Tumeurs fréquentes au cabinet du médecin de famille

Sacha I. Rothschild
Departement Innere Medizin, Medizinische Onkologie, Universitätsspital Basel

Quintessence

- Parmi les causes de décès, le cancer est de loin responsable du plus grand nombre d'années de vie perdues avant l'âge de 70 ans.
- Le médecin de famille est un partenaire essentiel dans la prise en charge des patients cancéreux.
- En raison de la complexité croissante du traitement des tumeurs, l'étroite collaboration entre le médecin de famille et l'oncologue ainsi que d'autres spécialistes impliqués revêt une importance sans cesse grandissante.
- Ces dernières années, les traitements ciblés et les immunothérapies ont modifié le paysage thérapeutique en oncologie et ont amélioré le pronostic des patients pour de nombreuses maladies tumorales.
- Les nouveaux traitements sont également associés à de nouveaux effets indésirables dont la détection et le traitement sont le fruit d'une étroite collaboration entre le médecin de famille et l'oncologue.

Sacha I. Rothschild

Conflits d'intérêts potentiels
Honoraires perçus pour la participation à des comités consultatifs de Astellas, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli-Lilly, GSK, Merck, Novartis, Pfizer et Roche. Honoraires de conférencier perçus de la part de BMS, GSK, Novartis, Pfizer et Roche. Soutien financier de projets de recherche par Astellas, Merck et Sanofi-Aventis.

Introduction / Contexte

En Suisse, plus de 35 000 personnes contractent chaque année un cancer et plus de 16 000 en décèdent. Parmi les causes de décès, le cancer est de loin responsable du plus grand nombre d'années de vie perdues avant l'âge de 70 ans. Le cancer peut survenir à tout âge, mais le risque augmente avec l'âge. Le risque de contracter un cancer avant l'âge de 70 ans est d'environ 25% chez les hommes et d'environ 20% chez les femmes. Chez l'homme, le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer du côlon représentent 52% (fig. 1A) des nouveaux cas de cancer; chez la femme, 52% des nouveaux cas de cancer sont imputables au cancer du poumon, au cancer du côlon et au cancer du sein (fig. 1B).
Au cours des 15 dernières années, le nombre de mélanomes cutanés diagnostiqués a augmenté de manière drastique pour les deux sexes. Il en va de même pour le cancer du poumon chez la femme, le cancer de la thyroïde principalement chez la femme et le cancer de la prostate chez l'homme. L'amélioration des méthodes de dépistage peut en partie expliquer la tendance à la hausse des cancers de la prostate et de la thyroïde, ainsi que des mélanomes cutanés. Par contre, le cancer du col utérin a largement reculé. Les cancers de l'estomac et du poumon ont également connu une forte baisse chez l'homme.
Chaque année, environ 9000 hommes et 7000 femmes meurent d'un cancer. Il convient de préciser que le classement de la fréquence des cancers selon la mortalité se distingue de celui établi selon l'incidence, ce qui s'explique par les différents pronostics. En Suisse, le cancer du poumon est la cause la plus fréquente de décès lié au cancer chez l'homme. Chaque année, 2000 hommes meurent d'un cancer du poumon (ce qui représente 23% des décès liés au cancer), 1300 d'un cancer de la prostate (14%) et 860 d'un cancer du côlon (10%) (fig. 2A). Chez la femme, le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès lié au cancer, avec chaque année 1300 décès (20%); viennent ensuite le cancer du poumon avec 900 décès annuels (16%) et le cancer du côlon avec 740 décès (9%) (fig. 2B) [1].
Le médecin de famille est un partenaire essentiel dans la prise en charge des patients cancéreux. C'est souvent lui qui prescrit des examens complémentaires au patient présentant une suspicion de tumeur ou l'adresse à un spécialiste pour déterminer le stade de la tumeur ou initier un traitement. Etant donné que les médecins de famille connaissent souvent leurs patients depuis longtemps et entretiennent une relation de confiance avec eux, ils jouent aussi fréquemment un rôle déterminant dans les décisions thérapeutiques à prendre. Après s'être entretenus avec l'oncologue, de nombreux patients retournent chez leur médecin de famille afin de discuter de questions concernant le diagnostic, les options thérapeutiques et le pronostic, mais également d'aspects touchant la qualité de vie et les priorités thérapeutiques. Par ailleurs, le médecin de famille, de par son rôle, a souvent une bien meilleure connaissance de la situation familiale et domestique du patient que l'oncologue. De ce fait, la communication entre l'oncologue et le médecin de famille peut également s'avérer précieuse pour poser l'indication d'un traitement. En outre, de nombreux collègues médecins de famille sont très impliqués dans l'encadrement des patients sous traitement et dans leur suivi à l'issue du traitement.

Thérapie ciblée

Rares sont les domaines de la médecine à avoir connu des changements aussi importants que l'oncologie médicale au cours de ces dernières années. Sur la base

Cet article fait partie d'une série dans laquelle les orateurs des conférences principales du 4e Great Update de la SSMI, qui s'est tenu à Interlaken les 25 et 26 septembre 2014, ont rédigé un article de revue sur le thème présenté.

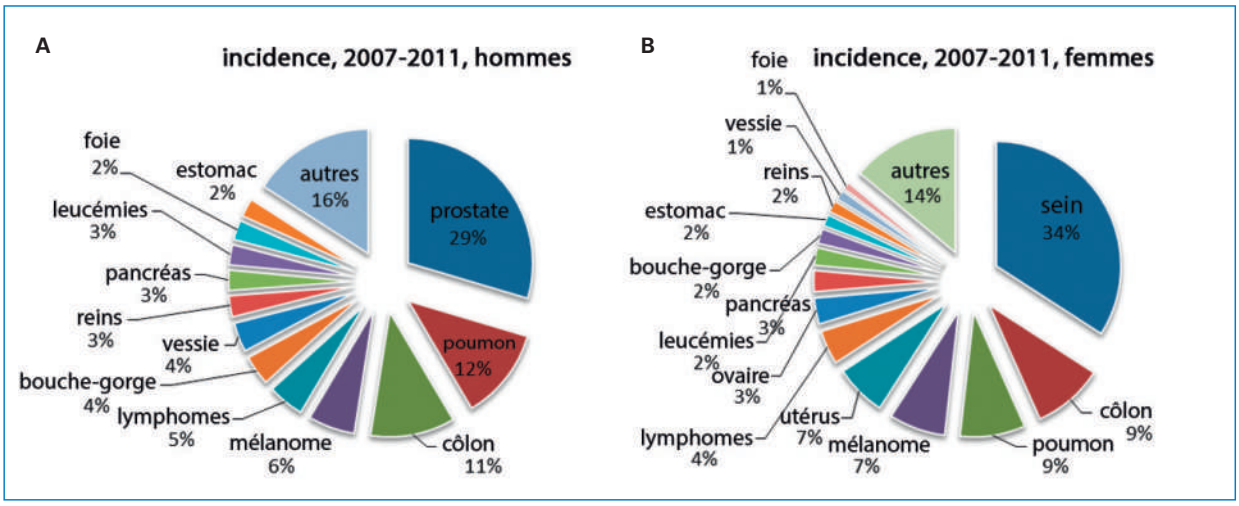

Figure 1
Incidence des différents cancers pour 100 000 habitants pour les hommes **(A)** et les femmes **(B)**. Les cancers ayant une incidence inférieure à 10 pour 100 000 habitants (<2%) ne sont pas représentés individuellement mais regroupés dans la catégorie «Autres». Adapté d'après [15].

d'une meilleure compréhension génétique et moléculaire de la tumorigenèse, de la croissance tumorale et des processus de métastatisation, de nombreux nouveaux groupes de principes actifs et de médicaments pour le traitement des tumeurs ont fait l'objet de recherches et ont été utilisés avec succès. Cette évolution se reflète entre autres dans le nombre croissant de médicaments oncologiques nouvellement autorisés. En 2011/12 et en 2013, ce sont respectivement six et sept nouveaux médicaments qui ont été autorisés par Swissmedic. Nombre d'entre eux sont des molécules dites ciblées («targeted therapy»).

Le terme «targeted therapy» a marqué l'oncologie de ces dernières années. Il signifie qu'une molécule cible jouant un rôle considérable dans l'apparition et la progression de la tumeur est définie. Un principe actif dirigé contre cette molécule perturbe la fonction de la cellule tumorale de manière à ce que sa division soit rendue impossible ou que la cellule meure directement. Dans le meilleur des cas, la molécule en question est présente uniquement sur les cellules tumorales et non sur les cellules saines, de sorte que la thérapie ciblée est exempte d'effets indésirables ou uniquement associée à un nombre restreint d'effets indésirables.

La présence de la molécule dans la tumeur est en outre un marqueur fiable pour prédire le succès d'une thérapie ciblée («marqueur prédictif») et elle définit ainsi aussi l'indication du traitement correspondant. Bon nombre de ces thérapies ciblées ont nettement amélioré le pronostic des patients dont la tumeur porte la signature moléculaire correspondante. Néanmoins, ces médicaments sont généralement bien moins spécifiques que ce que l'on pourrait espérer. Dès lors, ces thérapies sont elles aussi accompagnées d'effets indésirables. En raison de leur mode d'action moléculaire et de la présence de la molécule cible dans différents tissus, des effets indésirables très variés et jusqu'alors inconnus en oncologie peuvent se manifester. Ce phénomène est particulièrement net pour les inhibiteurs multikinases, dont l'ampleur des effets indésirables est souvent comparable à celle d'une chimiothérapie classique, même si le spectre des effets indésirables peut s'avérer très différent.

Pour de nombreuses maladies oncologiques, la caractérisation des sous-types moléculaires a conduit à une amélioration des options thérapeutiques et du pronostic des patients, bien que des résistances aux traitements se développent après un certain temps. Il s'agit là de l'une des priorités actuelles de la recherche oncologique. Acquérir une meilleure compréhension du mécanisme de résistance en cas de progression tumorale sous thérapie ciblée peut aider à développer un nouveau traitement ciblé pour la prochaine ligne thérapeutique. A cet effet, il est nécessaire que le patient subisse une nouvelle biopsie tumorale au moment de la progression de la tumeur.

Inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR

Parmi les thérapies ciblées administrées en cas de tumeurs fréquentes, il convient par exemple de citer les médicaments pour le traitement du cancer métastatique du poumon. Pour les adénocarcinomes pulmonaires, la recherche d'une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et d'une translocation du gène ALK est aujourd'hui une procédure standard, car ces altérations moléculaires ont une influence directe sur le choix du traitement. Dans les pays occidentaux, une mutation activatrice de l'EGFR peut être mise en évidence chez env. 15% des patients atteints d'un adénocarcinome. Ces patients présentent une réponse tumorale nettement plus élevée en cas de traitement par l'un des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR disponibles: afatinib (Giotrif®), erlotinib (Tarceva®) et géfitinib (Iressa®) [2–4]. Toutes les études ont en outre révélé un allongement de la durée jusqu'à progression de la tumeur. Récemment, une étude a également montré un allongement de la survie globale en cas de traitement de première ligne avec l'inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR afatinib [5].

Ces médicaments sont globalement bien tolérés et ont montré une amélioration de la qualité de vie dans différentes études. Parmi les effets indésirables, il convient

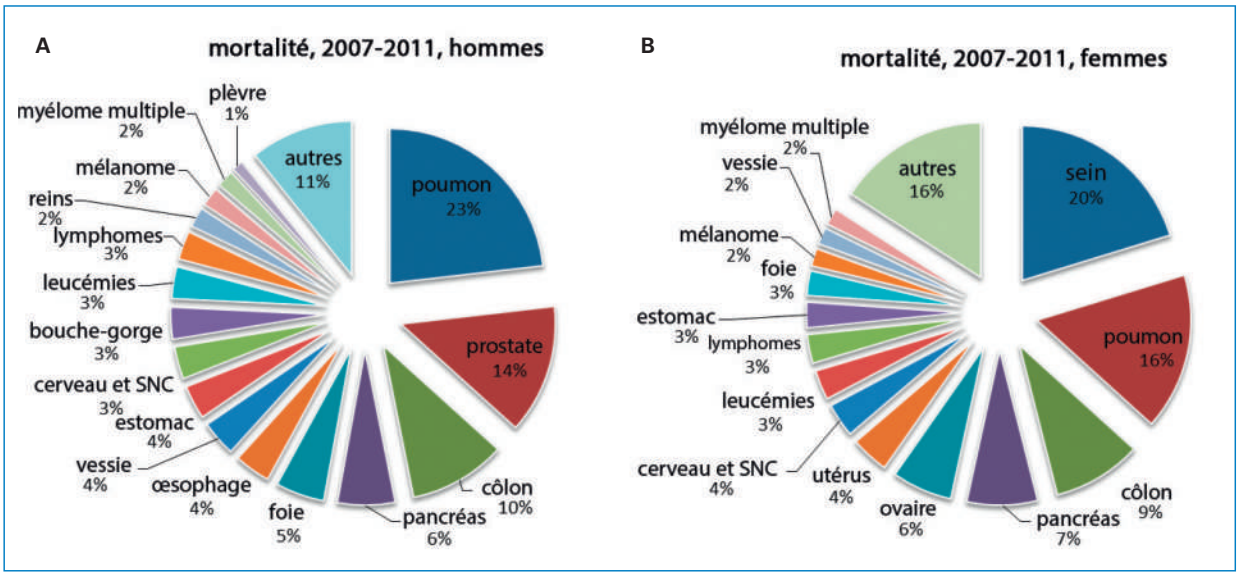

Figure 2
Taux de mortalité associés aux différents cancers pour 100 000 habitants pour les hommes **(A)** et les femmes **(B)**.Les cancers associés à une mortalité inférieure à 2 pour 100 000 habitants (<1 %) ne sont pas représentés individuellement mais regroupés dans la catégorie «Autres». Adapté d'après [15].

tout particulièrement de mentionner la toxicité cutanée (éruption acnéiforme) ainsi que les diarrhées. La toxicité cutanée peut le plus souvent être contrôlée efficacement grâce à une bonne information du patient, à des mesures prophylactiques et à un traitement local précoce; à cet effet, une coopération étroite entre tous les médecins impliqués et le patient est nécessaire.

Inhibiteurs d'ALK

Environ 5% des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire présentent une translocation du gène ALK; pour ces patients, il existe un inhibiteur d'ALK spécifique, le crizotinib (Xalkori®), qui est supérieur à une chimiothérapie [6]. D'autres inhibiteurs d'ALK encore plus spécifiques (ceritinib, alectinib, etc.) font actuellement l'objet d'études cliniques. Pour un grand nombre d'autres sous-groupes moléculaires du cancer du poumon (mutation BRAF, mutation HER2, translocation de ROS1, etc.), il existe des molécules ciblées qui sont évaluées dans le cadre d'études cliniques. Chaque patient présentant un diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire devrait dès lors avoir accès à un test moléculaire du matériel tumoral selon la recommandation nationale [7]. Une évolution vers des thérapies ciblées se profile également pour les carcinomes épidermoïdes.

Inhibiteurs de BRAF et de MEK

Une mutation activatrice du gène BRAF (généralement dans le codon 600, mutation V600E) peut être mise en évidence dans près de la moitié des cas de mélanomes malins. Cette mutation entraîne une activation de la voie de transduction du signal de MAPK, qui est à son tour responsable d'une stimulation de la croissance cellulaire. Il existe aujourd'hui deux inhibiteurs de BRAF autorisés (dabrafénib [Tafinlar®] et vemurafénib [Zelboraf®]), qui ont montré une amélioration significative de la survie globale par rapport à une chimiothérapie par dacarbazine [8, 9]. Une réponse à ces substances se manifeste généralement très tôt, ce qui a son importance chez les patients très symptomatiques. Cela se reflète également dans une amélioration de la qualité de vie sous thérapie ciblée. Concernant les effets indésirables, il convient tout particulièrement de mentionner la toxicité cutanée. En raison de la possible apparition de tumeurs cutanées secondaires (notamment carcinome épidermoïde chez env. 20% des patients) avec ces traitements, tous les patients recevant ces substances doivent également faire l'objet d'une surveillance dermatologique étroite. Un mécanisme de résistance avéré sous inhibiteurs de BRAF consiste en une activation accrue de MEK, qui se situe au-dessous de BRAF dans la cascade de signalisation. Le tramétinib (Mekinist®) est un inhibiteur oral sélectif de MEK, qui n'est pas encore autorisé et pour lequel nous disposons d'études cliniques positives [10].

Substances dirigées contre HER2

Dans environ 20 à 25% des cas de cancer du sein, il existe une amplification et/ou une surexpression du gène HER2, ce qui est associé à une évolution agressive de la maladie et se traduisait par un pronostic défavorable jusqu'à l'introduction de substances spécifiques dirigées contre HER2. En dehors du trastuzumab (Herceptin®) et du lapatinib (Tyverb®), qui sont déjà approuvés depuis longtemps, deux molécules plus récentes ont montré des résultats prometteurs dans les études cliniques. Le pertuzumab (Perjeta®) se lie à un autre site du récepteur HER2 que le trastuzumab et empêche ainsi la dimérisation, principalement entre HER2 et HER3. Sur la base de l'étude CLEOPATRA, le pertuzumab en association avec le docétaxel (Taxotere®) et le trastuzumab est autorisé depuis fin 2012 pour le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif [11].
Par rapport au bras contrôle, les diarrhées et neutropénies étaient plus fréquentes sous traitement d'associa-

Tableau 1
Effets indésirables d'origine immunologique fréquemment associés aux anticorps anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PD-L1.

Organe	Effets indésirables
Peau	Prurit, rash, vitiligo, urticaire, alopécie, hypopigmentation, érythème
Système endocrinien	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hypopituitarisme, hypophysite, insuffisance surrénale
Système gastro-intestinal	Diarrhée, colite, hépatite, pancréatite
Poumons	Pneumonie, œdème pulmonaire
Yeux	Uvéite, épisclérite

tion à base de pertuzumab, ce qui n'a cependant pas conduit à une dégradation de la qualité de vie. En revanche, l'apparition de troubles spécifiques aux tumeurs a pu être considérablement réduite. Le T-DM1 (Kadcyla®) est un conjugué combinant l'anticorps trastuzumab et l'inhibiteur de microtubules emtansine. Par le biais du conjugué, l'agent chimiothérapeutique emtansine atteint directement le site d'action, à savoir les cellules tumorales surexprimant HER2. Dans l'étude EMILIA conduite avec des patientes atteintes de cancer du sein métastatique préalablement traitées par trastuzumab et taxane, un allongement de la survie de 6 mois a pu être observé par rapport à l'association capécitabine (Xeloda®) plus lapatinib [12].

Anticorps anti-EGFR

Environ un tiers des patients atteints de cancer colorectal métastatique présentent une mutation du gène RAS, ce qui est à l'origine d'une activation constitutionnelle de l'EGFR et des voies de signalisation en aval. Les deux anticorps anti-EGFR que sont le cétuximab (Erbitux®) et le panitumumab (Vectibix®) ne peuvent pas agir dans cette situation, raison pour laquelle ces patients se voient généralement administrer l'antagoniste du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) bévacizumab (Avastin®) en association à une polychimiothérapie en traitement de première ligne, tandis que le traitement par anticorps anti-EGFR en association à une chimiothérapie est privilégié chez les patients ayant un statut mutationnel RAS de type sauvage. Le statut RAS est actuellement le seul biomarqueur qui est pris en compte dans la décision thérapeutique en cas de cancer colorectal métastatique. Les anticorps anti-EGFR sont principalement associés à des effets indésirables cutanés, dont le plus fréquent est l'exanthème maculo-papuleux. Ce dernier peut le plus souvent être bien contrôlé par le biais d'une corticothérapie et/ou antibiothérapie locale, ainsi que d'une bonne hygiène cutanée. La diarrhée et l'hypomagnésémie constituent d'autres effets indésirables potentiels.

Immunothérapie

La grande majorité des tumeurs se caractérisent par une fréquence élevée des altérations génétiques et épigénétiques, ce qui donne lieu à des antigènes spécifiques de tumeurs pouvant en principe être reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques. De nombreuses tumeurs ont toutefois la propriété de bloquer les lymphocytes T cytotoxiques et d'autres mécanismes immunitaires. Bien que d'anciennes études cliniques ayant évalué les immunothérapies aient montré des résultats mitigés avec un bénéfice clinique incertain, l'immunothérapie appliquée à l'oncologie a, au cours des dernières années, suscité un intérêt croissant en tant que nouvelle stratégie thérapeutique dans le cancer du poumon et le mélanome malin, mais également dans d'autres entités tumorales.

Vaincre l'inhibition du système immunitaire induite par la tumeur

En particulier les molécules dirigées contre les récepteurs inhibiteurs sur les lymphocytes T, qui permettent de venir à bout de l'inhibition du système immunitaire induite par la tumeur, ont le potentiel de modifier en profondeur le paysage thérapeutique en oncologie. Le développement clinique a débuté avec l'anticorps anti-CTLA-4 ipilimumab (Yervoy®), qui a montré un allongement de la survie en cas de mélanome malin dans deux études randomisées [13, 14]; en conséquence, de telles molécules font aujourd'hui l'objet d'études cliniques pour pratiquement toutes les entités tumorales. Les premières études cliniques ont montré des taux de réponse considérables, des rémissions cliniques persistantes et des taux de survie prometteurs avec une bonne tolérance dans l'ensemble. Mis à part l'anticorps anti-CTLA-4 ipilimumab déjà mentionné, les recherches se concentrent avant tout sur les anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1. L'anticorps anti-PD-1 pembrolizumab est actuellement disponible en Suisse pour le traitement du mélanome métastatique dans le cadre d'un programme conduit dans certains centres.
En cas de cancer du poumon également, différentes études cliniques conduites avec les anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 ont montré des résultats prometteurs et tout porte ainsi à croire que ces substances pourront également faire l'objet d'une utilisation clinique en cas de cancer du poumon dans un avenir proche. Le nivolumab est le premier anticorps anti-PD-1 à avoir été approuvé très récemment au Japon pour le traitement du cancer du poumon.
La tolérance de ces traitements et la qualité de vie durant le traitement sont globalement bonnes. Certains des effets indésirables associés à ces traitements sont directement attribuables à leur mode d'action en tant qu'activateurs du système immunitaire. L'inhibition du CTLA-4 et du PD-1/PD-L1 est à l'origine d'une activation profonde des lymphocytes T, qui peuvent également reconnaître des auto-antigènes. Le tableau 1 résume les effets indésirables d'origine immunologique les plus fréquemment associés à ces substances. Pour l'ipilimumab, les effets indésirables d'origine immunologique les plus fréquents sont gastro-intestinaux, hépatiques, cutanés et endocriniens. Le spectre des effets indésirables englobe l'hypophysite avec hypopituitarisme, la thyroïdite avec dysfonctionnements de la glande thyroïde et l'insuffisance surrénale. Les effets indésirables doivent être traités conformément aux recommandations internationales. Des effets indésirables d'origine immunologique surviennent nettement plus

rarement et sont nettement moins intenses sous anticorps anti-PD-1/PD-L1 que sous ipilimumab; il s'agit principalement de vitiligo, d'hépatite, de pneumonie, de colite, de thyroïdite et d'hypophysite.
Pour la prise en charge des patients au cabinet du médecin de famille, il est essentiel d'avoir connaissance de ces nouveaux effets indésirables jusqu'alors inconnus en oncologie et d'initier le plus rapidement possible les investigations et mesures thérapeutiques correspondantes en concertation avec l'oncologue traitant. Précisément dans ce contexte, on ne saurait assez insister sur l'importance de la prise en charge interdisciplinaire et de la communication étroite entre le médecin de famille et l'oncologue.

Abréviations
ALK: anaplastic lymphoma kinase
BRAF: B rat fibrosarcoma
CTLA: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein
EGFR: epidermal growth factor receptor
HER: human epidermal growth factor receptor
MAPK: mitogen-activated protein kinase
MEK: mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase kinase
PD-1: programmed death protein 1
PD-L1: programmed death-ligand 1
RAS: rat sarcoma
ROS1: c-ros oncogene 1
T-DM1: trastuzumab-emtansine
VEGF: vascular endothelial growth factor

Conclusion

Les nouveaux développements en oncologie décrits ci-dessus et les substances brièvement présentées ne constituent qu'un échantillon des nouvelles options thérapeutiques qui ont fait leur entrée en oncologie au cours des dernières années. Grâce aux profils moléculaires optimisés des tumeurs et à la meilleure compréhension de l'environnement des cellules tumorales et de l'interaction avec le système immunitaire, de nouvelles options thérapeutiques supplémentaires verront le jour, modifiant encore davantage le paysage thérapeutique en oncologie. Toutefois, cela signifie également que le traitement deviendra de plus en plus complexe et que des maladies soi-disant fréquentes comme le cancer du poumon ou le cancer colorectal seront subdivisées en sous-entités sur la base de leur profil moléculaire et seront traitées différemment en fonction de cette distinction. Il en résultera une sous-spécialisation accrue en oncologie et le médecin non spécialisé en oncologie aura probablement aussi beaucoup de mal à conserver une vue d'ensemble des options thérapeutiques. Une concertation régulière et un échange étroit entre le médecin de famille et l'oncologue sont dès lors indispensables dans le traitement commun des patients afin de leur garantir une prise en charge la plus optimale possible.

Correspondance:
Dr Dr Sacha I. Rothschild
Departement Innere Medizin
Medizinische Onkologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
sacha.rothschild[at]usb.ch

Références
La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.