

Association pour l'Enseignement et la
Recherche des Internes en Oncologie

Revue des Internes en Oncologie

RiO



Numéro

07

Juillet
2024

Le bureau de l'AERIO vous souhaite un bel été !



P.06

Soirées de formation AERIO

Soirée oncologie
digestive

P.14

Revue de presse

Oncologie urologique
& oncologie thoracique

P.26

Tumeurs rares

Le mélanome uvéal :
le point en 2024



OT DES RÉDAC' CHEF.FE.S



Chères lectrices et chers lecteurs,

Ce nouveau numéro arrive avec l'été qui a été long à pointer le bout de son nez !

Merci beaucoup à tou.te.s les auteur.e.s qui ont participé à ce numéro. Vous y trouverez un retour sous forme de questions-réponses de la soirée d'oncologie digestive organisée en partenariat avec l'AFIHGE. Restez connecté.e.s : le programmes des soirées de formation pour l'année 2024/2025 va bientôt sortir avec la poursuite des formats mixtes en Zoom et en présentiel autant que possible, en renforçant nos liens avec les autres associations des internes de spécialité.

La rubrique « revue de presse » permet de revenir sur des articles qui vous ont marqué.e.s ou qui ont été discutés en bibliographie lors de vos stages. N'hésitez pas à en profiter pour nous contacter et partager votre point de vue que ce soit sous forme d'un article dans la RIO ou autour d'un verre ou d'une pizza lors de la soirée mensuelle « revue de presse » de l'AERIO.

Par ailleurs, nous sommes heureux de voir le chapitre « Histoire de la médecine » toujours présent, 2 ans après sa création. Nous sommes soucieux de vous proposer du contenu original !

Enfin, ce numéro a été relu et co-rédigé avec Alix Celarier qui rejoint le journal de l'AERIO en tant que co-rédactrice en cheffe !

Bonne lecture et encore merci pour l'intérêt que vous portez à cette revue par et pour les internes d'oncologie.

À la prochaine,

Paul MATTE et Alix CELARIER
Les redac' chef.fe.s





DITO



Bonjour à tou.te.s et bienvenue dans ce nouveau numéro de la Revue des Internes en Oncologie.

Cette édition de la RIO sortira à l'issue des IFODS, congrès français national annuel d'Oncologie, présidé par les professeurs Françoise Mornex et Jean-Philippe Spano. Cette année, les journées des IFODS se sont déroulées à Montparnasse, à Paris, du 12 au 14 juin. Encore une fois, le congrès a proposé à plusieurs milliers d'acteurs.rices de la santé un programme exhaustif tenu par des intervenant.e.s de grande renommée en quelques jours seulement.

Les IFODS, c'était surtout l'occasion pour les internes de se tenir au plus près de l'information médicale. Pour la deuxième année consécutive, l'Institut du Cancer, la Société Française de Cancérologie et Unicancer ont mis les moyens pour permettre aux internes de se rendre au congrès tout frais payés. Pour cela, nous les en remercions. La gratuité de la post-ASCO pour tou.te.s les internes a également contribué à une diffusion équitable et généralisée du savoir, si importante dans notre spécialité. Quel bonheur de voir ces carnets de notes, ces ordinateurs, ces lunettes sur le nez, ces questions pertinentes, ces sourires !

Le congrès a également été riche en interactions formelles et informelles, entre les internes, avec les intervenant.e.s et avec les divers acteurs.rices du milieu de soin. Il est primordial de continuer à créer du lien, gardant ainsi notre curiosité éveillée et entretenant une ouverture d'esprit nécessaire à une prise en charge adéquate de notre future patientèle.

Je laisse place sans plus tarder à la suite de ce nouveau numéro de la RIO. Bonne lecture à tou.te.s et à bientôt !

Jeanne DUVAL
Présidente de l'AERIO

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE
RH+/HER2-¹

IBRANCE[®]
palbociclib

MESURER LE SUCCÈS PAR LES MOMENTS QUI COMPTENT



**Efficacité clinique et tolérance
largement évaluées*¹**

**Cumul de données et d'expérience
sur le produit depuis 6 ans****

Qualité de vie évaluée*¹

**Modalités de prise simple
avec 1 prise orale par jour***¹**

* Basées sur des données cliniques issues de 2 études internationales de phase III, randomisées, en double aveugle.

** Date d'AMM : 9 novembre 2016. *** 3 semaines de prise/1 semaine d'arrêt.

INDICATION : ¹IBRANCE[®] est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, soit en association avec un inhibiteur de l'aromatase (IA), soit en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (HT). Chez les femmes en pré/périménopause, l'HT doit être associée à un agoniste de la LH-RH.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE : ²IBRANCE[®] représente une option thérapeutique chez les patientes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- en association :

- au létrozole en tant que traitement de 1^{re} ligne en cas de diagnostic au stade avancé ou de progression tardive (plus de 12 mois après la fin du traitement adjuvant). Les associations à l'anastrozole ou à l'exemestane n'ont en revanche pas de place dans la stratégie thérapeutique.
- au fulvestrant en tant que traitement de 1^{re} ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2^e ligne et plus. ²

Si l'association d'un inhibiteur de CDK4/6 à l'hormonothérapie est envisagée, le choix entre les différents inhibiteurs de CDK4/6 disponibles sera fait au cas par cas en prenant en compte le niveau de preuve en termes d'efficacité ainsi que le profil de tolérance de chaque spécialité.

JO : IBRANCE[®] est remboursé à 100 %, agréé à l'usage des collectivités et pris en charge au titre de la liste en sus des établissements SSR uniquement dans la population visée par la place dans la stratégie thérapeutique du produit.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

CDK4/6 = kinases cycline-dépendantes 4 et 6 ; **LH-RH** = hormone de libération de la lutéinostimuline ; **JO** = journal officiel ; **RH+/HER2-** = positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2.

1. RCP IBRANCE[®]. **2.** Avis de la Commission de la Transparence d'IBRANCE[®] du 20 mars 2019.

PP-IBR-FRA-0450 - Visa n°23/07/67316379/PM/012 - Pfizer - Société par actions simplifiée au capital de 47 570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris - N° SIREN 433 623 550 - N° SIRET 433 623 550 00020 - N° TVA intra-communautaire FR 73 433 623 550 - Locataire-gérant de Pfizer Holding France.



Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Pfizer
Oncologie



SOMMAIRE

- 06 Soirées de formation AERIO**
Soirée oncologie digestive - Questions-Réponses
- 14 Revue de presse**
Oncologie urologique
Oncologie thoracique
- 26 Tumeurs rares**
Le mélanome uvéal : le point en 2024
- 32 Recherche**
Enquête sur les Master 2 des internes en oncologie médicale
- 34 Histoire de la médecine**
L'histoire des rayons
- 38 Annonces de recrutement**

Directrice de Publication : Jeanne Duval | **Rédacteurs en chef.fe.s :** Alix CELARIER et Paul MATTE

AERIO (Association pour l'Enseignement et la Recherche des Internes en Oncologie)

E-mail : aerio.oncologie@gmail.com - **Site :** www.aerio-oncologie.org

Éditeur et régie publicitaire : Réseau Pro Santé | M. Tabtab, Directeur - 14, Rue Commines - 75003 Paris

Tél. : 01 53 09 90 05 - **E-mail :** contact@reseauprosante.fr - **Site :** www.reseauprosante.fr

Maquette et mise en page : We Atipik - www.weatipik.com

ISSN : 2780-8157

Fabrication et impression en UE. Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire. Les annonceurs sont seuls responsables du contenu de leur annonce.



SOIRÉES DE FORMATION AERIO

SOIRÉE ONCOLOGIE DIGESTIVE QUESTIONS-RÉPONSES



Paul MATTE

*Interne d'oncologie médicale
AERIO*



Inès DALMON

*Interne d'hépatogastro-entérologie
Montpellier*



Margaux DELHOMME

*Interne d'hépatogastro-entérologie
AFIHGE*

**Retour sur la soirée de formation d'oncologie-digestive
du 14 décembre 2023**

Cancers colorectaux localisés

Cette année encore, l'AERIO et l'AFIHGE se sont associées pour organiser une soirée de formation dédiée aux cancers colorectaux localisés.

Nous remercions très chaleureusement les intervenants, le Dr Gallois (Paris), le Dr Durand Labrunie (Villejuif), et le Pr Pioche (Lyon).

Ce format Question/Réponse revient sur les points clés de la soirée, bonne lecture !

La chimiothérapie adjuvante dans les cancers du côlon, pour quels patients ?

Le premier objectif d'un traitement adjuvant est la guérison ! Avant l'initiation d'un traitement il est indispensable de bien évaluer le patient et ses comorbidités. En effet, environ 15-20 % des patients bénéficieront réellement

du traitement adjuvant pour les tumeurs du colon stade III, le reste des patients étant guéris par la chirurgie seule (environ 60 %) et 20 % qui rechuteront malgré la chimiothérapie adjuvante. Pour les stades II, c'est

seulement 5 % des patients qui bénéficieront d'un traitement adjuvant. Les patients âgés (>70 ans) doivent préférentiellement avoir une évaluation onco-gériatrique. L'âge n'est pas un critère suffisant pour limiter le traitement adjuvant. En effet, le 5FU adjuvant a bien démontré son bénéfice dans cette population.



La chimiothérapie adjuvante dans les cancers du côlon, pour combien de temps ?

Pour les **cancers côlon stade III**, c'est l'essai **MOSAIC** en 2004 qui a démontré la supériorité du FOLFOX par rapport au 5FU avec une réduction du risque de récurrence de 23 %. Depuis, ce traitement est devenu le standard européen.

La durée du traitement adjuvant (3 ou 6 mois) a été étudiée par la grande étude multicentrique **IDEA**. Nous pouvons retenir schématiquement pour nos pratiques qu'une **tumeur stade III** opérée sera traitée préférentiellement en adjuvant par **CAPOX 3**

mois si T1,2,3 - N1, et **FOLFOX 6 mois si T4 et/ou N2**. Les recommandations ESMO 2020 reviennent sur les options thérapeutiques disponibles (*Figure 1*).

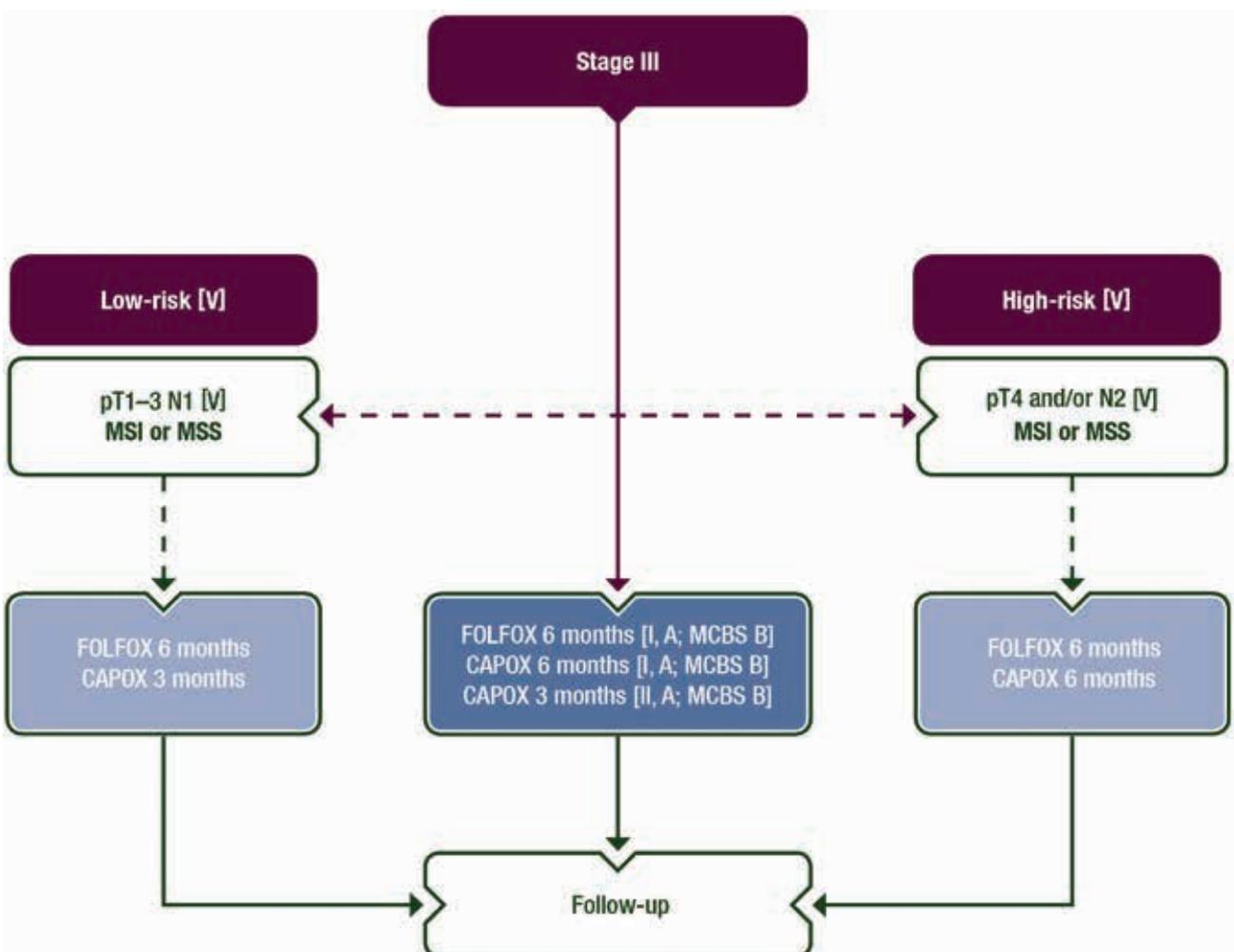


Figure 1. Recommandations ESMO 2020 pour le traitement adjuvant des tumeurs du côlon stade III

→ Notons l'importance de surveiller l'apparition d'une **neuropathie à l'oxaliplatine**. Cette vigilance doit nous conduire à arrêter les administrations d'oxaliplatine tout en continuant le 5FU à l'apparition d'une toxicité grade 2 ou plus. En effet, l'arrêt l'oxaliplatine à $\frac{3}{4}$ des cycles ne diminue pas le pronostic avec la poursuite du 5FU seul pendant les 6 mois de traitement totaux. Les patients peuvent être rassurés !

En ce qui concerne les **tumeurs du côlon stade II**, résumons les traitements et durées ainsi :

- ☒ Pas de chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs MSI. Si critère de mauvais pronostic, et décisions de traiter par chimiothérapie, il faudra alors favoriser l'oxaliplatine, le 5FU pouvant être potentiellement délétère (Sargent et al., JCO, 2010).
- ☒ Pour les tumeurs à **haut risque** : **CAPOX 3 mois**.

- ☒ Pour les tumeurs MSS de **risque intermédiaire** : **5FU ou capécitabine pendant 6 mois**.
- ☒ Pour les tumeurs à **bas risque** : surveillance.

Les recommandations ESMO 2020 reviennent sur les options thérapeutiques pour les stade II (Figure 2).

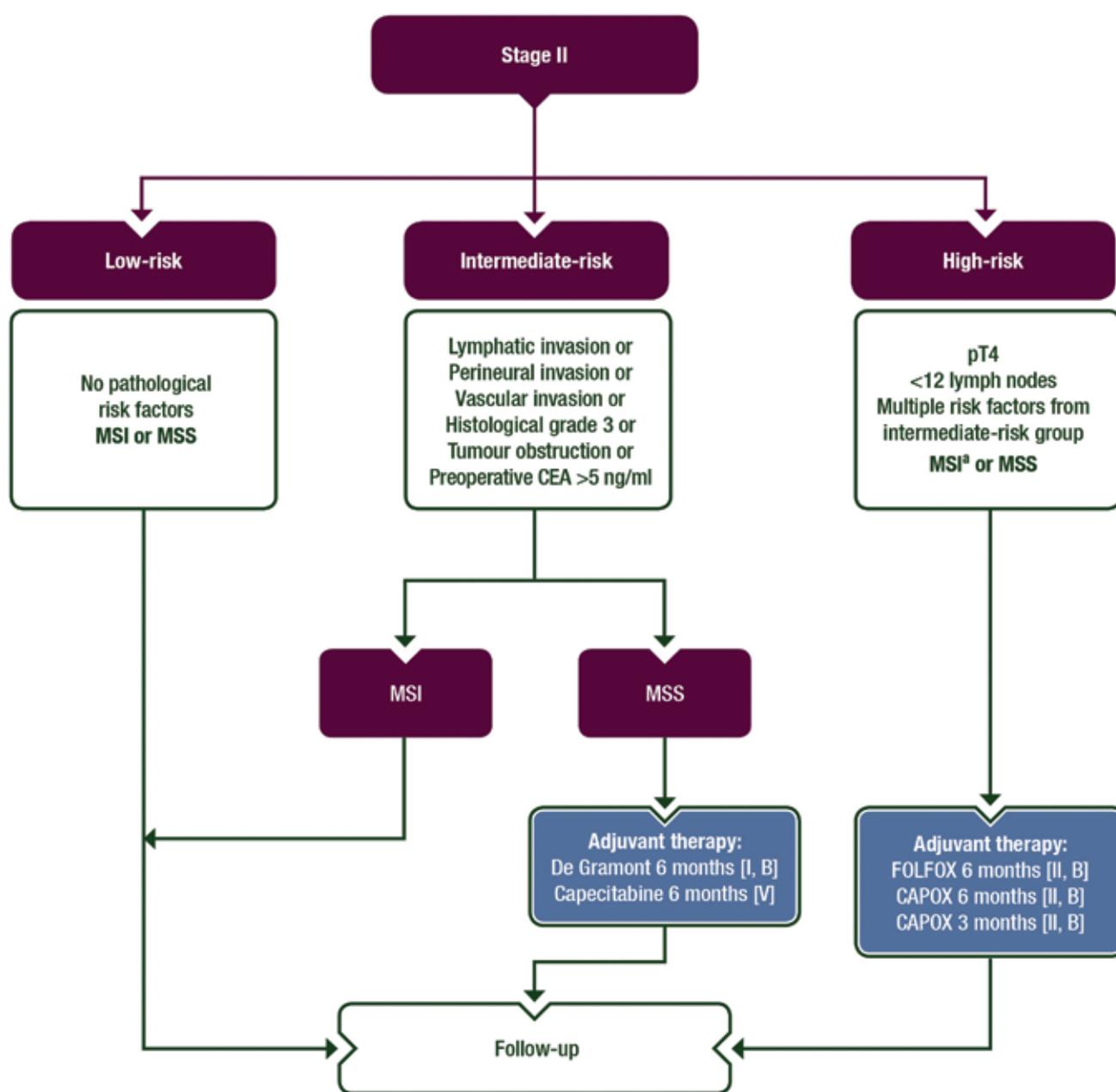


Figure 2. Recommandations ESMO 2020 pour le traitement adjuvant des tumeurs du côlon stade II

Comment y voir plus clair sur l'hétérogénéité des stade II ?

Pour simplifier, nous allons caractériser les facteurs pronostiques utilisés en pratique clinique. On distingue ainsi :

- ☒ Les **facteurs à haut risque** c'est-à-dire une lésion pT4, et/ou moins de 12 ganglions examinés.
- ☒ Les **facteurs de risque intermédiaires** que sont la perforation tumorale, les embolies veineux/

péri-nerveux/lymphatiques, une différenciation pauvre (pour les MSS) et enfin +/- le diagnostic réalisé sur une occlusion tumorale opérée en urgence, des cellules néoplasiques isolées dans un ganglion N0 et un ACE préopératoire > 5 ng/mL.

Il est important de retenir que les tumeurs **stade II MSI ont**

un excellent pronostic. Pour ces dernières, il a même été montré qu'une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU pourrait avoir un effet délétère sur la survie (*Sargent et al., JCO, 2010*).

La détermination du statut MSI est donc indispensable pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Qu'en est-il des traitements néo-adjuvants ?

Rappelons que les principaux intérêts d'un traitement néo-adjuvant sont de permettre de mieux délivrer un traitement de chimiothérapie à des patient qui ne seraient pas en état de le recevoir en post-opératoire, et de permettre potentiellement une chirurgie plus efficace avec un « downstaging ». Un traitement par 3 cycles (6 semaines) de FOL-

FOX modifié en néo-adjuvant semblait intéressant après l'essai FOxTROT, avec cependant un faible niveau de preuve. La référence actuelle reste la chirurgie d'emblée pour les tumeurs MSS. En ce qui concerne les tumeurs MSI, deux études importantes récentes NICHE 1 et 2 ont permis de démontrer un bénéfice important de la double immuno-

thérapie par nivolumab et ipilimumab avec 67 % de réponse pathologique complète et 95 % de réponse majeur !

À l'avenir, l'ADN tumoral circulant (comme bio-marqueur de rechute en post-opératoire) et l'Immunoscore pourraient améliorer la stratification du risque et être utilisés en routine dans un future proche.

Comment résumer 3 des essais majeurs portant sur le traitement des tumeurs du rectum en radiothérapie présentés lors de cette soirée ?

L'étude **PRODIGE 23** a étudié le rôle de la chimiothérapie néo-adjuvante par mFOLFIRINOX avant la chimio-radiothérapie pré-opératoire (preop CRT), suivie d'une chirurgie d'exérèse totale du mésorectum (TME) et d'une chimiothérapie adjuvante (CT) dans le cancer rectal localement avancé résécable. Il s'agit d'un essai clinique multi-centrique randomisé de phase III. Les patients éligibles avaient des adénocarcinomes rectaux de stade cT3 ou cT4, M0, situés à moins de 15 cm du bord anal, âgés de 18 à 75 ans, et avec un OMS ≤1. La randomisation a été stratifiée par centre, stade T, statut N, emplacement de la tumeur et extension extramu-

rale de la graisse péri-anale. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie à 3 ans (DFS). Les principaux critères d'évaluation secondaires étaient le taux de ypT0N0, la survie globale (OS) et la survie sans métastases (MFS). Les patients du **bras A** ont reçu une preop CRT (50 Gy, 2 Gy/fraction + capécitabine), suivi de la chirurgie, puis d'une CT adjuvante pendant 6 mois. Les patients du **bras B** ont reçu 6 cycles de mFOLFIRINOX (oxaliplatine 85 mg/m², lévovovrine 400 mg/m², irinotécan 180 mg/m² J1, et 5-FU 2,4 g/m² sur 46 h) tous les 14 jours, suivis de la même preop CRT, de la chirurgie, et de 3 mois de CT adjuvante.

L'essai **OPRA** est un essai de phase 2. Les patients atteints d'un cancer rectal de stade II/III ont été assignés de manière aléatoire pour recevoir **une chimiothérapie d'induction suivie d'une chimio-radiothérapie** ou **une chimio-radiothérapie suivie d'une chimiothérapie de consolidation.** Les patients qui ont obtenu une réponse complète ou quasi complète après la fin du traitement se sont vu proposer une approche "watch-and-wait". Une exérèse totale du mésorectum (TME) était recommandée pour ceux qui n'avaient pas obtenu une réponse complète. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie (DFS). Le critère d'évaluation secondaire était la survie sans TME.

RAPIDO est un essai de phase 3 multicentrique, ouvert, randomisé, contrôlé. Les patients étaient éligibles s'ils avaient plus de 18 ans, OMS ≤1 et un **adénocarcinome rectal localement avancé nouvellement diagnostiqué par biopsie, classé à haut risque sur l'IRM pelvienne**. Les patients assignés au groupe de traitement expérimental ont reçu une **radiothérapie courte**

(5 × 5 Gy sur un maximum de 8 jours), suivie de 6 cycles de chimiothérapie par **CAPOX** ou 9 cycles de **FOLFOX**, suivie d'une exérèse totale du méso-rectum. Les patients assignés au groupe de traitement standard ont reçu 28 fractions quotidiennes de 1,8 Gy jusqu'à 50,4 Gy ou 25 fractions de 2,0 Gy jusqu'à 50,0 Gy (selon la discrétion de l'investigateur), avec capécitabine orale

bi-quotidienne concomitante de 825 mg/m², suivie d'une exérèse totale du mésorectum et, si stipulé par la politique hospitalière, une chimiothérapie adjuvante avec 8 cycles de CAPOX ou 12 cycles de FOLFOX. Le critère d'évaluation principal était l'échec de traitement lié à la récurrence de la maladie à 3 ans.

PRODIGE 23 (Conroy T, ASCO 2023)	OPRA (Verheij FS, JCO 2023)	RAPIDO (Dijkstra EA, Ann Surg. 2023)
pCR 28 % (14)	5 years TME-FS 54 % (39)	pCR 28% (12), LRR 10 % (6)
7 years DFS 68 % (63), RMST 66 months (60)	5 years DFS 69 % (71)	5 years DrTF 28 % (34)
7 years MFS 74 % (65), RMST 69 months (62)	5 years MFS 78 % (80)	5 years DM 23 % (30)
7 years OS 82 % (76), RMST 76 months (72)	5 years OS 80 % (88)	5 years OS 82 % (80)

Tableau 1. Synthèse des résultats des études **PRODIGE 23**, **OPRA** et **RAPIDO**

Abbreviations : pathological complete response (pCR), disease-free survival (DFS), restricted median survival time (RMST), overall survival (OS), metastasis-free survival (MFS), locoregional recurrence (LRR), disease-related treatment failure (DrTF), distant metastasis rate (DM), total mesorectal excision free survival (TME-FS)

En conclusion de ces trois études, soulignons le doublement de la réponse pathologique complète dans les essais PRODIGE 23 et RAPIDO et la réduction de 15 % du nombre de TME à 5 ans avec

le schéma chimio-radiothérapie puis chimiothérapie de consolidation dans l'essai OPRA.

Soulignons tout de même que les résultats à long terme de

PRODIGE 23 montre un bénéfice en survie du bras expérimental, alors que les résultats à long terme de RAPIDO montrent un risque plus important de récurrence locale dans le bras expérimental.

Quel bénéfice à la radiothérapie de contact ?

L'essai **OPERA** vise à évaluer si l'escalade de la dose avec un **boost de radiothérapie endocavitaire à rayons X de contact (CXB)** améliore la **préservation d'organe** par rapport à un **boost de radiothérapie externe (EBRT)**. Il s'agit d'un essai européen de phase 3 multicentrique qui randomise des patients avec un stade cT2-3a-b, cN0-1, M0 pour recevoir une radiothérapie préopératoire concomitante à la chimiothérapie (EBCRT) (45 Gy en 25 fractions sur 5 semaines avec de la capécitabine orale à

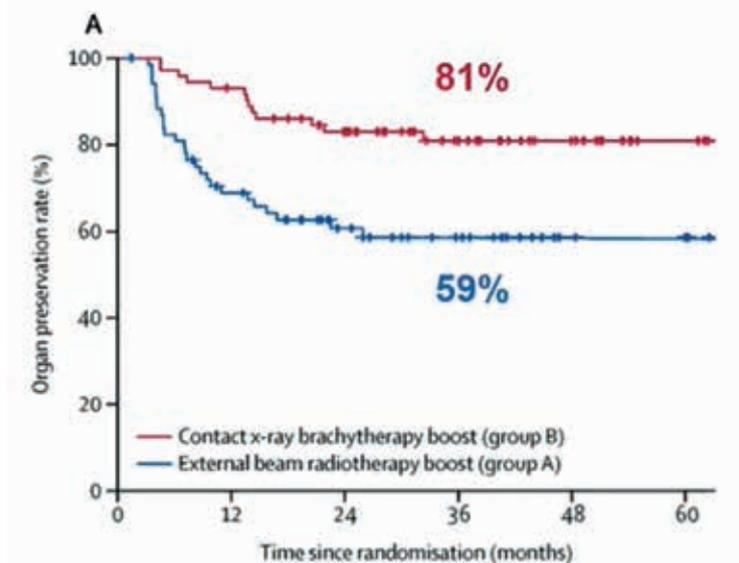


Figure 3. Résultat principal de l'essai **OPERA**

825 mg/m²) suivie d'une dose supplémentaire de radiothérapie (EBRT) (9 Gy en 5 fractions sur 5 jours) ou une EBCRT suivie d'une dose supplémentaire avec un boost de radiothérapie de contact (CXB) (90 Gy en 3

fractions sur 4 semaines). Une exérèse locale ou une chirurgie d'exérèse totale du mésorectum (TME) a été proposée en cas de maladie résiduelle ou de reprise de la lésion, selon la préférence du patient et du chirurgien. Cette

étude est très positive avec 81 % de préservation d'organe dans le bras avec radiothérapie de contact vs 59 % dans le bras contrôle (Figure 3).

Pourquoi des gastro-entérologues endoscopistes ?

Le dépistage du cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique majeur. L'utilisation de la coloscopie chez les populations à risque a permis de diminuer son incidence et sa mortalité. Le rôle de l'endoscopiste ne se limite pas à détecter les lésions, il doit aussi être capable de les caractériser

correctement afin de proposer la meilleure stratégie thérapeutique de résection.

Une résection de lésion en endoscopie bien guidée va ainsi éviter au patient une chirurgie parfois futile et morbide. Pour rappel **la colectomie est associée à des taux de 20 % de morbidité et**

1 % de mortalité alors que les dissections sous-muqueuses en endoscopie n'entraînent que 0.5 % de reprise chirurgicale pour complication et 0% de mortalité. Attention toutefois à rester humble et ne pas vouloir se substituer aux chirurgiens lorsque la lésion n'est objectivement pas résecable en endoscopie.

Quelles sont les différentes classifications permettant de prédire la nature d'une lésion et adapter la stratégie thérapeutique ?

Il existe de multiples classifications pour aider à la caractérisation des lésions rencontrées en endoscopie.

Tout d'abord, il est primordial de commencer l'examen en lumière blanche et à distance de la mu-

queuse afin d'évaluer la taille, la couleur, la présence d'ulcération ou non d'un polype. Cet examen permet de classer la lésion selon la **classification de PARIS** (Figure 4) et ainsi estimer le risque que la lésion contienne du can-

cer T1. Pour rappel cette classification doit **apparaître obligatoirement sur un CR d'endoscopie.** Pour les lésions à invasion latérale (LST), une classification spécifique doit être utilisée (Figure 5).

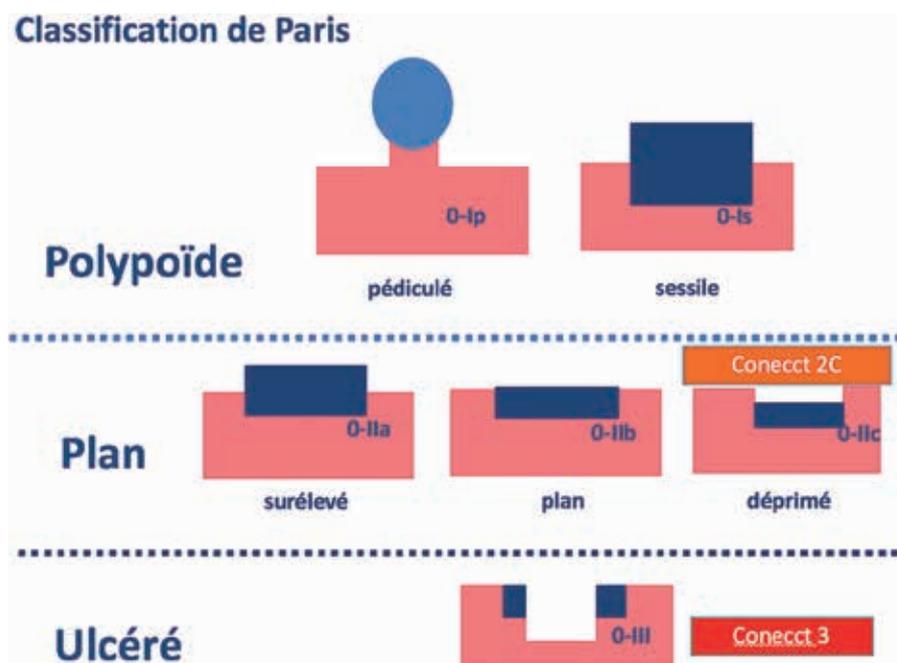


Figure 4. Classification de Paris

Certains « Red sign » doivent faire examiner de manière plus précise la lésion : la présence d'une **zone déprimée**, une **coloration suspecte** (rouge en lumière blanche, plus claire ou verte en chromo-endoscopie virtuelle NBI : narrow band imaging), une **zone démarquée** ou bien un **aspect en « peau de poulet »** autour de la lésion. Dans ce cas, un examen centré sur la zone d'intérêt, à l'aide de coloration virtuelle doit être réalisé (idéalement en underwater pour une meilleure exploration). Cela va permettre d'analyser, notamment, l'architecture des cryptes et des vaisseaux (utilisées dans les classifications KUDO et SANO).

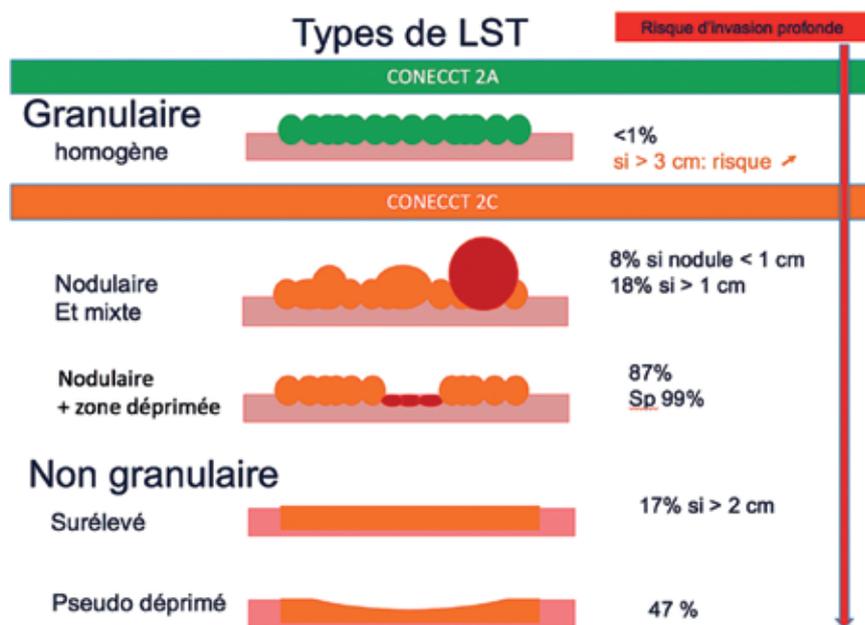


Figure 5. Classification macroscopique des LST

La contraction de toutes ces classifications et leurs implications thérapeutiques est très bien résumée dans la nouvelle classification CONECCCT (Figure 6).

CONECCT	IH Hyperplasique	IS Lésion festonnée sessile	IIA Adénome simple	IIC Adénome à risque ou cancer superficiel	III Adénocarcinome profond
Macro	Souvent petits <10 mm Surélevé Ila	Paris Ila ou IIb Limites imprécises en nuage ou en plateau	Paris Ip, Is Ou Ila Rarement déprimé	Souvent Iic Ou Ila + Iic Ou LST Non granulaire Ou macronodule (> 1cm) sur LST Granulaire	Souvent III Ou Iic avec composant nodulaire dans la dépression Saignements spontanés
Couleur (NBI ou équivalent)	Clair ou équivalente au background	Variable Mucus jaune (rouge en NBI)	Foncée par rapport au background	Foncée souvent	Hétérogène, foncées ou très claires par zones
Vaisseaux (NBI ou équivalent)	Absence de vaisseaux ou vaisseaux fins ne suivant pas les cryptes	Absents parfois Spots noirs au fond des cryptes ronds	Réguliers Suivant les cryptes allongées	Irréguliers mais persistants Pas de zone avasculaire	Irréguliers Gros vaisseaux interrompus Ou absents (zones avasculaires)
Cryptes (chromo virtuelle ou réelle)	Rondes Blanches	Cryptes ronds points noirs (NBI)	Allongées Ou Branchées Cérébriformes régulières	Irrégulières mais conservées Pas de zone amorphe	Absentes Détruites Ou irrégulières dans une zone délimitée (démarcation nette)
Résection	Pas de résection	EN BLOC R0 si possible PIECE MEAL si non résecables En Bloc		EN BLOC R0 (EMR ou ESD (>20 mm))	CHIRURGIE avec curage

Figure 6. Classification CONECCCT

En résumé, quelle résection pour quelle lésion ?

Devant une lésion bénigne sans risque de dégénérescence (un polype hyperplasique du rectum par exemple), l'**abstention** est le meilleur traitement.

Les lésions < 10mm étant majoritairement bénignes leur résection doit être réalisée à l'aide d'une **anse froide**.

En cas de lésion >20mm il existe plusieurs options. La **mucosectomie piecemeal** est plus simple de réalisation et facile d'accès mais, en cas de lésion à risque, elle donnera de moins bons critères carcinologiques (pas de marge mesurable, tumeur dégradée, perte d'information).

La **dissection sous-muqueuse** en monobloc permet d'obtenir le R0 et offre ainsi de meilleurs critères carcinologiques.

Une lésion suspecte d'avoir une invasion profonde nécessitera l'intervention des chirurgiens pour une **colectomie avec curage** ganglionnaire.

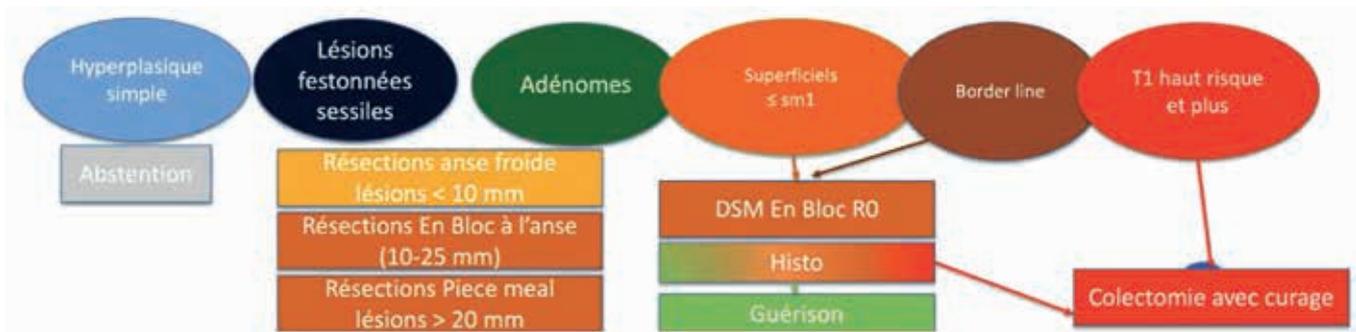


Figure 7. Types de résections adaptées aux lésions coliques

Quel est l'intérêt d'une bonne résection pour l'anatomopathologie (et donc pour le patient) ?

Il paraît évident que la priorité de la résection est de permettre de retirer l'ensemble du cancer avec des marges de sécurité (R0).

Néanmoins il est important de garder en tête, lors de la lecture d'un compte-rendu d'anatomopathologie, que la pièce n'est pas analysée dans son intégralité.

☒ Lorsqu'elle provient d'une endoscopie, les coupes sont réalisées tous les 2 mm et l'analyse est faite sur environ 8µm

sur chaque coupe, soit **0.4 % du volume tumoral exploré**.

☒ Lorsqu'elle vient d'une colectomie, les coupes sont réalisées tous les 5mm, pour une analyse également d'environ 8µm sur chaque coupe, soit 0.1 % du volume tumoral exploré.

Cette potentielle perte n'est pas sans conséquence. Un embole manqué multiplie le risque de métastase ganglionnaire par 10.

Il est multiplié par 6 en cas de budding manqué. En revanche il semblerait qu'une mesure imprécise du degré d'invasion sous-muqueux ne soit pas associée à un fort surrisque métastatique.

Les **facteurs de risque de rechute métastatique ganglionnaire** sont : la présence d'embole, de budding ou d'un contingent indifférencié, et dans une moindre mesure une invasion sm > 1000µm.



REVUE DE PRESSE

L'équipe de la revue de presse se réunit une fois par mois.

Chaque membre se voit attribuer une revue et y sélectionne un article de son choix, qu'il a trouvé important, original, novateur...

La revue de presse n'a pas vocation à être exhaustive mais plutôt à faire découvrir des articles et à amener discussion et réflexion.

Bonne découverte !

ONCOLOGIE UROLOGIQUE

Par Arthur PEYROTTE

Analyse commentée réalisée par Arthur Peyrottes et révisée par le Dr Charles Dariane dans le cadre de la veille bibliographique du CCAFU-Prostate.



Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies for Prostate Cancer Diagnosis: Final Results of the Randomized PERFECT trial (CCAFU-PR1) G. Ploussard et al, Eur Urol Oncol 2024

Justificatifs et objectifs

La démarche diagnostique du cancer de la prostate (CaP) passe désormais par la réalisation d'une IRM prostatique associée à des biopsies ciblées si cette dernière met en évidence une lésion significative (1). La voie transrectale (TR) a longtemps été recommandée pour la réalisation des biopsies prostatiques (BP), qu'elles soient randomisées ou ciblées. Elle pourrait cependant être suboptimale pour la détection de certaines lésions, et serait associée à des effets secondaires plus fréquents et plus sévères que la voie transpérinéale (TP) (2). Les biopsies TP apporteraient à ce titre une réduction du taux de complications notamment septiques, et un meilleur échantillonnage de la zone transitionnelle à l'origine d'une meilleure détection des CaP cliniquement significatifs (CaPcs) (3). C'est dans ce contexte que l'essai français PERFECT (CCAFU-PR1) a comparé l'efficacité et la sécurité des BP ciblées TR et TP.

Méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé de non-infériorité ayant comparé la voie d'abord TR à la voie TP pour la réalisation de BP ciblées. Les patients suspects d'avoir un CaP ayant réalisé une IRM biparamétrique avec au moins une lésion PIRADS 4 ou 5 étaient éligibles. Ces derniers devaient pouvoir bénéficier de BP TR et TP afin de respecter le principe d'équipoise. Un PSA >20 ng/mL ou une tumeur localement avancée (\geq cT3a) représentaient des critères d'exclusion. Concernant les BP ciblées, 3 biopsies par lésion (maximum 2 lésions échantillonnées) étaient réalisées, avec un système de fusion d'image. Les biopsies randomisées étaient faites à la discrétion de l'opérateur.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec un CaPcs (ISUP \geq 2) dans les BP ciblées. Les critères de jugement secondaires étaient des analyses de sécurité, de qualité de vie et des analyses de sensibilité de critères oncologiques.

Résultats

De janvier 2022 à mars 2023, 270 patients ont été randomisés sur 5 sites français, 136 dans le groupe TP et 134 dans le groupe TR. Les caractéristiques des patients ne différaient pas à l'inclusion en dehors d'une légère asymétrie de PIRADS 5 à la faveur du groupe TR (33,6 % vs 27,9 %). Les résultats sur le critère de jugement principal ne montraient **pas de différence significative avec 47.2 % de CaPcs dans les BP ciblées du groupe TP contre 54.2 % dans le groupe TR** ($p=0,62$). Le seuil de non-infériorité n'a pas été atteint avec une différence de -7 %, à savoir 2 % en dessous de la marge statistique déterminée a priori. L'essai est donc négatif sur son critère de jugement principal.

De manière intéressante, des analyses exploratoires basées non plus sur le patient mais sur la lésion (20 % de la population présentait plus d'une lésion) ont montré que le taux de détection de CaPcs ne différait pas avec la voie d'abord (46,4 % TP vs

51,9 % TR, $p=0,34$), mais qu'il était **influencé par la localisation de la lésion**. En effet, les biopsies transpérinéales échantillonnaient mieux les lésions antérieures que les biopsies transrectales (59 % vs 44,3 %, $p=0,04$), et les BP TR semblaient mieux détecter les lésions postérieures (40,6 % vs 26,5 %, $p=0,22$). Enfin, il n'y avait pas de différence entre les groupes sur le taux de détection de CaP tout ISUP confondu, ni sur le taux de détection de CaP par les BP systématiques. À noter qu'il y avait plus de détection d'ISUP 1 avec la voie TP que la voie TR (23 % vs 9,4 %, $p=0,0034$). Concernant les critères de sécurité, 99 (39,1 %) patients ont rapporté un effet indésirable de grade ≥ 2 , 46 (35,7 %) dans le groupe TP et 53 (40,5 %) dans le groupe TR ($p=0,42$). Six patients ont présenté une rétention urinaire (4 dans le groupe TR et 2 dans le groupe TP), et seulement 1 patient (0,8 %) du groupe TR a présenté une infection urinaire (IU) de grade 3. Aucune différence n'a été rapportée concernant la fonction urinaire ou sexuelle durant l'étude, ni même sur la douleur per et post-procédure. Enfin, il n'y avait pas de différence sur les questionnaires de qualité de vie (EORTC QLQ-C30).

Avis d'expert

Cet essai randomisé français n'a pas réussi à montrer la non-infériorité des BP ciblées transpérinéales par rapport aux biopsies transrectales sur la détection de CaPcs. À l'heure où les BP TP prennent de plus en plus de place dans la démarche diagnostique du CaP (1, 4), cette étude vient donner du grain à moudre à un sujet d'actualité.

À ce jour les biopsies prostatiques, qu'elles soient ciblées ou randomisées, peuvent être effectuées par voie TR et TP. Deux méta-analyses ont comparé les résultats oncologiques des différentes voies d'abord avec des résultats discordants (3, 5). La plus récente réalisée par Uleri et al. ne montrait pas de différence significative sur le taux de détection des CaPcs (OR 1,11 ; 0,98-1,25 ; $p=0,1$). À l'inverse, la méta-analyse de Tu et al. était à la faveur de la voie TP pour la détection de CaPcs (sensibilité de 86 % dans le groupe TP contre 73 % dans le groupe TR). De manière intéressante, ces 2 études montraient un meilleur échantillonnage des lésions antérieures par la voie TP dans des analyses exploratoires. Ces résultats bien que divergeant restent en accord avec ceux de l'essai PERFECT où la seule différence significative réside dans le sous-groupe des lésions antérieures.

Concernant les effets indésirables, la littérature rapporte une diminution du risque infectieux avec les biopsies transpérinéales à tel point que l'antibioprophylaxie n'est plus recommandée (6-8), au prix de davantage de douleur et d'inconfort (9). L'essai randomisé américain ProBE-PC a cherché à montrer une différence en termes d'événements indésirables entre BP TP et TR. Cette étude ne montrait pas d'avantage d'une voie par rapport à l'autre sur le taux d'infection urinaire. Au total, 9 (2,6 %) participants ont développé une infection urinaire dans les 30 jours dans le groupe TR contre 10 (2,7 %) dans le groupe TP (OR 1,06 ; 0,43 - 2,65 ; $P=0,99$). Par ailleurs, aucun patient n'a développé de sepsis. L'essai PREVENT a récemment confirmé ces données en ran-

dominant 658 patients entre BP TR et TP avec pour objectif principal le taux d'infection urinaire post geste (10). Dans cette étude, aucune infection urinaire n'a été rapportée dans le groupe TP contre 4 dans le groupe TR ($p=0,059$). Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans l'essai PERFECT. À noter que ces essais n'utilisaient pas (ou exceptionnellement) d'antibioprophylaxie dans le groupe TP. Ces données sont d'autant plus importantes que la Commission Européenne a récemment émis des conditions réglementaires concernant les fluoroquinolones, en suspendant leur indication en antibioprophylaxie péri-opératoire, notamment dans le cadre des BP.

L'essai PERFECT, bien qu'associé à un niveau de preuve important, présente quelques limites. Premièrement l'absence de revue centralisée des IRM et des lames de biopsies a pu entraîner un biais de mesure quant à la détermination des scores PIRADS et ISUP. Une légère asymétrie de distribution des tumeurs « agressives » était retrouvée à l'inclusion. En effet, il y avait plus de patients $> cT1$ et de PIRADS 5 dans le groupe TR que TP, ce qui a pu favoriser la détection de lésions cliniquement significatives dans le groupe TR. Par ailleurs, les patients inclus sont tous issus de centres experts ce qui peut limiter la généralisation des résultats à l'échelle nationale. Enfin, il semblerait que l'essai ait manqué de puissance pour mettre en évidence une différence sur le critère de jugement principal. En effet, le taux de détection de CaPcs dans le groupe TP a été estimé *a priori* à 70 % (2) contre 55 % dans le groupe TR (11). Les résultats ont montré un taux de détection de 47,2 % soit plus de

20 % de différence avec ce qui était escompté ! L'essai a donc pu être limité par l'effet de fluctuation d'échantillonnage. Au vu des résultats des analyses secondaires notamment celles basées sur la localisation de la lésion, une stratification à l'inclusion sur la loca-

lisation tumorale aurait peut-être permis de pallier ce manque de puissance.

Le match opposant biopsies transrectales et transpérinéales reste donc sans issue, tant sur la détection de cancers significatifs

que sur les effets indésirables (Figure 1). C'est pourquoi les recommandations européennes fraîchement publiées dans *European Urology* ne se positionnent pas, les 2 voies d'abord pouvant être utilisées (12).

Fig. 2 Summary of key issues in prostate biopsy technique which may favour either biopsy modality, along with current levels of evidence. (Level 1b = RCT; Level 3a = case-series; Level 4 = expert opinion). Figure created with Biorender.com.

© 2024 The Authors. BJ International published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of BJU International.

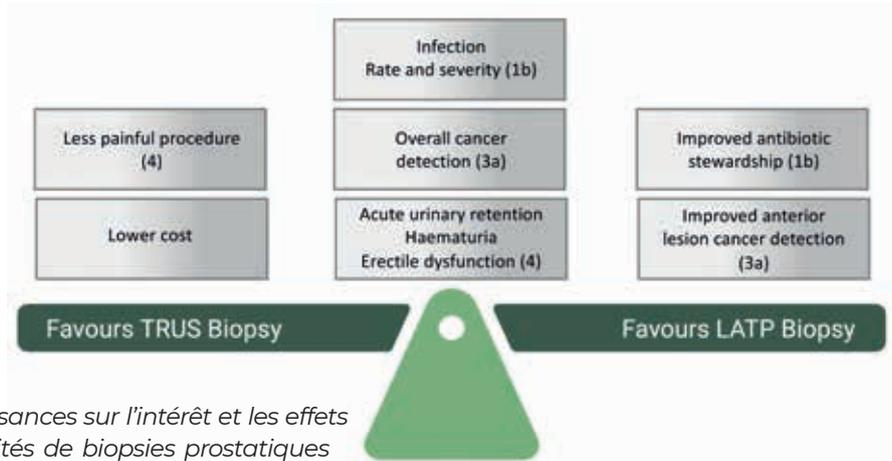


Figure 1. État des lieux des connaissances sur l'intérêt et les effets secondaires des différentes modalités de biopsies prostatiques

D'après Berridge C, Omer A, Lopez F, Bryant RJ, Lamb AD. Perspectives on technology - prostate cancer: is local anaesthetic transperineal prostate biopsy really better than transrectal biopsy? *BJU Int.* 2024 Apr 8. doi: 10.1111/bju.16349.

Références

1. Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Progrès en Urologie.* 2022 Nov;32(15):1275–372.
2. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology.* 2021 Mar;205(3):653–63.
3. Uleri A, Baboudjian M, Tedde A, Gallioli A, Long-Depaquit T, Palou J, et al. Is There an Impact of Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy in Clinically Significant Prostate Cancer Detection Rate? A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology Oncology.* 2023 Dec;6(6):621–8.
4. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology.* 2021 Feb;79(2):243–62.
5. Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Genitourinary Cancer.* 2019 Oct;17(5):e860–70.
6. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *European Urology Focus.* 2019 Jan;5(1):20–8.
7. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology.* 2017 Jun;104:11–21.
8. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, Kaufman RP, Bernstein A, Avulova S, et al. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. *Journal of Urology.* 2024 Feb;211(2):205–13.
9. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Sep;20(3):311–7.
10. Hu JC, Assel M, Allaf ME, Ehdaie B, Vickers AJ, Cohen AJ, et al. Transperineal Versus Transrectal Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Prostate Biopsy to Prevent Infectious Complications: The PREVENT Randomized Trial. *European Urology.* 2024 Jan;S0302283823033420.
11. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *The Lancet Oncology.* 2019 Jan;20(1):100–9.
12. Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.

Par Elliot TOKARSKI et Arthur PEYROTTE

Membres de l'Association Française des Urologues en Formation

Association [177Lu]Lu-PSMA-617 et enzalutamide contre enzalutamide seul dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration : analyse intérimaire de l'essai de phase II ENZA-p

[177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (ENZA-p): an open-label, multi-centre, randomised, phase 2 trial, Emmett et al. Lancet Oncol 2024



Justificatifs

Le lutetium-177 Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-617 ou [177Lu]Lu-PSMA-617 est une Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) émergente dans la prise en charge du cancer de la prostate (CaP) métastatique. Ce radiopharmaceutique se fixe aux cellules tumorales par l'intermédiaire du PSMA (exprimé par plus de 90 % des CaP) et délivre localement une irradiation β grâce au radionucléide ^{177}Lu . Son indication a été validée dans le traitement des CaP métastatiques résistants à la castration (mCRPC) à la suite des essais VISION (1) et TheraP (2). En parallèle, l'enzalutamide, une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) superagoniste des récepteurs aux androgènes a fait la preuve de son efficacité en survie globale chez les CaP métastatiques au stade hormonosensible (3, 4) et hormonorésistant (5, 6). Malgré l'évolution rapide du paysage des molécules disponibles à la phase de résistance à la castration, certains patients échappent rapidement aux thérapies systémiques et nécessitent des traitements ultérieurs, engageant leur pronostic. À ce titre la question de l'intensification en première ligne de traitement du mCRPC semble

de plus en plus intéressante. Il semblerait par ailleurs que les récepteurs aux androgènes et du PSMA aient une relation intracellulaire étroite, et des données suggèrent un bénéfice complémentaire s'ils sont ciblés simultanément (7). C'est à cet effet que l'étude ENZA-p a comparé l'association [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide à l'enzalutamide seul en première ligne chez des patients avec un CaP mCRPC.

Méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé de phase 2 en ouvert, mené dans 15 hôpitaux australiens. Les patients étaient éligibles s'ils étaient majeurs et atteints d'un CaP mCRPC, n'ayant pas reçu préalablement de docetaxel ou d'HTNG au stade CRPC. Les critères d'inclusion comprenaient une maladie [68Ga]PSMA-PET positive, un ECOG inférieur à 3, et au moins deux facteurs de risque de progression précoce sous enzalutamide (comprenant notamment un temps de doublement du PSA inférieur à 84 jours, la découverte d'une maladie métastatique synchrone, un délai entre diagnostic du CaP et évolution métastatique de moins de 3 ans en cas de maladie métachrone, un antécédent de traitement par abiraterone au

stade hormonosensible, plus de 5 métastases osseuses ou au moins une métastase viscérale). Le critère de jugement principal était la survie sans progression biochimique définie comme le temps entre la randomisation et la réascension du PSA, ou initiation d'une autre ligne thérapeutique à visée oncologique ou décès toute cause du patient. Les critères de jugement secondaires comprenaient la survie sans progression radiologique, la survie sans progression clinique et des critères de toxicité et de qualité de vie.

Résultats

Cent soixante-deux patients ont été randomisés entre 2020 et 2022 (83 dans le groupe enzalutamide plus [177Lu]Lu-PSMA-617 group et 79 dans le groupe enzalutamide seul). La durée médiane de suivi était de 20 mois (espace interquartile 18–21). La médiane de survie sans progression biochimique était de 13 mois (intervalle de confiance à 95 % CI (95 % CI) 11–17) dans le groupe enzalutamide plus [177Lu]Lu-PSMA-617 group contre 7,8 mois (95 % CI 4,3–11) dans le groupe contrôle (hazard ratio (HR) 0,43, 95 % CI 0,29–0,63, $p < 0,001$) (figure 1). La proportion de patients avec une



réduction du PSA > 50 % était de 93 % dans le groupe enzalutamide plus $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, contre 68 % dans le groupe enzalutamide seul. De plus, 78 % des patients dans le groupe traitement combiné ont montré une réduction de PSA > 90 % contre 37 % dans le groupe enzalutamide seul.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents étaient la fatigue (75 %), la nausée (47 %) et la sécheresse buccale (40 %) dans le groupe enzalutamide plus $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ et la fatigue (70 %), la nausée (27 %) et la constipation (23 %) dans le groupe enzalutamide seul. Trente-deux patients (40 %) ont

eu un effet indésirable de grade 3-5 dans la cohorte évaluée contre 32 (41 %) dans le groupe enzalutamide seul. Aucun effet indésirable de grade 4 ou 5 n'a été attribué au traitement dans chacun des deux groupes.

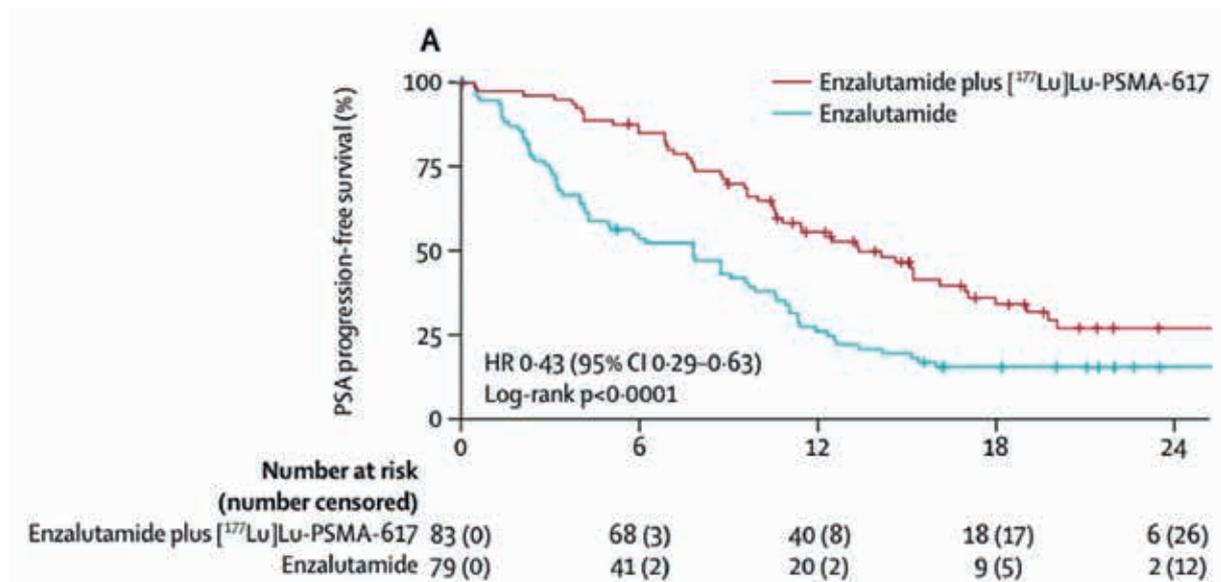


Figure 1. *Survie sans progression biochimique et hazard ratio associé*

Commentaire

Dans cet essai randomisé de phase 2, les auteurs ont montré la supériorité de l'association [177Lu]Lu-PSMA-617 plus enzalutamide versus enzalutamide seul sur la survie sans progression biochimique de patients présentant un mCRPC.

Le [177Lu]Lu-PSMA-617 est actuellement positionné en deuxième voire troisième ligne du traitement du CaP mCRPC selon les recommandations internationales (8), après échec d'au moins une HTNG et d'une chimiothérapie par taxane. L'étude ENZA-p vient apporter du grain à moudre à l'idée de l'intensification par combinaison HTNG plus RIV et

à un stade précoce de l'hormonorésistance, offrant ainsi une nouvelle perspective dans le traitement du mCRPC. Le rationnel d'une telle stratégie se base sur l'hypothèse d'une synergie de traitement à cibler les récepteurs aux androgènes et la voie PI3K-AKT-mTOR (via le récepteur au PSMA), jouant ainsi sur l'hétérogénéité tumorale. Cette approche permet d'atteindre différents sous-types tumoraux, améliorant la réponse anticancéreuse grâce à l'effet multiplicatif des deux traitements. Ces résultats préliminaires semblent prometteurs, d'autant plus que leur toxicité semble limitée. Il faut toutefois rappeler que cet essai a été élaboré sur un critère de

jugement non validé comme surrogat de la survie globale dans le cancer de la prostate, d'autant plus que les résultats sur la survie sans progression radiologique semblent non significatifs dans cet essai (HR 0,68, 95 % CI 0,45–1,03).

Cette étude permet d'envisager une place plus précoce du [177Lu]Lu-PSMA-617 chez les patients ayant un CaP métastatique, et pose la question de la synergie RIV-HTNG. Les résultats de l'essai de phase III PSMAddition (NCT04720157) évaluant l'association [177Lu]Lu-PSMA-617 plus HTNG à la phase hormonosensible sont vivement attendus !

Références

1. Sartor O. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *n engl j med*. 2021;
2. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021 Feb;397(10276):797-804.
3. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 11;381(2):121-31.
4. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO*. 2019 Nov 10;37(32):2974-86.
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard JAO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33.
7. Rosar F, Bader H, Bartholomä M, Maus S, Burgard C, Linxweiler J, et al. Addition of Standard Enzalutamide Medication Shows Synergistic Effects on Response to [177Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in mCRPC Patients with Imminent Treatment Failure—Preliminary Evidence of Pilot Experience. *Cancers*. 2022 May 29;14(11):2691.
8. Tilki D, Van Den Bergh RCN, Briers E, Van Den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *European Urology*. 2024 Apr;S0302283824023066.

ONCOLOGIE THORACIQUE

Par **Lucas GUNAY**
Interne d'oncologie

Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC, D. Planchard et al., 2023



Introduction

L'Osimertinib est un ITK de troisième génération qui inhibe fortement, sélectivement et de manière irréversible les mutations sensibilisantes à l'EGFR-TKI et la mutation de résistance de l'EGFR p.Thr790Met (T790M).

Cette molécule a en effet montré son efficacité dans les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) mutés EGFR, y compris sur les métastases du système nerveux central.

À cet effet, il est le traitement de première ligne dans les CPNPC avancés mutés EGFR sur la base des données de l'étude de phase III FLAURA mettant en évidence une supériorité de la survie sans progression chez les patients traités par osimertinib en comparaison aux patients traités par ITK de première génération.

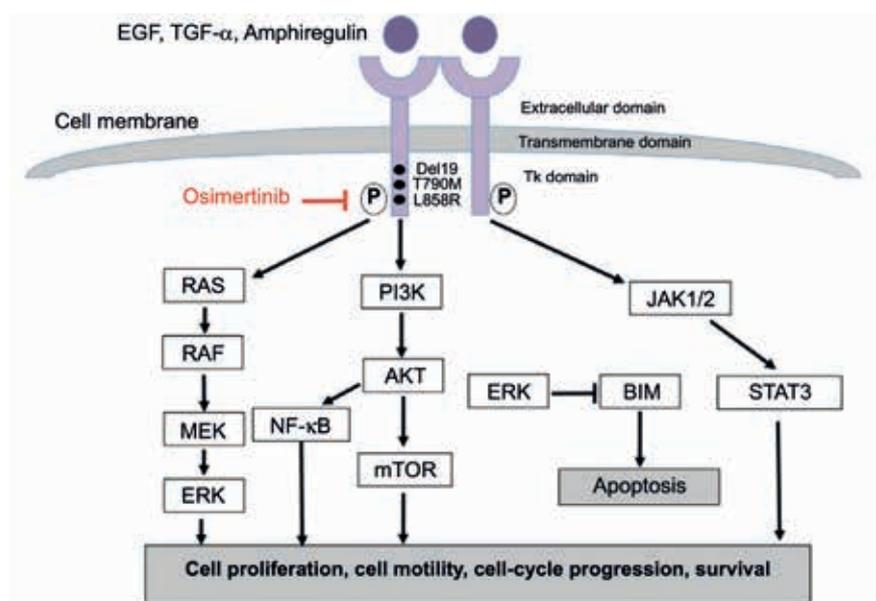
Malgré l'efficacité du traitement de première ligne par osimertinib, la majorité des patients auront une progression de leur maladie.

Des études de phase II et III ont montré davantage d'efficacité concernant l'association du gefitinib (ITK de première génération)

en association avec une double chimiothérapie par carboplatine-pemetrexed en comparaison avec le gefitinib seul.

Ainsi, l'étude FLAURA 2 se base sur ces résultats pour soutenir l'hypothèse qu'une association osimertinib avec une double chimiothérapie par sels de platine-pemetrexed montrerait une supériorité clinique en comparaison avec l'osimertinib seul.

L'étude FLAURA 2 est une étude de phase III internationale ouverte randomisée qui a évalué l'efficacité et la sécurité de l'association osimertinib et sels de platine-pemetrexed en comparaison avec l'osimertinib seul chez les patients ayant un CPNPC EGFR muté.



EGFR pathway and mechanism of action of osimertinib.

Abbreviation: EGFR, epidermal growth factor receptor; TGF, transforming growth factor.

Méthode

Pour être inclus, les patients devaient avoir plus de 18 ans (20 ans au Japon), avoir un CPNPC localement avancé ou métastatique sans avoir bénéficié de traitement par chimiothérapie préalable. Une confirmation centrale ou périphérique de la mutation de l'exon 19 de l'EGFR ou de la mutation p.Leu858Arg (L858R) seule ou avec d'autres mutations de l'EGFR était nécessaire. Les patients devaient avoir un PS <2 et ceux qui présentaient des métastases cérébrales avec lésions cérébrales stables étaient éligibles. Toute irradiation préalable ou traitement par corticoïdes devaient être terminés deux semaines au préalable du début du traitement de l'étude.

L'étude était scindée en deux parties avec une première partie dans laquelle les patients n'étaient pas randomisés, avec pour but l'analyse de la sécurité du traitement par un comité d'évaluation indépendant. Dans un second temps, les patients ont subi une randomisation équilibrée avec réalisation de 2 bras de traitement dont l'un bénéficiait du protocole osimertinib seul et l'autre bras, l'association osimertinib et chimiothérapie (pemetrexed + cisplatine ou carboplatine).

Dans le bras concerné par l'association, l'osimertinib était administré à 80 mg par jour, le pemetrexed IV à 500 mg/m², le cisplatine à 75 mg/m² ou le carboplatine avec une aire sous la courbe concentration/temps à 5 mg/mL/min administrées en IV à J1 et J21 pendant 4 cycles. Le choix du traitement par carboplatine ou cisplatine était décidé en amont de la randomisation par l'investigateur. Par la suite,

les patients bénéficiaient traitement par maintenance par Osimertinib 80 mg et pemetrexed 500 mg toutes les 3 semaines.

Les patients inclus dans le bras bénéficiant de la monothérapie par osimertinib recevaient 80 mg d'osimertinib quotidiennement.

Le traitement était ainsi poursuivi jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie telle que définie selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), version 1.1, jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou cliniquement significatifs ou jusqu'à ce qu'un autre critère d'interruption soit rempli. Le traitement au-delà de la progression de la maladie était autorisé si le patient présentait un bénéfice clinique continu, selon le jugement de l'investigateur.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par l'investigateur et définie par le délai entre le début de la randomisation et la progression clinique objective de la maladie ou la mort liée à toute cause en l'absence de critères de progression (évalué selon les critères RECIST 1.1). Une analyse primaire de la survie sans progression a été réalisée (sur la base de l'évaluation de l'investigateur) lorsque 278 événements sont survenus parmi les patients randomisés. Les critères de jugement secondaires incluaient la survie globale, la réponse objective, la durée de la réponse, le contrôle de la maladie, l'intensité de la réponse et la réalisation d'une deuxième évaluation de la survie sans progression. Enfin, le profil de sécurité était aussi évalué.

Évaluation

L'évaluation tumorale thoracique et abdominale a été réalisée radiologiquement à l'entrée de l'étude, à 6 semaines et à 12 semaines puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression clinique. Un scanner cérébral était réalisé à l'entrée de l'étude et lors de la progression de la maladie chez tous les patients. Les patients présentant des métastases cérébrales à l'entrée de l'étude bénéficiaient de scanners cérébraux à chaque évaluation de la maladie.

Résultats

Entre juin 2020 et le 22 décembre 2021, total de 557 patients ont été randomisés (279 dans le bras osimertinib-chimio) et 278 patients dans le bras osimertinib seul. 276 patients ont eu l'association pembrolizumab-chimiothérapie, 275 patients ont reçu le traitement par osimertinib seul et 6 patients n'ont aucun traitement. Parmi les patients randomisés, 41 % avaient des métastases cérébrales et 53 % des métastases extra-thoraciques.

Lors de la date de fin de recueil des données le 3 avril 2023, la durée totale d'exposition était de 22.3 mois dans le bras osimertinib-chimiothérapie et 19.3 mois dans le bras osimertinib seul. Dans l'ensemble, le critère de jugement principal est survenu chez 120 patients (43 %) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et chez 166 patients (60 %) dans le groupe osimertinib avec une durée de suivi médiane pour la survie sans progression de 19,5 mois dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 16,5 mois dans le groupe osimertinib. À 24 mois, le pourcentage de patients vivants et sans pro-

gression était de 57 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 50 à 63) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 41 % (IC à 95 %, 35 à 47) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie. Les courbes de Kaplan - Meier ont montré une séparation précoce entre les groupes d'essai en faveur de l'osimertinib - chimiothérapie, qui a été maintenue tout au long du suivi. Ainsi, la survie globale sans progression, évaluée par l'investigateur, était significativement plus longue dans le groupe osimertinib-chimiothérapie que dans le groupe osimertinib (hazard ratio de progression de la maladie ou de décès, 0,62 ; IC à 95 %, 0,49 à 0,79 ; P < 0,001 ; survie médiane sans progression, 25,5 mois contre 16,7 mois) cf. figure 1.

L'évaluation de la survie sans progression par une comité central indépendant était concordante avec l'évaluation de l'investigateur (hazard ratio, 0,62; 95% CI, 0,48 à 0,80).

Le bénéfice en termes de survie sans progression avec l'association osimertinib-chimiothérapie semblait être conforme dans les sous-groupes (incluant les sous-groupes définis en fonction du type de mutation de l'EGFR et de la présence ou de l'absence de métastases du SNC au départ).

Parmi les patients présentant une délétion de l'exon 19, la survie médiane sans progression était de 27,9 mois dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 19,4 mois dans le groupe osimertinib ; parmi ceux porteurs de la mutation L858R, elle était respectivement de 24,7 mois et 13,9 mois, parmi ceux qui avaient des métastases du SNC au départ, la survie médiane sans progression était de 24,9 mois dans

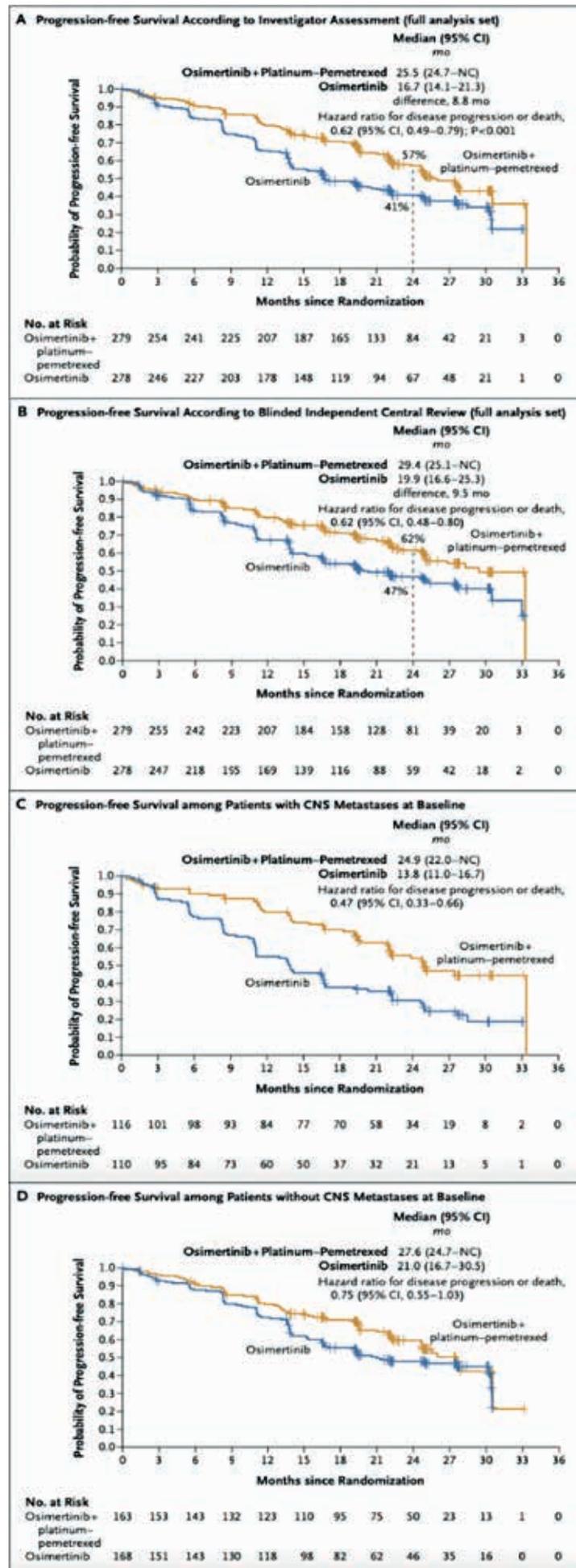


Figure 1. Résultats principaux de l'étude

le groupe osimertinib-chimiothérapie et de 13,8 mois dans le groupe osimertinib. Enfin, parmi ceux qui n'avaient pas de métastases du SNC au départ, elle était respectivement de 27,6 mois et 21 mois.

La raison la plus fréquente d'arrêt de l'osimertinib était la progression de la maladie (25 % des patients dans le bras osimertinib-chimiothérapie contre 43 % dans le bras osimertinib seul ainsi que les effets secondaires (11 % vs 6 %).

L'apparition des effets secondaires était la cause la plus fréquente d'arrêt du carboplatine, du cisplatine (47 patients soit 17 %) et du pemetrexed 119 patients (43 %). Les effets indésirables toxiques hématologiques étaient les plus fréquents et ont été rapportés chez 197 patients (71 %) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et chez 66 patients (24 %) dans le groupe osimertinib. Des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 176 patients (64 %) dans le groupe osimertinib-chimiothérapie et chez 75 patients (27 %) dans le groupe osimertinib. De même, les effets secondaires gastro-intestinaux à type de nausées étaient plus importants dans le groupe osimertinib-chimiothérapie que dans le groupe osimertinib (dans 43 % contre 10 %) ainsi qu'une anorexie (chez 31 % contre 9 %), de la constipation (chez 29 % contre 10 %) et des vomissements (chez 26 % contre 6 %).

Les mécanismes exacts du bénéfice clinique observé avec l'osimertinib en association avec une double chimiothérapie par sels de platine-pémétrexed par rapport à l'osimertinib seul ne

sont pas actuellement connus. L'osimertinib est un ITK très puissant et sélectif, alors que le traitement par le pémétrexed et un agent à base de platine a un effet antitumoral non sélectif.

Ainsi, il est possible que la combinaison puisse surmonter l'hétérogénéité intra-tumorale grâce un effet synergique via la destruction de différentes populations cellulaires. Les analyses exploratoires en cours, y compris les analyses basées sur l'ADN tumoral circulant, pourraient fournir des informations sur les biomarqueurs prédictifs de la combinaison.

Le bénéfice en termes de survie sans progression dans la population globale semble être superposable dans tous les sous-groupes prédéfinis, quelles que soient les caractéristiques démographiques ou pathologiques. Le bénéfice de la thérapie combinée par rapport à la monothérapie a également été observé dans les sous-groupes de patients tels que les patients présentant des métastases du SNC ou des mutations L858R au départ donc des facteurs associés à un pronostic plus sombre.

Limites et conclusion

L'essai peut être limité par les facteurs suivants :

Dans un premier temps, l'essai a inclus uniquement des patients présentant des mutations courantes de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou L858R) et qui représentent la majorité des mutations de l'EGFR dans le CPNPC avancé. Ainsi, l'essai FLAURA2 fournit peu de données en termes d'efficacité concernant l'association autres mutations EGFR.

Deuxièmement, FLAURA2 était un essai ouvert donc soumis aux biais d'évaluation de l'investigateur. Cependant, la similarité observée entre l'évaluation réalisée par l'investigateur et celle menée sur la base d'un examen central indépendant en aveugle a également été observée dans l'essai de phase 3, randomisé et ouvert, AURA3, qui évaluait le traitement de deuxième intention par l'osimertinib par rapport au traitement de deuxième intention par l'osimertinib-pémétrexed et sel de platine.

Dans cet essai, l'osimertinib associé à une chimiothérapie avec du pémétrexed et un agent à base de platine a significativement amélioré la survie sans progression par rapport à l'osimertinib seul dans le contexte du traitement de première intention des patients atteints d'un CPNPC avancé muté par EGFR. Pris ensemble, les résultats de cet essai soutiennent l'association de l'osimertinib et du platine-pémétrexed comme nouvelle option de traitement pour les patients ayant un CPNPC muté EGFR.

Cancers du sein triple négatif et RH+/HER2-
au stade métastatique

 **TRODELVY**[®]
sacituzumab govitecan
200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

1^{er} anticorps conjugué (ADC)
dirigé contre Trop-2*

PLUS DE TEMPS POUR VOS PATIENTES

CSTN métastatique

TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (CSTN) non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie. ⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique CSTNm : En prenant en compte l'introduction récente dans la stratégie thérapeutique de l'immunothérapie (pembrolizumab) en première ligne du cancer du sein triple négatif, la place du sacituzumab govitecan en cas de tumeur avec expression du PD-L1, reste à définir. ⁽²⁾
Pour plus d'informations, consultez l'avis de CT de TRODELVY du 6 avril 2022. ⁽²⁾

Non remboursable à la date du 27/07/2023. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale au titre de l'autorisation d'accès précoce accordée par la HAS le 2 septembre 2021. Demande d'admission à l'étude.

CS RH+/HER2- métastatique

TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résecable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie. ⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique CSm RH+/HER2- : TRODELVY (sacituzumab govitecan) est un traitement de 3^e ligne et plus (après au moins deux traitements systémiques) du cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résecable ou métastatique. ⁽³⁾

Compte tenu de l'absence de données comparatives *versus* ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-faible (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-), non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante, la place de TRODELVY (sacituzumab govitecan) par rapport à ce traitement ne peut être précisée. ⁽³⁾

Pour plus d'informations, consultez l'avis de CT de TRODELVY du 20 décembre 2023. ⁽³⁾

Non remboursable à la date du 27/07/2023. Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale au titre de l'autorisation d'accès précoce accordée par la HAS le 23 février 2023 dans l'indication suivante : « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2-négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résecable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ». Demande d'admission à l'étude.

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

CS : Cancer du Sein ; **CSTN :** Cancer du Sein Triple Négatif ; **CT :** Commission de la Transparence ;
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 ; **IHC :** Immunohistochimie ; **ISH :** Hybridation In Situ ;
PD-L1 : Programmed death-ligand 1 ; **RH :** Récepteurs Hormonaux.

* 1^{er} à avoir obtenu l'AMM le 22/11/2021 dans le CSTNm et le 26/07/2023 dans le CSm RH+/HER2-.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit TRODELVY.
2. HAS. Avis de la Commission de la Transparence TRODELVY du 6 avril 2022.
3. HAS. Avis de la Commission de la Transparence TRODELVY du 20 décembre 2023.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



 **GILEAD** | Oncology

Gilead Sciences - SAS au capital de 76224,50 euros - 65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt - France - SIREN 391 360 971 RCS Nanterre
APE 4646Z TVA Intracommunautaire FR 663 913 609 71
Tel +33 (0) 1 46 09 41 00 - Fax +33 (0) 1 46 09 41 06 - www.gilead.fr

TUMEURS RARES



LE MÉLANOME UVÉAL

LE POINT EN 2024

Généralités

Le mélanome uvéal (UM) est une tumeur rare avec environ 500 cas par an en France. Cependant elle représente la première tumeur intraoculaire de l'adulte et environ 5 % des mélanomes.

Les principaux facteurs de risque de cette pathologie sont un phototype clair, des origines Nord Européen (un gradient Nord/Sud), des antécédents familiaux de mélanome (tant uvéaux que dermatologiques).

Deux mutations germinales héréditaires ont été identifiées (2 % des UM) :

☒ **BAP1** : gène suppresseur de tumeur et porté par le chromosome 3, est impliqué dans l'épigénétique par la régulation de la chromatine. Il est retrouvé dans 1,5 % des UM. Une mutation **BAP1** consti-

tutionnelle est responsable d'une prédisposition aux cancers rénaux et aux mésothéliomes pleuraux également (1).

☒ **MBD4** : gène suppresseur de tumeur sur le chromosome 3, est impliqué dans la réparation de l'ADN, retrouvé

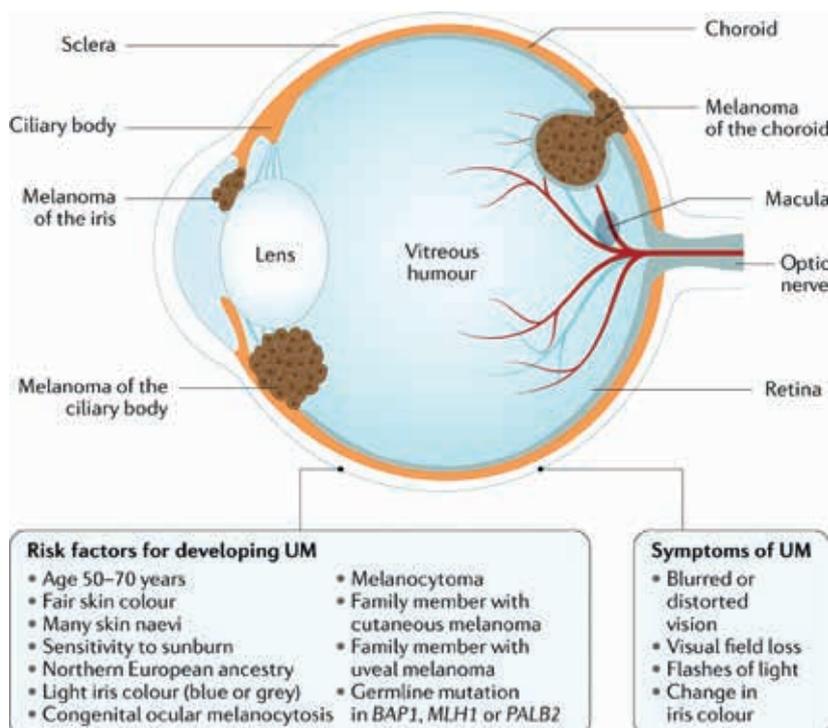
Leah MAILLY-GIACCHETTI

Docteur Junior en oncologie médicale

Article relu par

Manuel RODRIGUES

Oncologue médical à l'institut Curie, Paris



Jager, Nature Reviews 2020

dans au moins 1 % des UM, et augmente le risque relatif de 9 (2, 3). Son inactivation entraîne un phénotype hypermutateur à la manière des gènes du mismatch repair ou *POLE/POLD1* (4). Une mutation *MBD4* semble être prédictif de réponse particulière aux an-

ti-PD1 (5). Le spectre de prédisposition reste encore à définir.

- Le pronostic des mélanomes uvéaux est particulièrement sombre avec 30 % des patients qui évolueront vers une maladie métastatique tous stades confondus, dont plus de 90 %

auront une dissémination hépatique première. La survie médiane au stade métastatique est de 12 à 18 mois, principalement imputable à l'insuffisance hépatocellulaire consécutive à l'envahissement tumoral hépatique, avec des stratégies thérapeutiques très limitées.

Biologie moléculaire et génétique du mélanome uvéal (6, 7)

Contrairement aux mélanomes cutanés, les UM ne présentent pas de mutations *BRAF* ni *RAS*. Ils n'ont pas de mutation *KIT* ciblable non plus, comme observé dans certains mélanomes muqueux.

Deux familles d'altérations génétiques sont systématiquement observées :

- Des mutations mutuellement exclusives des gènes *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4* ou *CYSLTR2* : cela entraîne une activation de la voie *Gαq* impliquée dans l'activation des protéines G (GPCR) responsables de l'activation des voies de signalisation majeures dans l'oncogénèse de l'UM : voie *RAF/MEK* et la voie *YAP/TAZ* dans l'état actuel des connaissances

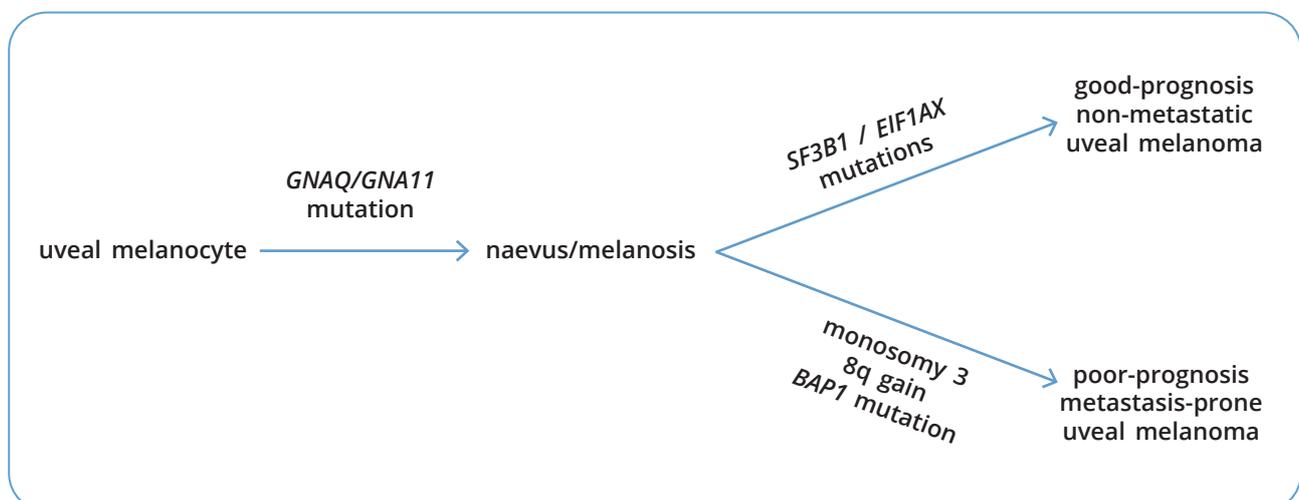
- Des altérations dites « BSE » également en mutuelle exclusivité impliquant les gènes *BAP1* (perte bi-allélique, 60 %), *SF3B1* (25 %) et *EIF1AX* (15 %).

Mais l'ensemble de ces mutations sont non ciblables en thérapeutique (6, 7).

Il existe des altérations chromosomiques, directement impliquées dans le pronostic des patients et intégrées dans la classification AJCC/TNM. Une monosomie 3, fréquemment associée à une perte de *BAP1*, ainsi qu'un gain du 8q sont associés à des tumeurs de mauvais pronostic avec un risque élevé de dissémination métastatique et un risque de rechute supérieur à 90 % avec un pic de rechute dans les 2 à 4 ans (8). Au contraire,

la disomie 3, plus souvent associée à une mutation *SF3B1* et le gain du 6p sont des facteurs de bon pronostic avec un pic de rechute à 5-8 ans, voire des rechutes plusieurs années plus tard, en particulier dans les cas *EIF1AX* mutés.

La signature mutationnelle liée aux ultraviolets retrouvée dans les mélanomes cutanés et muqueux et responsable d'une charge mutationnelle élevée, n'est pas retrouvée dans les UM. Au contraire, les UM présentent le plus souvent une charge mutationnelle faible, prédictif d'une faible réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. Les UM liés à des mutations *MBD4* ont, eux, une charge mutationnelle élevée et sont particulièrement sensibles aux anti-PD1 (2).



Traitements des mélanomes uvéaux

Stade localisé

- ☒ Au stade localisé, la prise en charge est divisée en traitement conservateur ou énucléation.
- ☒ Les traitements conservateurs sont basés principalement sur la protonthérapie ou la curiethérapie.
- ☒ L'énucléation est la chirurgie de référence dans les mélanomes uvéaux. Elle est indiquée pour les tumeurs de grande taille, avec une extension extra-sclérale ou chez les patients ayant déjà une altération visuelle (9).
- ☒ Il n'y a aujourd'hui aucune étude ayant prouvé l'efficacité d'un traitement adjuvant dans la prévention des rechutes (10) (11).

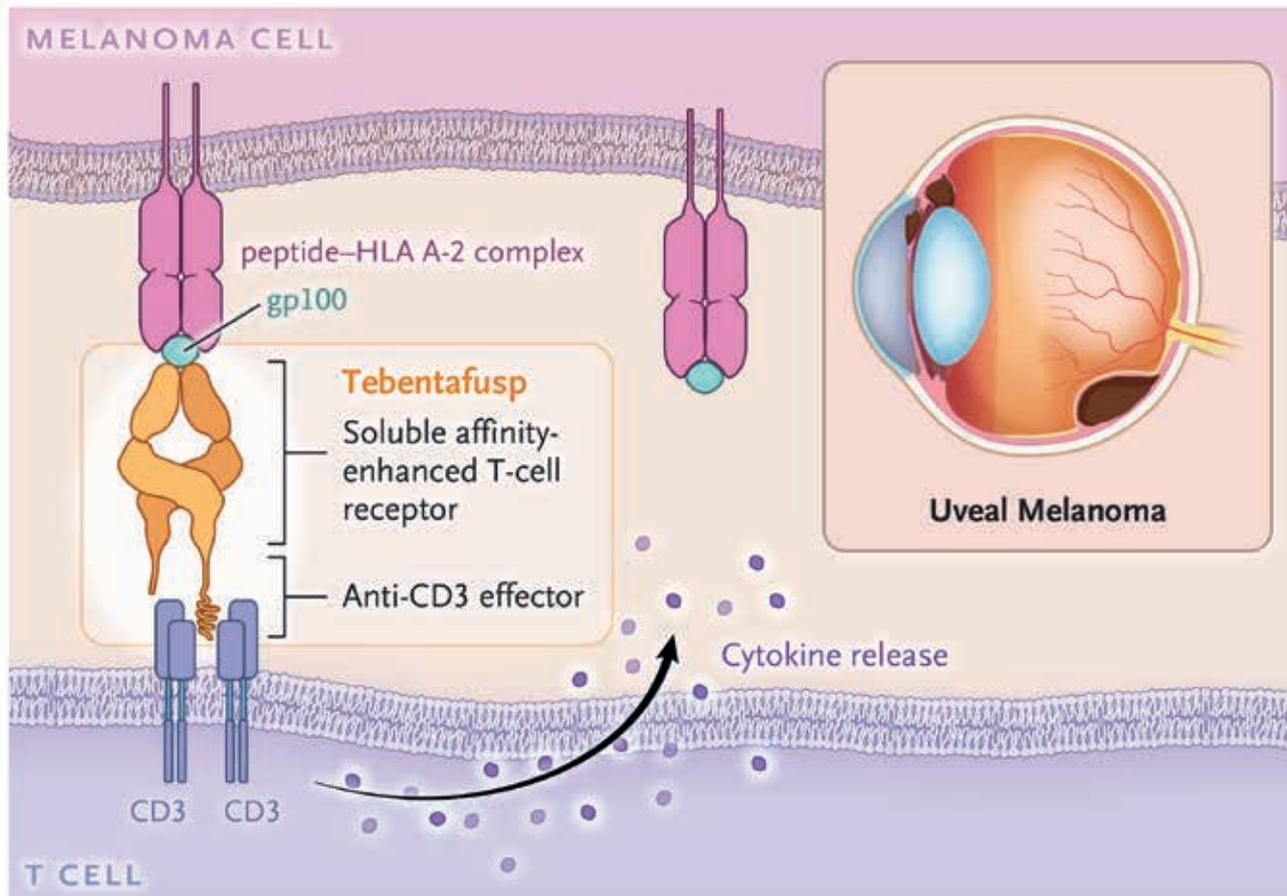
Stade métastatique

Malgré une prise en charge optimale au stade localisé, un tiers des patients vont présenter une rechute métastatique et notamment hépatique. La surveillance de ces patients, avec une attention particulière hépatique est indispensable (IRM hépatique semestrielle).

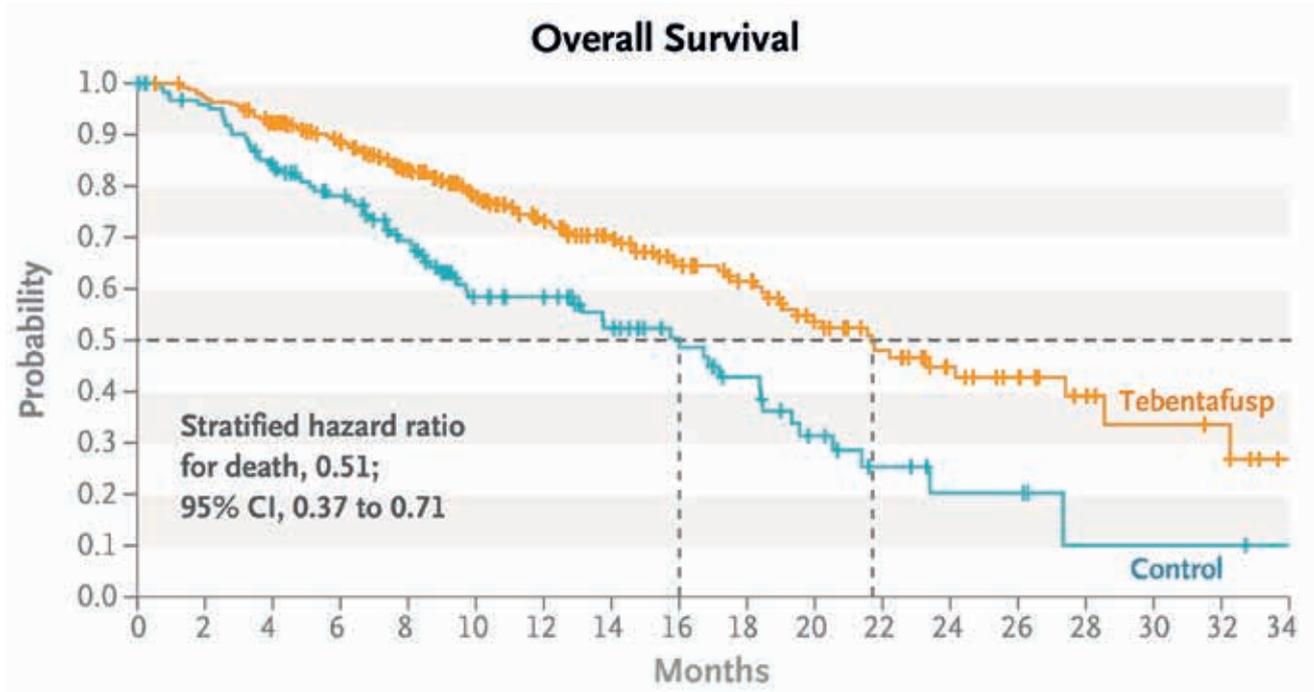
Jusqu'en 2022, aucun traitement systémique n'avait d'AMM dans le mélanome uvéal métastatique du fait d'une pauvre efficacité.

Le mélanome uvéal est particulièrement résistant aux différentes options thérapeutiques tant les chimiothérapies cytotoxiques classiques (12 essais cliniques répertoriés avec des taux de réponse de 0 à 6 %) que les

traitements par thérapies ciblées (OS médiane de 12 mois sous inhibiteurs de MEK (12)). Les résultats du traitement par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont également été décevants avec des taux de réponse objective autour de 5 % et une OS médiane de 11.2 mois (13). Malgré deux essais de phase II mono-bras, la double immunothérapie n'a pas montré de résultat supérieur à la monothérapie. En regroupant 36 études, les auteurs d'une méta-analyse sur données publiées montraient une légère amélioration sous double immunothérapie avec des ORR de 12.4 % vs 3.6 %, une OS médiane de 16.3 mois versus 9.8 mois mais les différences de modalités d'évaluation limitent l'interprétation des résultats (14).



Nathan, NEJM 2021



Hassel, NEJM 2023

Le Tebentafusp est une molécule bispécifique activant le CD3 lorsqu'elle reconnaît un peptide de la gp100 présenté par le HLA-A02:01 permettant le recrutement des lymphocytes T sur les mélanocytes. Les premiers résultats de la phase 3 étudiant le Tebentafusp en première ligne versus Pembrolizumab, Ipilimumab ou Dacarbazine ont été très prometteurs avec une survie à 1 an de 73 % versus 59 % (HR = 0.51 [0.37 to 0.71]). Le principal effet secondaire est un relargage cytokinique (CRS) lors des premières injections (89 % dont 1 % de grade >3 uniquement) (15). À l'ESMO 2023, les résultats actualisés à 3 ans ont été présentés et confirmaient le bénéfice de ce traitement à long terme avec une OS médiane de 21.3 mois versus 16.9 mois (16). Cependant, seuls les patients HLA-A02:01 sont éligibles à ce traitement, soit 50 % de la population environ. De manière intéressante, le taux de réponse objective par RECIST était nettement moins encourageant de l'ordre de 11 %. Il existe donc un

bénéfice au-delà de la réponse radiologique RECIST, score qui semble avoir ses limites dans l'évaluation de la réponse aux traitements par T-Cell engager. Le *Tumor Growth Rate* (TGR) peut être utilisé pour mieux évaluer le bénéfice de cette molécule (17).

Dans une étude de vie réelle menée en Allemagne et en Suisse, les auteurs montrent que la séquence immunothérapie en première ligne suivie de Tebentafusp semble avoir de meilleurs résultats en terme de survie (18).

Depuis 2022, le Tebentafusp a une AMM en première ligne du traitement du mélanome uvéal métastatique (en accès précoce encore aujourd'hui).

Plusieurs auteurs ont étudié l'intérêt des traitements locorégionaux chez les patients métastatiques au niveau hépatique. Dans l'essai de l'EORTC de 2013, les auteurs ont comparé l'injection intra-artérielle de Fotemustine en comparaison à une administration systémique. Les inclusions ont été arrêtées

précocement pour futilité, absence d'amélioration de l'OS (OS médiane de 14,6 vs 13,8). Les auteurs rapportaient cependant une amélioration de la PFS (HR 0.62; 95% CI 0.45-0.84) (19). Dans l'essai SCANDIUM, phase III randomisé en Suède, Olofsson Bagge et al. ont montré un bénéfice d'un traitement intra-artériel hépatique par Melphalan en première ligne en comparaison aux traitements de première ligne (chimiothérapie, immunothérapie ou autre traitement locorégional) avec une PFS médiane de 7,4 mois versus 3,3 mois et un ORR à 40 % versus 4,5 % (20). Des résultats similaires ont été démontrés par Hughes et al. dans un essai de phase III multicentrique avec 93 patients comparant la chimioembolisation par Melphalan contre traitement systémique aux choix du praticien (21).

Cependant, aucun patient n'était traité par Tebentafusp dans le bras contrôle (car non approuvé à l'époque).

Aucun de ces traitements ne sont des standards consensuels mais ce sont des options thérapeutiques valables à discuter lors d'une atteinte hépatique limitée.

Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours évaluant des traitements sys-

témique cytotoxique, des associations de thérapies ciblées ou de nouvelles méthodes de chimioembolisation (Clinical-trial.gov). Notamment, l'essai PLUME, évaluant l'association Pembrolizumab-Lenvatinib dans deux cohortes, prétra-

tées ou non par Tebentafusp (NCT05282901) et une phase III évaluant la combinaison entre un inhibiteur de PKC et le crizotinib après des résultats enthousiasmants en phase II (NCT05987332).

ADN tumoral circulant

Du fait des mutations clonales et des hotspot des gènes *GNAQ*, *GNA11*, *SF3B1*, *PLCB4* et *CYSLTR2*, l'UM est un modèle particulièrement intéressant pour la détection et le suivi de l'ADN tumoral circulant (ctDNA). Selon les centres, la détection peut se faire par un target next-generation sequencing (NGS) ou par droplet digital PCR (ddPCR). Plusieurs auteurs ont montré la corrélation entre la détection de ctDNA et la survie des patients métastatiques en cours de traitement.

Dans une étude prospective évaluant le ctDNA chez des patients en cours de résection de lésions hépatiques métastatiques d'UM, Mariani et al. ont montré que les patients avec ctDNA détectable en pré-opératoire avaient une moins bonne PFS et OS que les patients avec ctDNA indétectable. De même les patients avec un taux de ctDNA détectable en post-chirurgie avaient une moins bonne survie (22). Shoustari et al. ont également montré une corrélation forte entre la décroissance du ctDNA à 9 semaines de trai-

tement et la survie chez les patients traités par Tebentafusp. Chez les patients avec négativation du ctDNA, la survie globale à 1 an était de 100 %. Par ailleurs, chez les patients avec évaluation RECIST, 65 % des patients en progression avaient une décroissance du ctDNA, ce qui renforce l'hypothèse que l'évaluation RECIST ne semble pas corrélée à l'amélioration en terme de survie sous Tebentafusp (23). Ces résultats ont également été montrés sur une cohorte française de 72 patients (24).

Conclusion

Le mélanome uvéal est donc une tumeur rare, mais représente le cancer oculaire le plus fréquent dans les pays à population européenne. Son pronostic est sombre au stade métastatique avec une durée médiane de survie de 12 à 18 mois et des thérapeutiques très limitées. La prise en charge des mélanomes uvéaux repose sur le réseau d'expertise labellisé INCa : MELACHONAT, coordonné par l'Institut Curie qui traite plus de la moitié des patients français.

L'arrivée du Tebentafusp depuis 2022 a transformé le paysage thérapeutique, avec une survie globale médiane de 21.3 mois, mais uniquement chez les 50 % de patients présentant un HLA-A*02:01. La poursuite du traitement si bénéfique clinique malgré une progression RECIST semble majeure sous Tebentafusp et pourrait être guidée par le monitoring de l'ADN tumoral circulant au cours du suivi.

L'analyse génétique et génomique est particulièrement intéressante dans le mélanome uvéal. Deux mutations constitutionnelles ont été identifiées avec un intérêt pour le dépistage précoce dans les familles à risque. Par ailleurs, la présence d'une mutation MBD4 est un biomarqueur prédictif de réponse aux traitements par inhibiteurs de checkpoint. Les altérations génétiques somatiques mises en évidence ont permis une classification moléculaire des mélanomes uvéaux en fonction du pronostic. Cependant pour le moment, aucune thérapie ciblée n'a démontré de bénéfice en termes de réponse et de survie.

Références

- Masoomian B, Shields JA, Shields CL. Overview of BAP1 cancer predisposition syndrome and the relationship to uveal melanoma. *J Curr Ophthalmol*. 1 juin 2018;30(2):102-9.
- Derrien AC, Rodrigues M, Eeckhoutte A, Dayot S, Houy A, Mobuchon L, et al. Germline MBD4 Mutations and Predisposition to Uveal Melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 4 janv 2021;113(1):80-7.
- Villy MC, Le Ven A, Le Mentec M, Masliah-Planchon J, Houy A, Bièche I, et al. Familial uveal melanoma and other tumors in 25 families with monoallelic germline MBD4 variants. *J Natl Cancer Inst*. 5 avr 2024;116(4):580-7.
- Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, Fiévet A, Gardrat S, Barnhill RL, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun*. déc 2018;9(1):1866.
- Saint-Ghislain M, Derrien AC, Geoffrois L, Gastaud L, Lesimple T, Negrier S, et al. MBD4 deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2022;173:105-12.
- Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 14 août 2017;32(2):204-220.e15.
- Rodrigues M, de Koning L, Coupland SE, Jochemsen AG, Marais R, Stern MH, et al. So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. *Cancers*. juill 2019;11(7):1032.
- Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, Asselain B, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. juin 2014;98(6):769-74.
- Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 31 janv 2017;11:279-89.
- S K, J L, An S, J J, B M, Te O, et al. Adjuvant crizotinib in high-risk uveal melanoma following definitive therapy. *Front Oncol [Internet]*. 29 août 2022 [cité 31 mai 2024];12. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/36106113/>
- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primer*. 9 avr 2020;6(1):1-25.
- Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, Chapman PB, Frank S, Joshua AM, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2018;36(12):1232-9.
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 15 nov 2016;122(21):3344-53.
- Yamada K, Takeuchi M, Fukumoto T, Suzuki M, Kato A, Mizuki Y, et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic uveal melanoma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 3 avr 2024;14(1):7887.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 23 sept 2021;385(13):1196-206.
- Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 14 déc 2023;389(24):2256-66.
- Ramtohl T, Cohen A, Rodrigues M, Piperno-Neumann S, Cabel L, Cassoux N, et al. Tumour growth rate improves tumour assessment and first-line systemic treatment decision-making for immunotherapy in patients with liver metastatic uveal melanoma. *Br J Cancer*. juill 2022;127(2):258-67.
- Tomsitz D, Ruf T, Heppt M, Staeger R, Ramelyte E, Dummer R, et al. Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study. *Cancers*. 30 juin 2023;15(13):3430.
- Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2014;25(3):742-6.
- Olofsson Bagge R, Nelson A, Shafazand A, All-Eriksson C, Cahlin C, Elander N, et al. Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol*. 1 juin 2023;41(16):3042-50.
- Hughes MS, Zager J, Faries M, Richard Alexander H, Royal RE, Wood B, et al. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. avr 2016;23(4):1309-19.
- Mariani P, Bidard FC, Rampanou A, Houy A, Servois V, Ramtohl T, et al. Circulating tumor DNA as a Prognostic Factor in Patients with Resectable Hepatic Metastases of Uveal Melanoma. *Ann Surg*. :10.1097/SLA.0000000000005822.
- Shoushtari AN, Collins L, Espinosa E, Sethi H, Stanhope S, Abdullah S, et al. 1757O Early reduction in ctDNA, regardless of best RECIST response, is associated with overall survival (OS) on tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients. *Ann Oncol*. 1 sept 2021;32:S1210.
- Maily-Giacchetti L, Ramtohl T, Renault S, Saint-Ghislain M, Pracht M, Thery JC, et al. 1130P Tebentafusp (tebe) in an ongoing cohort of 72 French patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). *Ann Oncol*. 1 oct 2023;34:S678-9.

RECHERCHE

ENQUÊTE SUR LES MASTER 2 DES INTERNES EN ONCOLOGIE MÉDICALE

Consciente des difficultés que peut représenter la réalisation d'un master 2 au cours de l'internat d'oncologie médicale, l'AERIO a réalisé une enquête auprès de deux populations d'internes : des internes ayant déjà réalisé un

master 2 (N=30) et des internes n'en ayant pas encore réalisé (N=72), soit une population de 102 internes en oncologie médicale, dont deux tiers (65 %) étaient des femmes. Parmi les internes ayant déjà réalisé un

master 2, une majorité des répondants (60 %) rapportaient une précarisation de leur situation financière durant l'internat. L'accès au financement via l'année recherche était difficile pour les internes de la région Île-de-France.

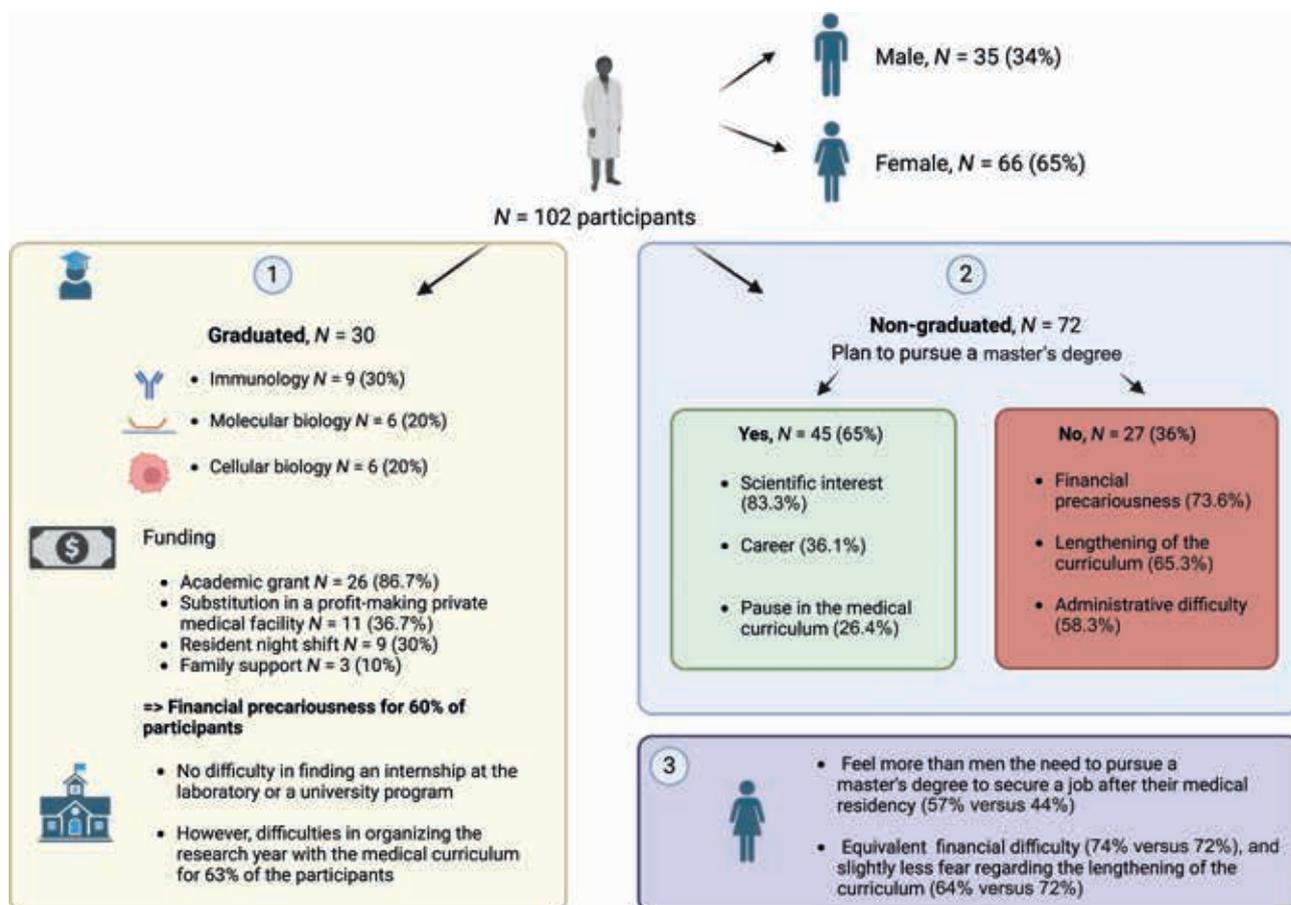


Figure : Principaux résultats de l'étude

Une majorité (63 %) rapportait également une difficulté à se libérer du stage clinique lors des premières semaines de début du master 2, lorsque celui-ci débutait en septembre ou octobre. Cela était plus marqué chez les internes réalisant leur internat en région.

Parmi les internes n'ayant pas réalisé de master 2, une majorité (65 %) était intéressée par en réaliser un, principalement pas in-

térêt scientifique (83 %). Les obstacles soulignés par les internes ne souhaitant pas réaliser de master étaient la précarisation financière (74 %), l'allongement de l'internat (65 %) et la lourdeur administrative (58 %).

Pour donner de la visibilité à ces problématiques rencontrées par les internes en oncologie médicale, les résultats de l'enquête ont été présentés lors du bureau du Collège des Enseignants de

Cancérologie, et publiés dans ESMO Open sous forme d'une réponse à un éditorial du groupe jeunes de l'ESMO (ESMO YOC) qui parlait des carrières de Cancérologues Chercheurs (1).

La SFJRO a également réalisé une enquête sur les master 2 auprès des internes en oncologie radiothérapie. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'ESTRO (2).

QrCode vers l'article



Références

1. Matte P, Rousseau A, Courtier B, Duval M, Laune Q, Duval J, Kfoury M, Delaye M. Perspectives of oncology residents on Master's Degree in Science (MSc) programs: a national descriptive study by the French Association of Residents in Oncology (AERIO). ESMO Open. 2024 Apr 25;9(5):103445.
2. Larnaudie A, Ghannam Y, Bourbonne V, Bayart E, Pouzoulet F, Quéro L, Giraud P, Ariez S, Camps-Maléa A, Richard C, Huguet F, Laprie A, Azria D, El-Houat Y. Master of Science during Radiation Oncology Residency, A French overview. ESTRO 2024, abstract 1888.

REVUE DES AMM

Coordonnée par Manuel Rodrigues de la SFC et Matthieu Delaye de l'AERIO, la revue des AMMs prend la forme de publications régulières dans le Bulletin du Cancer.

Rédigée par un duo interne et médecin sénior, son objectif est de permettre aux praticiens d'être tenus au courant quand un nouveau médicament d'oncologie so-

lide ou d'hématologie obtient une autorisation de mise sur le marché. Dans un format court, elle revient brièvement sur le contexte, sur les études ayant permis l'obtention de l'AMM et met en perspective le médicament.

Elle permet également aux internes de toute la France d'accéder à la publication dans un journal à impact factor, dans de

bonnes conditions d'encadrement.

Plusieurs de ces articles ont été publiés récemment (1-3) et d'autres vont l'être dans les prochaines semaines.

Il y a des possibilités pour des internes tous les mois, donc n'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez y participer !

Références

1. Duval J, Zaanan A. Tislelizumab en deuxième ligne de traitement du carcinome épidermoïde avancé de l'œsophage après échec des sels de platine. Bull Cancer. 2024 May 20:S0007-4551(24)00132-2. French.
2. Houdou L, Kiavué N. Elacestrant - cancer du sein localement avancé ou métastatique ER+/HER2-, présentant une mutation activatrice d'ESR1. Bull Cancer. 2024 May 13:S0007-4551(24)00130-9. French.
3. d'Abrigeon C, Neuzillet C. Pembrolizumab en association à une chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine en première ligne des cancers des voies biliaires avancés. Bull Cancer. 2024 Mar 28:S0007-4551(24)00111-5. French.

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

L'HISTOIRE DES RAYONS

Dates clés

En **1895** : Wilhelm Conrad Röntgen découvre les rayons X en Allemagne, révolutionnant les techniques médicales par la possibilité de visualiser l'intérieur du corps humain.

En **1896** : Victor Despeignes, à Lyon, utilise pour la première fois les rayons X pour traiter un cancer.

En **1897** : Antoine Béclère installe le premier appareil de radioscopie dans un hôpital à Paris.

En **1898** : Pierre et Marie Curie découvrent le radium en décembre.

En **1900** : Otto Walkhof et Friedrich Giesel en Allemagne observent les effets biologiques du radium sur la peau et les comparent à ceux des rayons X.

En **1901** :

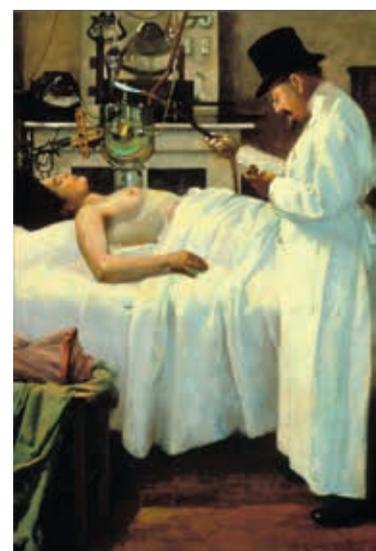
- ▷ Pierre Curie et Henri Becquerel publient sur l'action physiologique des rayons du radium.
- ▷ Henri Danlos, un dermatologue de l'hôpital Saint-Louis à Paris et connaissance de Pierre Curie, publie ses résultats sur le traitement du lupus par le radium.
- ▷ Développement de la radiothérapie profonde par Perthes, un médecin allemand.

L'art du rayonnement

Georges Chicotot

Il a fallu moins d'un an après la découverte des rayons X en 1895 pour que leur première application médicale thérapeutique apparaisse en juillet 1896. Les rayons X ont ouvert de nouvelles perspectives en **diagnostic**, permettant des analyses immédiates, sûres et précises.

Artiste et médecin, Georges Chicotot a utilisé ses compétences en **peinture** pour décrire les débuts de la radiologie. Il a cherché à représenter fidèlement les scènes médicales de son époque, notamment dans son rôle de chef du laboratoire de radiologie à l'hôpital Broca après 1908. Chicotot a appliqué une rigueur géométrique dans ses œuvres, en utilisant des axes verticaux et des plans successifs pour structurer ses tableaux. Il a illustré les séances de radiologie comme des événements impressionnants et novateurs, marqués par une atmosphère particulière due à l'émission de lumière et de sons par les appareils utilisés.



L'origine de la curiethérapie

En décembre 1898, Marie et Pierre Curie identifient le **radium**, un nouvel élément chimique. Suite à cette découverte, de nombreux expérimentateurs ont rapidement observé, et même testé sur eux-mêmes, les effets de ce nouvel élément sur la peau :

- ☒ **Henri Becquerel** qui a subi une brûlure accidentelle après avoir porté un sachet de poudre de radium dans la poche de son gilet.
- ☒ **Pierre Curie** qui a expérimenté les effets du radium en appliquant un sel de ra-

dium dans un sachet de gutta-perca sur son avant-bras gauche pendant une dizaine d'heures.

Le Dr Ernest Besnier, dermatologue français, est crédité de l'idée de traiter certaines maladies de la peau avec les rayons du radium. Les lésions traitées étaient par exemple : les cicatrices chéloïdes, les lupus tuberculeux, les verrues, durillons, cors, papillomes, eczéma, psoriasis... Et en parallèle, le radium commence à être proposé pour traiter des cancers cutanés.

Dans les années 1910, Marie Curie, à la tête de l'Institut du Radium, collabore avec le Dr Regaud de l'Institut Pasteur pour développer la **curiethérapie**. Cette méthode utilise de fines aiguilles de radium pour cibler localement les tumeurs cancéreuses.

Durant la guerre 14-18, le radium est utilisé pour le traitement des plaies de guerre fistuleuses, atones, torpides qui résistent aux méthodes thérapeutiques conventionnelles.

Anecdote

Radium Girls

Après la Seconde Guerre mondiale, la radiothérapie a connu une expansion significative avec le développement de deux méthodes principales : la **radiothérapie externe**, effectuée avec des tubes émettant des rayons X, et la **curiethérapie** qui utilise des sources radioactives et qui peut se faire de deux manières : la **plésiocuriethérapie**, où les sources radioactives sont placées au contact des lésions, et l'**endocuriethérapie**, qui implique l'implantation des sources directement dans les lésions.

Et c'est dans les années 20-30 que la plésiocuriethérapie au radium explose ! Avec des résultats indéniables... Mais les préoccupations de radioprotection n'étaient pas encore d'actualité...

En France, l'arrêté n°76-16 714 du 5 octobre 1976 a mis un terme à l'utilisation du radium. Mais la relève a été assurée avec



de nouveaux radio-éléments artificiels : Iridium 192, Césium 137, Au 198, Iode 125.

Les progrès significatifs en curiethérapie ont conduit à l'abandon de l'implantation directe de matériaux radioactifs au profit d'une technique où la source est chargée de manière indirecte par des substances radioactives. Initialement, la méthode d'irradiation continue a été supplantée par le « **Pulsed-dose rate** » (PDR),

une technique conçue pour imiter les avantages de l'irradiation continue tout en allégeant les contraintes pour le patient. Cette méthode consiste en quelques minutes d'irradiation par heure en utilisant une source scellée d'Iridium 192, garantissant presque une protection optimale pour les soignants. Par la suite, la méthode « **High-Dose Rate** » (HDR) a encore diminué le temps des séances à quelques minutes, offrant une plus grande

flexibilité dans la personnalisation des doses d'irradiation sur des zones ciblées. L'avènement de l'informatique a marqué un tournant avec le remplacement des calculs manuels par des logiciels de dosimétrie, aboutissant aux méthodes de dosimétrie modernes et avancées actuellement en usage.

Conclusion

Même en 2024, à l'ère de la radiothérapie stéréotaxique, du Cyberknife, de la Tomothérapie et des traitements par protons, la curiethérapie se distingue souvent comme la forme de radiothérapie conformationnelle la plus **efficace**. Elle offre un avantage significatif avec l'endocuriethérapie, car ses résultats ne sont pas affectés par les mouvements du patient ou les mouvements internes des organes.

Pour aller plus loin

Visite guidée du Musée Curie – 21 rue Tournefort 75005 Paris

Lucie HOUDOU
Interne oncologie-radiothérapie
Trésorière SEJRO (Société Française des Jeunes Radiothérapeutes Oncologues)



10 PROTÈGE-LIVRES

KIT PRÊT À L'EMPLOI

COUVRIR VOS LIVRES ET VOS CAHIERS DEVIENT
UN JEU D'ENFANTS AVEC MAESTRO !



IL ÉTAIT UNE FOIS...
CES DRÔLES D'OBJETS



POUR LE FINANCEMENT
DE NOS MISSIONS
HUMANITAIRES



FABRICATION
FRANÇAISE



CONDITIONNÉ PAR
DES TRAVAILLEURS
HANDICAPÉS



Retrouvez nos produits et de nombreuses idées cadeaux sur :
boutique.handicap-international.fr



ANNONCES
DE
RECRUTEMENT

**Oncologues,
rejoignez
les membres
de notre réseau**

Exercer chez Vidi

Un réseau de **65 groupes** d'imagerie médicale diagnostique et thérapeutique indépendants.

Un réseau détenu exclusivement par ses **1100 médecins**.

Un réseau pour défendre et promouvoir des valeurs, l'entraide et le partage d'expérience.

Le réseau Vidi s'engage !

3

promesses

Équilibre de vie

Accompagnement

Innovation

Flashez le QR Code



Retrouvez toutes les annonces sur aerio-oncologie.org et groupe-vidi.fr

vidi



LE GROUPE HOSPITALIER DU SUD DE L'OISE

RECHERCHE UN ONCOLOGUE MÉDICAL

Pour un poste à temps plein ou à temps partiel.

Rejoignez une équipe dynamique et dévouée, travaillant dans un environnement de pointe.

CE QUE NOUS OFFRONS

- Une prise en charge oncologique globale du patient avec un service d'hôpital de jour, une unité d'hospitalisation et un centre de consultation.
- Unité de recherche avec ARC.
- Plateau technique complet : imagerie Scanner, IRM, médecine Nucléaire avec TEP et scintigraphie.
- Présence d'un service de Réanimation.
- Centre de Radiothérapie sur place.



VOTRE MISSION

- Prendre en charge les patients en oncologie générale (hors oncologie thoracique, gérée par deux pneumo-oncologues).
- Collaborer avec une équipe pluridisciplinaire pour offrir les meilleurs soins possibles à nos patients.
- Participer au développement des protocoles de soins et à la recherche clinique.

PROFIL

- Diplôme en oncologie médicale.
- Expérience en oncologie générale souhaitée.
- Capacité à travailler en équipe et à communiquer efficacement.
- Sens du service et empathie envers les patients.

CE POSTE EST FAIT POUR VOUS SI

- Vous êtes passionné par l'oncologie et souhaitez évoluer dans un environnement stimulant et innovant.
- Vous recherchez un équilibre entre vie professionnelle et personnelle, avec une flexibilité sur le temps de travail.
- Possibilité de s'investir dans le domaine de l'onco-gériatrie en travaillant avec la présidente de la SoFOG, le Dr Elisabeth Carola, Chef du pôle Oncologique.

Rejoignez-nous et faites la différence dans la vie de nos patients !

Pour postuler :

Envoyez votre CV et lettre de motivation à elisabeth.carola@ghpso.fr



Le CHU de POITIERS RECRUTE

1 CHEF DE CLINIQUE H/F EN ONCOLOGIE MÉDICALE



Pour toutes informations

Pr Nicolas Isambert PU-PH, chef de service,
05 49 44 45 48 // nicolas.isambert@chu-poitiers.fr

Dr Camille Evrard MCU-PH :
05 49 44 42 79 // camille.evrard@chu-poitiers.fr

Vous souhaitez intégrer une équipe médicale dynamique et reconnue dans le domaine de l'oncologie médicale, pour le soin mais aussi l'enseignement et la recherche ?

Vous souhaitez pouvoir bénéficier du plateau technique, de l'expertise mais aussi de l'émulation d'un CHU. Vous avez envie de vous installer dans une ville à taille humaine, à 1h30 de Paris, 1h30 de la mer, régulièrement bien classée dans le classement des villes où il fait bon vivre.

Si vous répondez Oui à l'ensemble de ces propositions, ce poste pourrait (peut-être) vous intéresser.

Profil recherché : Chef de clinique en oncologie médicale

Date de prise de fonction souhaitée : 4 novembre 2024

Temps de travail : temps plein. L'activité comporte aussi la participation à la permanence des soins sous forme d'astreintes.

• Présentation du pôle régional de cancérologie et du poste

- Le PRC est un pôle dynamique composé de 13 médecins oncologues qui collaborent au quotidien avec des spécialistes d'organes (7 médecins répartis entre la gastroentérologie, la pneumologie et la dermatologie...) qui font partie intégrante de l'équipe et des médecins généralistes au nombre de 5. Cette équipe pluridisciplinaire est dynamique et bienveillante. Il a une activité d'environ 120 passages par jour en HDJ (oncologie et hématologie confondue). Il compte 32 lits d'hospitalisation complète, 11 lits d'HDS et 3 lits dédiés aux essais de phase précoce au sein du Département d'Innovation Thérapeutique et Transrationnelle en Oncologie et Hématologie (DIT-TOH). Le PRC prend en charge tous les types de tumeurs avec des plateaux techniques associés très attractifs : équipement de radiothérapie (Cyberknife et 4 accélérateurs), chirurgie carcinologique, endoscopie, radiologie interventionnelle, biologie moléculaire (RCP moléculaire bi mensuelle, techniques NGS et PCR digitale...)...

- Le poste proposé est un poste à temps plein, les détails de l'activité sont à discuter selon la formation et les centres d'intérêt du candidat.

- La fiche de poste comprend des consultations d'oncologie, de l'HDS/HDJ et /ou hospitalisation et également une participation pour l'encadrement des internes (cours, bibliographie...).



CENTRE HOSPITALIER ANGOULÊME



Angoulême, ville historique, est également une métropole industrielle et culturelle. Située à moins de 2 heures de Paris et 35 mn de Bordeaux en LGV, elle bénéficie d'un marché immobilier attractif alliant ville et campagne, à 1h15 de la côte atlantique. La Charente offre des opportunités de découvertes culturelles et de bien-être : un territoire dynamique et propice à la vie de famille !

- 1 160 lits et places MCO/SSR/ULSD et EHPAD.
- Le service d'oncologie du centre hospitalier d'Angoulême comprend un maximum de 18 lits d'hospitalisation complète, 12 lits d'hôpital de jour et 5 lits d'hôpital de semaine.
- Astreintes du service d'oncologie assurée conjointement par les praticiens du service et les praticiens du secteur public de radiothérapie.
- Télésurveillance à l'aide de la plateforme CUREETY assurée alternativement par 3 IDE de thérapies orales.
- Activité d'hôpital de jour de thérapies orales avec des temps pharmacien, diététicien, IDEC et oncologue

- RCP multi-organes (sauf la neurochirurgie et l'ORL qui sont assurées par le CHU de POITIERS).
- Accès à de nombreuses RCP de recours (CHU de Poitiers, Bordeaux et Institut Bergonié).
- Mise en place de la recherche clinique en projet (GETUG, GFPC).
- Une équipe de radiologues rompre aux biopsies per cutanées radio-guidées.
- De nombreux partenariats associatifs.

Le Centre Hospitalier d'Angoulême recrute ... venez rejoindre un hôpital innovant et durable !

NOUS RECHERCHONS

UN ONCOLOGUE MÉDICAL

Disponibilité du poste : Immédiate.

Statut : Statut Praticien hospitalier ou contractuel (conditions de rémunération attractives - Possibilité de motif 2 selon expérience), inscrit au Conseil de l'Ordre des médecins.

Docteur Augustin SALEMKOUR

Chef de service

✉ augustin.salemkour@ch-angouleme.fr
☎ 05 45 24 26 06

Stéphanie JONAS

Directrice des affaires médicales

✉ stephanie.jonas@ch-angouleme.fr
☎ 05 45 24 63 44

CONTACT



Pour accompagner son développement,

LE GROUPE ORION

Recherche

PLUSIEURS ONCOLOGUES MÉDICAUX

Sur nos différents sites

Le groupe Orion, spécialisé en oncologie médicale et radiothérapie, accueille chaque jour plus de 500 patients atteints de cancers de l'adulte en prodiguant des soins adaptés aux dernières avancées scientifiques.

Regroupant 21 oncologues et radiothérapeutes répartis sur six établissements de santé (Clinique Pasteur, Clinique du Pont-de-Chaume, Clinique des Cèdres, Clinique de l'Union, Clinique la Croix du Sud et Clinique Occitanie) et plus de 120 collaborateurs, notre groupe constitue le premier groupement privé d'Occitanie spécialisé en oncologie.

Notre projet de groupe repose sur une volonté d'offrir à nos patients une offre personnalisée de soins innovante et de qualité, favoriser les relations humaines, accroître le bien-être au travail et l'épanouissement professionnel. **En témoigne l'ouverture récente de notre nouveau centre montalbanais d'une superficie de 1200 m² avec des équipements de dernière génération !**

Vous partagez notre vision ? Alors, n'attendez plus et rejoignez-nous !

Intégrer le groupe Orion, c'est aussi bénéficier de conditions de travail attractives :

- Contrat salarié de 4 jours/semaine.
- 8 semaines de congés.
- 10 jours de formation.
- Primes dont 13^{ème} mois.
- Intéressement.
- Tickets restaurant.
- Mutuelle.
- Chèques CESU/Chèques vacances
- Exercice libéral possible.



<https://www.groupeorion.fr>

<https://www.linkedin.com/company/groupe-orion-oncologie>

☎ 05 67 20 74 00

✉ orionrh@clinique-pasteur.com

Oncopole
CLAUDIUS REGAUD



Nos valeurs : l'humanisme, l'innovation, la quête de l'excellence et la solidarité.

www.iuct-oncopole.fr

L'OCR CHERCHE pour un de ses services d'hospitalisation :

UN ASSISTANT SPÉCIALISTE DE CLCC

Situé à Toulouse, capitale de l'Occitanie, ville à l'ambiance conviviale et chaleureuse, l'Oncopole Claudius Regaud combine des installations cliniques de pointe pour le traitement du cancer avec une infrastructure de recherche de classe mondiale.

Depuis 2014, il partage le campus santé du futur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) avec des équipes du CHU de Toulouse et le Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT).

Le poste s'adresse à un assistant spécialiste en oncologie médicale, pour une durée de 1 an renouvelable

Le service d'hospitalisation d'affectation se compose de 20 lits d'hospitalisation complète exclusivement dédiés à la prise en charge des jeunes patients atteints de cancer (AJA) ainsi que des patients inclus dans un essai thérapeutique, en particulier les phases 1, incluant dans ce dernier cas les patients atteints d'hémopathies.



SI VOUS SOUHAITEZ EN SAVOIR PLUS, CONTACTEZ NOUS :

Dr Laurence Gladieff

Chef de département oncologie médicale
Gladieff.Laurence@iuct-oncopole.fr

Service RH :

gestionrh@iuct-oncopole.fr



LES HÔPITAUX DU BASSIN DE THAU

RECRUTE ONCOLOGUE

temps plein
temps partiel

POUR CANDIDATER
 Direction des Affaires médicales
 Tél. : 04 30 84 12 79
 secdrham@ch-bassindehau.fr

**PH temps partiel
PH temps plein
Praticien contractuel**



Les principales missions sont :

- Consultations d'annonce et de suivi.
- Consultations pour mise en place et suivi de thérapies orales.
- Bilans de diagnostic et d'évolution.
- Chimiothérapies en hôpital de jour.
- Participation et présentation des dossiers aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires territoriales.
- Avis spécialisés.
- Suivi des patients atteints des cancers hospitalisés en lien avec les praticiens des services de médecine.
- Collaboration avec l'Unité Mobile de Soins Palliatifs.
- Participation à la démarche d'amélioration continue de la qualité et de la gestion des risques.
- Contribution à la réalisation et à la mise en œuvre du projet médical.

Les activités cliniques de prises en charge des patients atteints des cancers se répartissent comme suit :

- Secteur consultations externes.
- Secteur hospitalisation de jour.

Missions médico-administratives :
 Rédaction des comptes rendus de consultation et d'hospitalisation de jour.

Autres activités :

- Missions d'enseignement et de recherche.
- Fonctions institutionnelles diverses : **Participation possible aux sous-commissions de la Commission Médicale d'Établissement (CME) :** COMEDIMS, CLAN, CLUD,

<https://ch-bassindehau.fr/>





Clinique Mathilde

Rouen

Clinique privée appartenant au groupe Vivalto Santé sur le secteur de Rouen

Pour compléter son équipe comprenant déjà 3 oncologues, 2 médecins de soins palliatifs, 1 ARC.

RECHERCHE

Un nouvel ONCOLOGUE

La clinique offre un plateau technique complet avec scanner, IRM, laboratoire, PUI. 24 lits d'hospitalisation gérés par 2 médecins spécialisés en soins palliatifs, 24 lits d'HDJ.

L'activité se compose pour le moment de cancérologie digestive, sénologique, gynécologique et urologique.

Installation libérale avec aides à l'installation.

N'hésitez pas à venir nous rencontrer.

Où à nous contacter :
 mcabourg@vivalto-sante.com
 rkokorian@vivalto-sante.com
 Contact : 06 65 41 82 69
<https://www.clinique-mathilde.fr/>





Centre Hospitalier de la Polynésie française

> la ora na, manava e maeva

recrute des oncologues

Le Pôle de cancérologie du CHPF est le centre de référence en oncologie sur la Polynésie française et il assure la prise en charge de l'ensemble des tumeurs solides de l'adulte. L'équipe travaille en lien étroit avec l'Institut Gustave Roussy par l'intermédiaire d'une visioconférence bimensuelle pour la prise en charge des tumeurs rares et des cas complexes.

- Assurer la prise en charge des patients en hospitalisation de jour d'Oncologie.
- Consultations d'annonces et de surveillance.
- Participation aux RCP.
- Supervision des chimiothérapies délocalisées dans les archipels (Îles-sous-le-vent, Marquises, Presqu'île).
- Consultations avancées sur les Hôpitaux d'Uturoa (Raiatea) et Louis Rollin (Nuku Hiva-Marquises).
- Participation à l'élaboration du projet de Pôle de Cancérologie.
- Mise en place de l'activité de recherche clinique.
- Participation à la RCP Pacifique Sud en Collaboration avec Nouméa et Gustave Roussy d'organe.
- Encadrement des internes, étudiants hospitaliers et assistants accueillis dans le service.

LE SERVICE EST COMPOSÉ

- D'un hôpital de jour avec 11 boxes et une activité quotidienne de 25 à 30 patients/jours, 5961 entrées et 2 619 consultations en 2021. Les médecins travaillent avec une infirmière coordinatrice, une infirmière programmatrice, trois secrétaires médicales, une secrétaire dédiée 3C, une oncopsiychologue et 7 IDE.
- Un service d'hospitalisation conventionnelle (ONH) de 12 lits + trois lits d'hospitalisation de semaine. Les Cancers digestifs et Thoraciques sont hospitalisés dans les services de spécialité concernés.
- Un service de Radiothérapie avec un scanner de centrage Phillips deux accélérateurs linéaires Clinac 21EX (Varian) (TPS Raysearch/Eclipse IMRT, VMAT, 4D, stéréotaxie intra et extra crânien, repositionnement surfacique CRad, Autobrest, un projecteur de source Curiothérapie HDR Bebig) avec projet de renouvellement des accélérateurs linéaires en 2024 avec 2 Truebeam. 800 patients traités par an.

CANDIDATURES À :
Service GPEEC
 Direction des ressources humaines,
 de la qualité de vie et du bien-être au travail
 Centre Hospitalier de la Polynésie française
 BP 1640 - 98713 Papeete, Tahiti
 Tél. : 40 48 62 30 - Email : rh.gpeec@cht.pf



L'équipe médicale est composée de trois oncologues médicaux + 1 ETP à pourvoir + 1 médecin vacataire 1j/semaine, trois Oncologues-Radiothérapeutes, deux Hématologues, une onco-généticienne, un onco-pneumologue et deux Omnipraticiens. Le service accueille un à trois internes par semestre. L'hôpital dispose d'une équipe mobile de soins palliatif (EMSP) constitué de deux médecins palliatologues, une IDE et une Psychologue.

FICHE DE POSTE

Médecin Oncologue

Service d'oncologie médicale

 Troyes



Candidature à adresser par mail :
au Directeur des Affaires Médicales : rosa-belle.malacrino@hcs-sante.fr
et au Président de la CME : vincent.lauby@hcs-sante.fr

Les missions

Nous recherchons des médecins pour notre service d'oncologie médicale, avec affectation principale au CH de Troyes.

- Dans le cadre d'une équipe territoriale de cancérologie, offrant un temps partagé entre l'hôpital et la clinique, permettant un **exercice mixte libéral et salarié, avec montage individualisé**
- **Rémunération très attractive**, proposition sur demande
- Prise en charge du **logement** pendant un an

Le service d'oncologie médicale du CH de Troyes est composé de :

- 12 lits d'hospitalisation
- 17 places d'hôpital de jour et consultations externes

Le service d'oncologie fait partie du pôle de cancérologie, composé des services : hémato-oncologie, pneumologie et oncologie thoracique, soins palliatifs, génétique, SSR oncohématologie, médecine nucléaire,

L'hôpital de jour, commun au pôle de cancérologie, propose la totalité des protocoles de thérapies ciblées et d'immunothérapie.

Les praticiens ont accès à une bibliographie et aux applications des derniers protocoles, en lien avec les centres de référence du territoire.

L'équipe

Le médecin recruté assurera ses missions au sein d'un pôle dynamique, et bénéficiera d'un appui :

- Des IPA, IDE de parcours patient, ARC
- D'un pharmacien clinique
- De l'ensemble des RCP sur site et accès aux RCP de recours
- D'une unité de soins palliatifs, avec équipe mobile

Les atouts

Le CH de Troyes dispose d'une filière cancérologie globale, y compris chirurgicale, avec :

- Service de radiothérapie avec scanner 4D sur site et projet de stéréotaxie extra crânienne en routine dès 2025
- Plateau technique d'imagerie et de médecine nucléaire incluant un TEP scan
- Laboratoire sur site dont service anatomo-cyto-pathologie
- Ouverture d'une salle hybride
- Unité de recherche clinique avec ARC dédiée pour les secteurs de cancérologie
- Unité de radio-oncologie et de radiologie interventionnelle
- Services d'urgences et de réanimation
- Chirurgie de pointe comprenant l'usage du Da Vinci

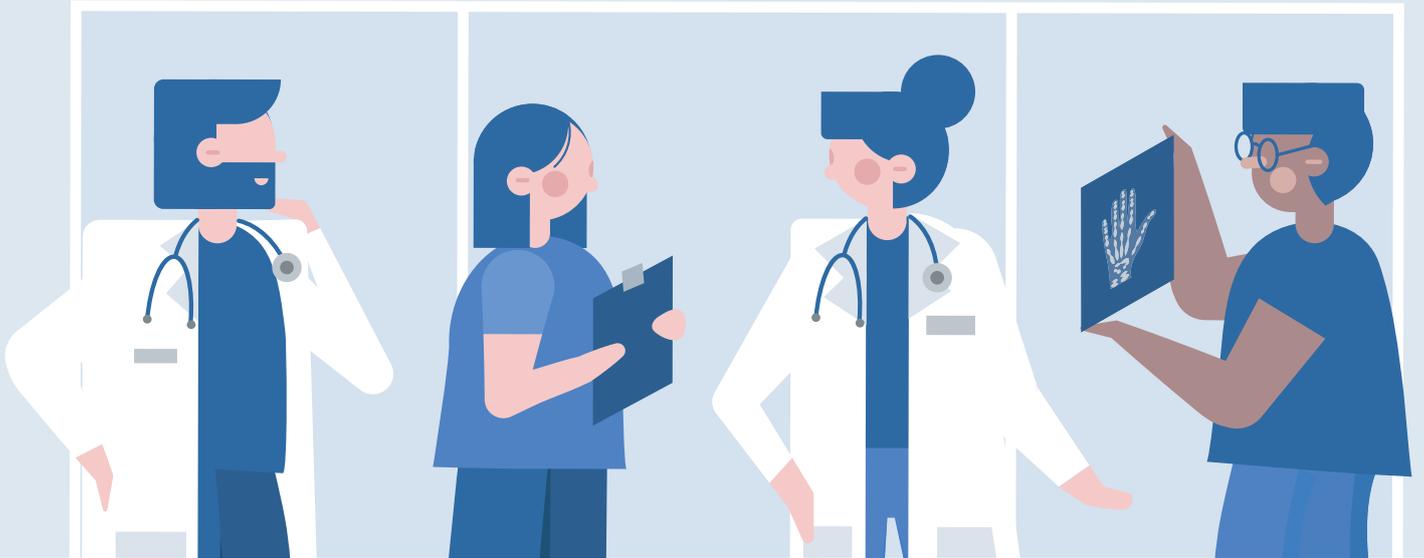
Qui sommes-nous ?



Vivre à Troyes

Située à 1h30 de Paris, Troyes est une ville agréable et chaleureuse pour vivre en solo ou en famille. Outre le centre-ville historique et ses fameuses maisons à pans de bois, ses commerces, ses nombreux restaurants et autres lieux festifs, la ville regorge de bons plans : vélos à assistance électrique en libre-service, magasins d'usine, musées historiques et d'art moderne, médiathèques, cinémas, théâtres, nombreux équipements sportifs... Et dans un rayon d'une dizaine de km : voies vertes menant aux lacs du parc régional de la forêt d'Orient et petits producteurs de Champagne de l'Aube - les meilleurs ! Alors, on trinque bientôt à votre arrivée ?





Médecins - Soignants - Personnels de Santé

1^{er} Réseau Social
de la santé



Retrouvez en ligne des
milliers d'offres d'emploi



Une rubrique Actualité
qui rayonne sur
les réseaux sociaux

1^{ère} Régie Média
indépendante
de la santé



250 000 exemplaires de
revues professionnelles
diffusés auprès des
acteurs de la santé



Rendez-vous sur

www.reseauprosante.fr



Inscription gratuite

☎ 01 53 09 90 05

✉ contact@reseauprosante.fr