cette dernière option, il y a déjà eu des essais chez l'animal et il semble qu'il y ait de meilleurs résultats lorsque les trois injections de vaccin sont administrées après deux cures de cisplatine et de radiothérapie concomitante, à tel point qu'une étude de phase I chez 21 patients atteints de cancer ORL épidermoïde HPV+ va débiter.

Il s'agit d'une réelle problématique actuellement puisque les orateurs ont rappelé :

- que l'incidence des cancers de l'oropharynx HPV+ augmentait considérablement en Europe et aux États-Unis ;
- que ses maladies répondent bien à des thérapeutiques combinées (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie), prolongeant la survie des patients ;
- qu'il est donc important de réduire la morbidité induite par ces traitements.

Les stratégies futures de traitement (à l'étude) reposent sur la microchirurgie ou la chirurgie robotisée transbuccale, d'une part et, d'autre part, une réduction des doses de radiothérapie administrées, en l'associant au cétuximab ou en supprimant même la radiothérapie chez des patients de bon pronostic.

Au final, avec la vaccination et les nouvelles pistes thérapeutiques, les orateurs étaient relativement optimistes pour l'amélioration de la prise en charge de ces cancers de l'oropharynx.

Cancers de la thyroïde

En termes d'épidémiologie, les cancers de la thyroïde sont majoritairement des cancers différenciés ; 25 à 50 % des cancers différenciés de la thyroïde au stade métastatique ont perdu leur capacité à fixer l'iode et ne peuvent donc plus être traités par l'iode 131. De plus, la chimiothérapie conventionnelle est inefficace et toxique dans ce contexte. L'intervenant a même précisé que « *sont considérés comme réfractaires à l'iode, les patients dont la thyroïde ne fixe plus l'iode ou qui ont reçu jusqu'à 600 mCi d'iode* ».

D'un point de vue cellulaire, il a été décrit des mutations des voies de signalisation (dans plus de 70 % des cancers papillaires et plus de 65 % des cancers folliculaires) ; il y a donc des possibilités pour utiliser les thérapeutiques ciblées déjà connues. Les thérapeutiques ciblées en cours d'investigation sont le sorafenib associé à l'évérolimus, l'axitinib, le lenvatinib, le cabozantinib, le vemurafenib. Parmi les essais en cours, on peut noter :

- étude de phase II UPCC 19309 évaluant une association sorafenib–évérrolimus avec escalade de dose individuelle, incluant 22 patients et dont le recrutement est en cours ;
- étude de phase II UPCC 18310, évaluant le vemurafenib en première ligne après échec du sorafenib, chez des patients porteurs de la mutation BRAF-V600 ;
- étude de phase III EXAM, évaluant le cabozantinib vs placebo en première ligne dans le cancer médullaire de la thyroïde, qui a donné des résultats très positifs avec 28 % de taux de réponse et une durée moyenne de réponse de 14,6 mois (HR = 0,28) ;
- étude de phase III DECISION, évaluant le sorafenib vs placebo en première ligne, avec un *cross-over*, dont les résultats seront présentés à l'ASCO en 2013.

Des résultats assez prometteurs pour certaines études, d'autres dont on attend les résultats avec impatience, compte tenu de l'impasse thérapeutique pour certains patients.

Mélanome

La première présentation a porté sur un nouvel inhibiteur de BRAF (un concurrent du vemurafenib), le dabrafénib dont il a été question brièvement ; en effet, une première étude de phase II vs la dacarbazine (étude BREAK-3) a permis d'obtenir des résultats à peu près similaires à ceux obtenus avec le vemurafenib vs dacarbazine, c'est-à-dire un gain de quatre à cinq mois de survie supplémentaires avec une réduction du risque de progression de l'ordre de 70 %. Suite à cela, une autre étude de

phase II (BREAK MB) doit évaluer le dabrafénib chez des patients présentant des métastases cérébrales avec une première cohorte de patients qui va recevoir le dabrafénib en première ligne et une seconde cohorte qui recevra le dabrafénib après chirurgie ou radiothérapie. Le recrutement est en cours et, bien sûr, aucun résultat n'est disponible pour le moment. Pour ce produit, le profil de tolérance est similaire à celui du vemurafenib.

Un autre produit en développement a été présenté, un inhibiteur de MEK, le trametinib ; son développement est un peu plus avancé que le précédent puisque c'est une étude de phase III qui a été présentée (étude METRIC), évaluant chez 322 patients le trametinib vs dacarbazine ou paclitaxel. Les résultats ont montré une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale à six mois ; les toxicités de ce produit sont différentes des inhibiteurs de BRAF, puisqu'il n'y a pas de néoplasme cutané, mais une plus forte proportion de rashs cutanés et de diarrhées est décrite.

Enfin, les résultats de chacun de ces produits étant satisfaisants, une étude de phase II associant dabrafénib et trametinib a été présentée ; elle a inclus 162 patients répartis en trois bras :

- bras 1 : 150 mg × 2/jour de dabrafénib + 1 mg de trametinib (prise unique quotidienne) ;
- bras 2 : 150 mg × 22/jour de dabrafénib + 2 mg de trametinib (prise unique quotidienne) ;
- bras 3 : 150 mg × 22/jour de dabrafénib en monothérapie.

Seuls des résultats préliminaires sont disponibles et ils ont montré une amélioration de la survie sans progression dans le bras 2 avec une réduction du risque de progression de 61 % (HR = 0,39) ; de plus, il a été noté une réduction des toxicités cutanées (pas de rash cutané, ni de néoplasme). En revanche, les patients présentaient de la fièvre.

Parmi les perspectives de traitement qui ont été abordées, il y a toujours :

- la question de l'inhibition de la voie MAPkinase à plusieurs niveaux (verticalisation de la prise en charge) ;
- une association éventuelle avec l'ipilimumab ;
- le développement de stratégies ciblant les mécanismes de résistance.

Il ressort de cette session que la prise en charge du mélanome ne permet pas encore d'être très optimiste, même si de réels progrès ont été faits dans les

dernières années et que les progrès « intellectuels » ont été énormes.

Sarcome

Une *seule* communication du programme scientifique traitait du sujet des sarcomes des tissus mous. L'orateur a commencé par rappeler l'essai de thérapie adjuvante qui a eu lieu entre 1995 et 2003 et qui a concerné 351 patients qui présentaient un sarcome des tissus mous de grade II/III ; il s'agissait de comparer « *pas de chimiothérapie* » vs l'association doxorubicine-ifosfamide-GM-CSF pendant cinq cycles. La conclusion de cet essai est qu'il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale à cinq ans (68 vs 67 %) ; cependant, il est apparu que cet essai n'avait pas la puissance statistique nécessaire puisqu'il aurait fallu recruter au moins 3 000 patients (soit 10 fois plus) pour pouvoir observer une différence.

Puis, l'orateur a rappelé l'essai de phase III évaluant la durée de traitement par imatinib (12 vs 36 mois), chez 400 patients ; les résultats de cette étude ont montré qu'il y avait une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale lorsque les patients étaient traités pendant trois ans, ce qui constitue aujourd'hui une recommandation.

Enfin, un autre essai de phase III a été présenté, l'essai EORTC 62012, qui a concerné 455 patients présentant un sarcome localement avancé ou métastatique et qui visait à comparer un traitement par doxorubicine à une association doxorubicine-ifosfamide-pegfilgrastim ; là encore, l'association s'est révélée bénéfique avec une amélioration de la survie sans progression (HR = 0,74) et de la survie globale (HR = 0,83).

Pour terminer, l'orateur a conclu sur les perspectives dans le traitement des sarcomes des tissus mous avec trois axes de recherche :

- en première ligne : l'évaluation 1) du palifosfamide associé à la doxorubicine et 2) du TH 302 qui est une prodrogue, une pro-isophosphoramide ;
- les thérapies ciblées : avec une liste assez importante : inhibiteurs des voies c-KIT, PDGF, mTOR, IGFR... ;
- l'utilisation des agents antiangiogéniques.

Il n'y a eu aucune information sur la trabectedine au cours de cette session. Quoi qu'il en soit, il ressort de ces perspectives que les solutions ne sont pas encore trouvées et que la prise en charge des sarcomes des tissus mous est encore à l'état embryonnaire.

Conclusion

Pr Hervé Curé,

oncologue médical et directeur général de l'Institut Jean-Godinot, Reims, France

Balayer la thérapeutique des cancers hématologiques et des tumeurs solides est le défi que le Mount Sinai de New York City a su relever une nouvelle fois.

Disposer d'une synthèse claire sur ce « Chemotherapy Foundation Symposium » est d'une très grande utilité dans notre pratique quotidienne pour ne pas se perdre dans la pharmacopée anticancéreuse si foisonnante depuis près d'une décennie.

Certaines pathologies tumorales profitent plus des retombées thérapeutiques issues de l'évolution des connaissances biologiques que d'autres : c'est le cas du mélanome, des adénocarcinomes bronchiques, du cancer de la prostate et des cancers du sein. Ce sont donc les points forts de l'année 2012.

Mais gageons que tous les cancers seront concernés à relativement court terme par de nouvelles thérapies, en particulier ciblées, et par de nouvelles stratégies de prise en charge permettant de confirmer la chronicisation de la maladie cancéreuse. Celle-ci a déjà un impact de santé publique telle qu'un troisième Plan cancer vient d'être annoncé par le président Hollande et c'est heureux.

Donc, un grand merci aux 17 pharmaciens hospitaliers signataires de cette publication ainsi qu'au laboratoire Roche France pour leur soutien sans faille à cette initiative depuis quatre années d'accompagner la connaissance des professionnels de santé au bénéfice des malades du cancer.

Conflits d'intérêt : Le laboratoire Roche France a financé les frais de déplacement à ce congrès de tous les auteurs de ce compte rendu ; les auteurs déclarent également les conflits suivant : A. Bellanger : Interventions ponctuelles pour Celgene, Prise en charge de déplacements pour congrès par Roche, Celgene ; A. Berneron : Prise en charge de déplacements pour congrès par Roche ; H. Cure : membre du

conseil scientifique des SIPH du laboratoire Roche ; C. Ollivier : Interventions ponctuelles pour Celgene et Johnson & Johnson, Prise en charge de déplacements pour congrès par Roche, Celgene ; M. Paul : Interventions ponctuelles pour Celgene, Prise en charge de déplacements pour congrès par Roche, Celgene ; J.-B. Rey : Liens d'intérêt personnels – honoraires, invitations à des congrès (3 dernières années) : Amgen, B-Braun, Helsinn, Leo Pharma, Merck Serono, MSD, Mundipharma, Pfizer, Roche, Sandoz - Liens d'intérêt associatifs - montants significatifs perçus par l'association Européenne de Formation pour les Pharmaciens (3 dernières années) : Abraxis (Celgène), Amgen, Boehringer-Ingelheim, GSK, IDIS, Janssen, Leo Pharma, Roche – Liens d'intérêt institutionnels – relations personnelles ou associatives avec les payeurs et les autorités de santé (3 dernières années) : ARS Champagne-Ardenne, Institut National du Cancer.

Open Access : Cet article est publié sous licence Creative Commons Attribution qui autorise toute utilisation, diffusion ou reproduction sous tous formats à condition que les références à l'auteur et à l'article original soient clairement mentionnées.

Références

1. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. (2012) On behalf of the ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 doi:pii: S1470-2045(12)70477-1. 10.1016/S1470-2045(12)70477-1 [Epub ahead of print]
2. T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou et al. (2010) Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. ASCO Annual Meeting, Abstract 4010