

Cas rares et situations exceptionnelles en oncologie

GSO - 10 décembre 2016

S. Meyer

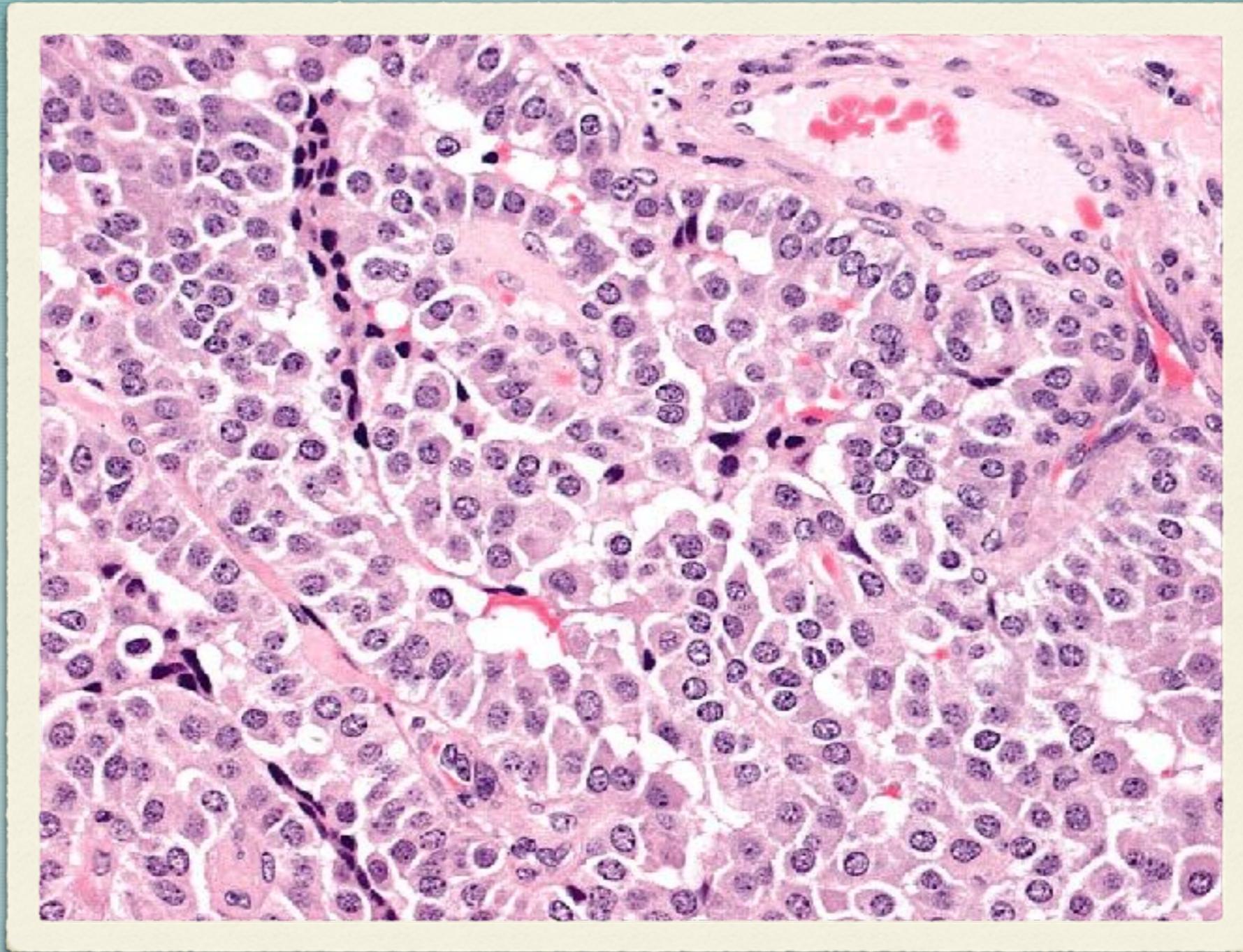
DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

the author has no financial or other interest that is relevant to the subject matter

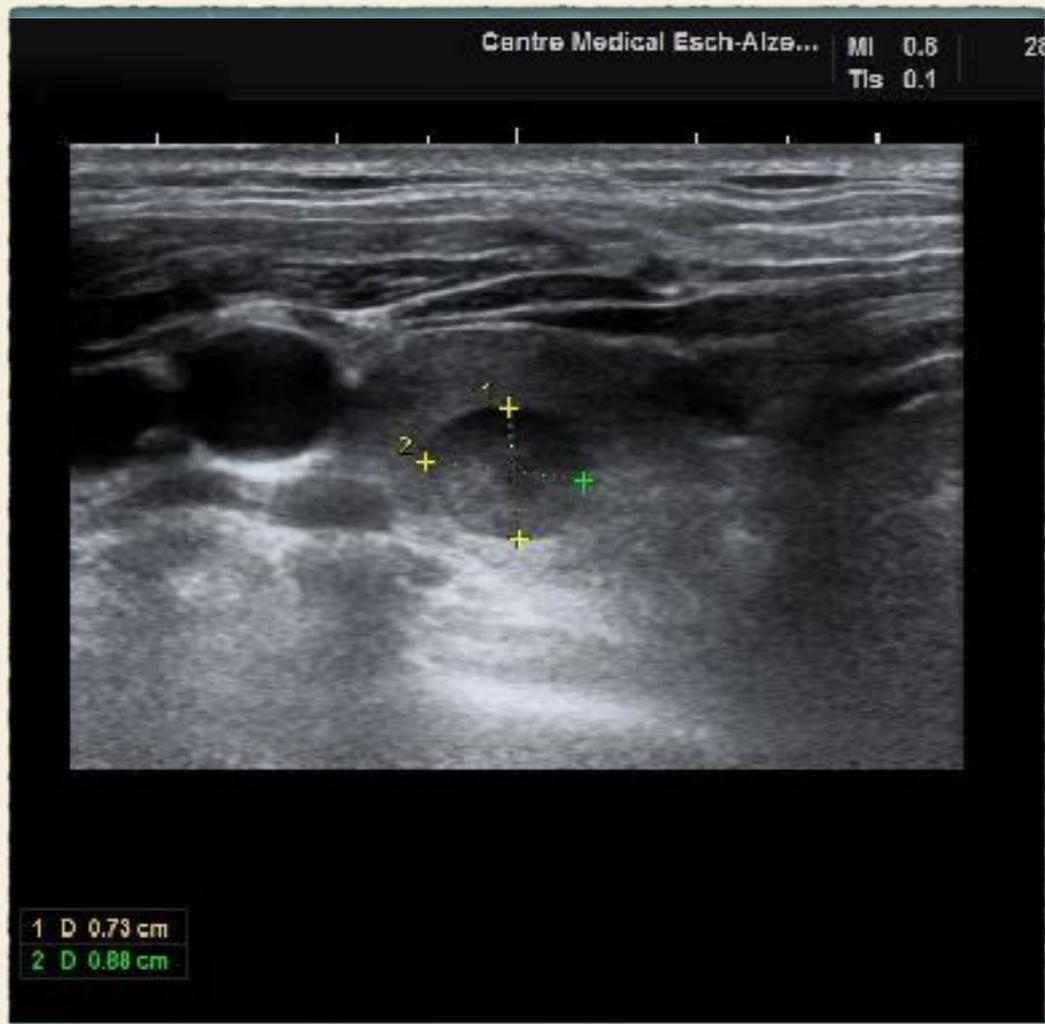
Maladies rares

- ❖ affections chroniques dont la prévalence est inférieure à 1/2500 cas pour une population considérée
- ❖ GDL (576.249): 230 cas
- ❖ B (11.250.585): 4.500 cas
- ❖ F (67.425.000): 26.970 cas





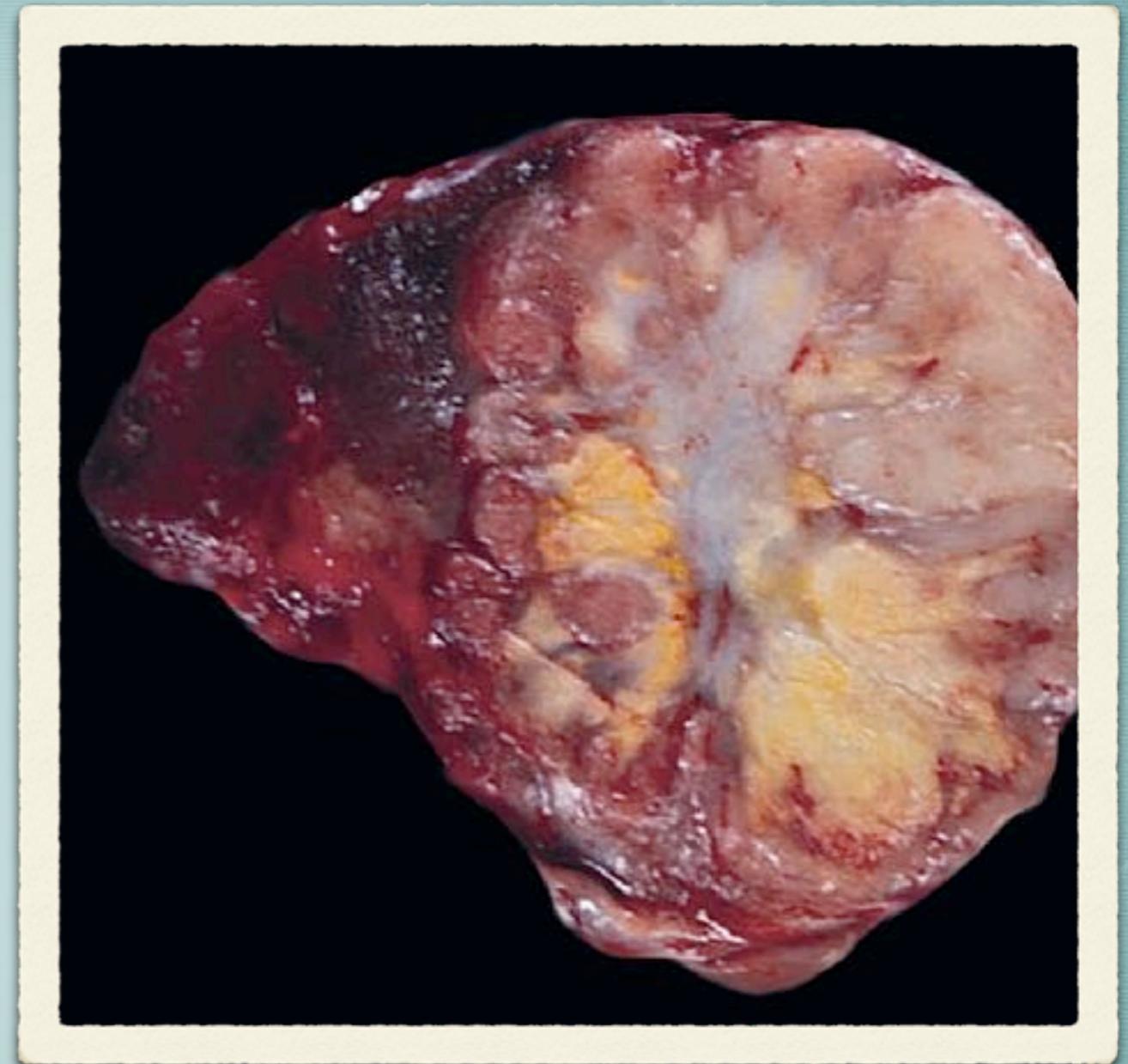
Cancer médullaire de la thyroïde



*échographie thyroïde:
lobe droit, image intra-parenchymateuse
charnue bien délimitée de 7,3 mm x 8,8 mm*

- ◆ ♂ 71 ans, découverte d'un nodule charnu au Ct thorax lors d'une pneumonie
- ◆ instituteur pensionné, peintre - 2 enfants et 4 petit - enfants
- ◆ bilan thyroïdien sp; calcitonine 85 ng/L; CEA n, PTH x2,5 n; Ca, P, normaux
- ◆ catécholamines urinaires normales
- ◆ mutation RET en attente - pas d'atteinte familiale connue à ce jour
- ◆ cT1No et nodule para-thyroïdien supérieur droit

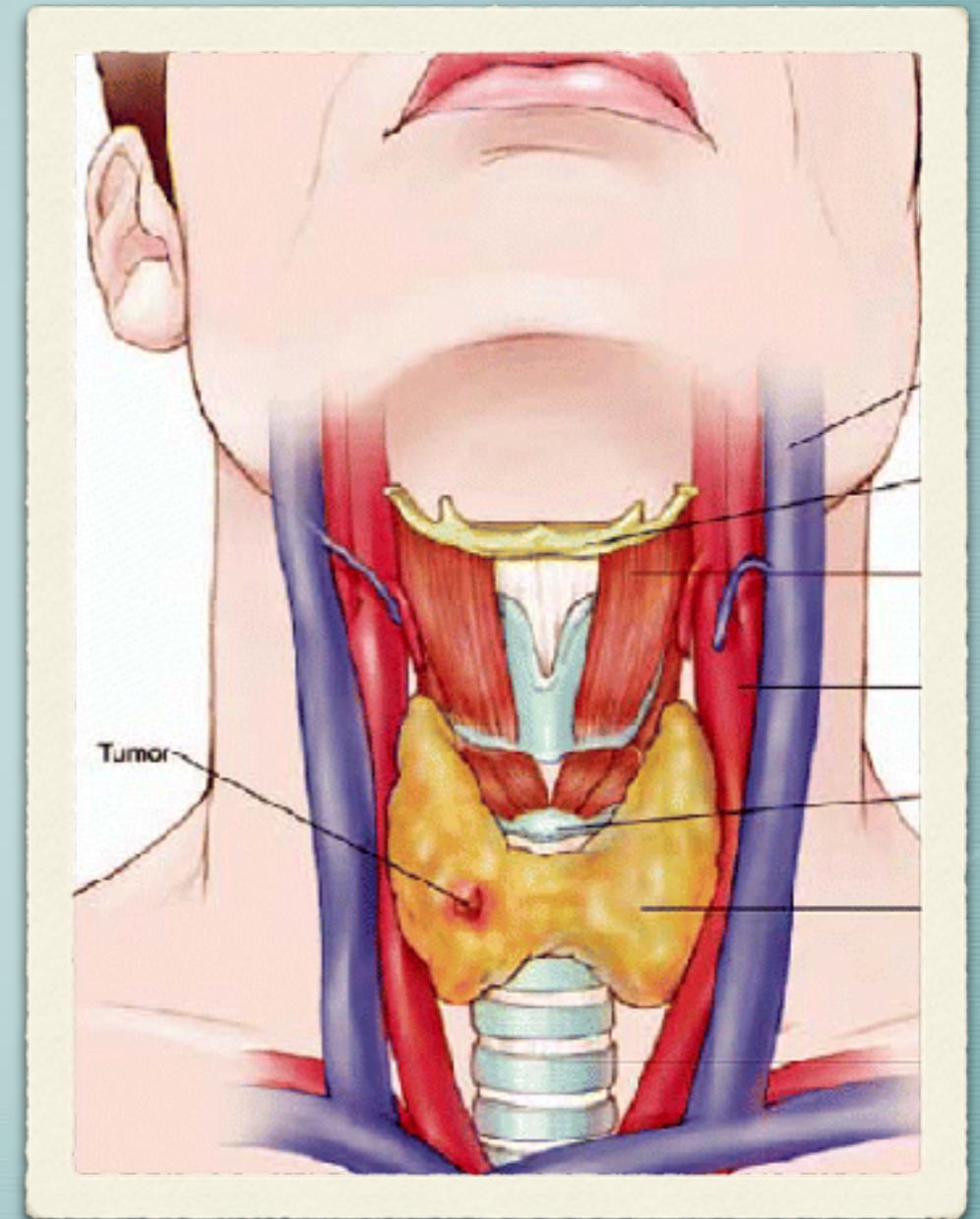
- ◆ thyroïdectomie totale et curage bilatéral confirmation ca médullaire
 - * pT1aN1b (4/7) micro-métastases, G2
 - * adénome parathyroïdien bénin
- ◆ normalisation de la PTH et calcitonine à 12 $\eta\text{g/L}$ à 6 mois, non évolutive
- ◆ échos répétitives normales



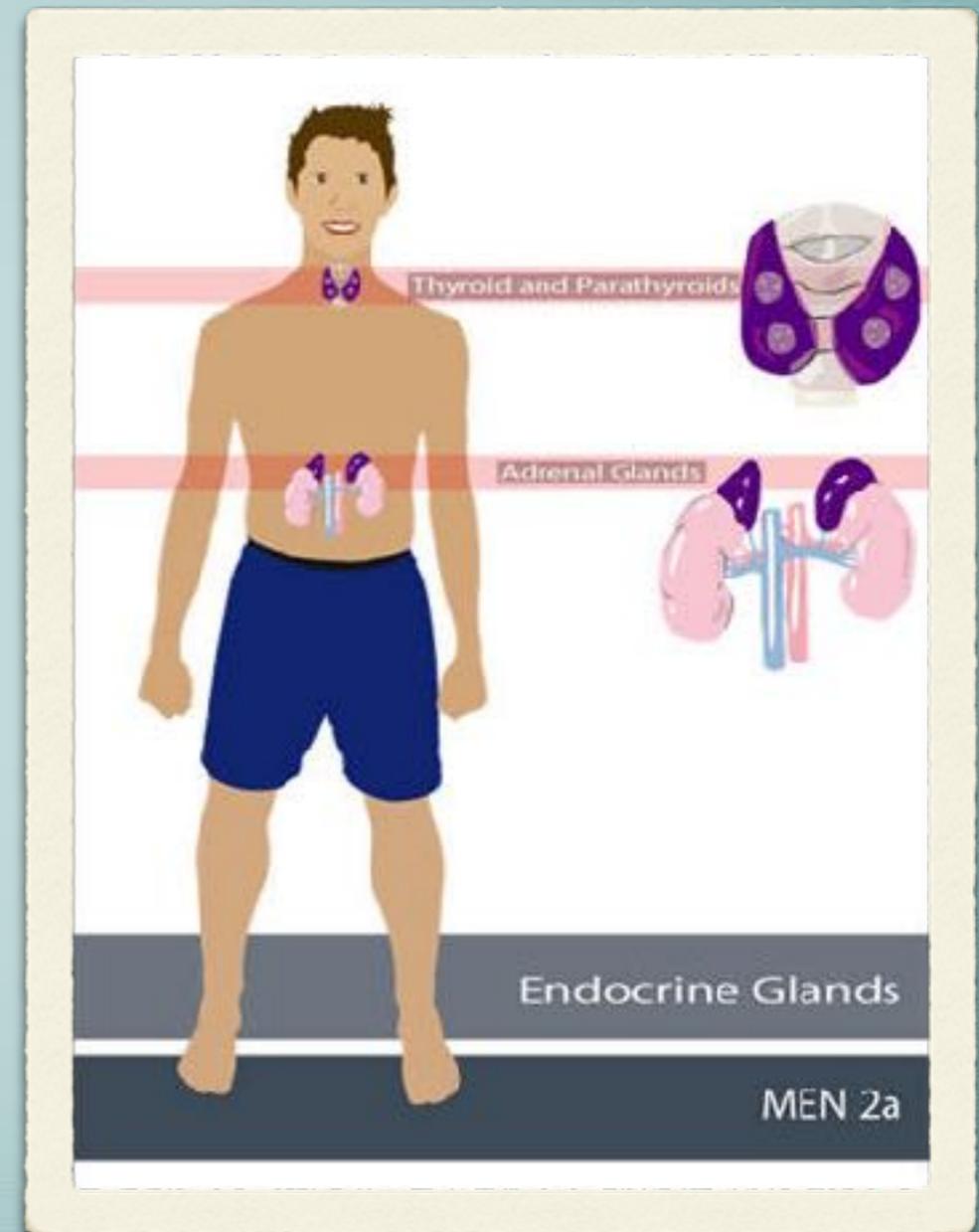
pièce de thyroïdectomie présentant le nodule tumoral en jaunâtre

Epidémiologie

- ◆ tumeur rare
 - * incidence annuelle de 0.9 / 100.000 pour une prévalence de 1 / 14.300
 - * représente env. 4% des cancers thyroïdiens
- ◆ développée à partir des cellules C pour calcitonine
 - * n'interfère pas avec le métabolisme de l'iode
 - * souvent de croissance lente
- ◆ clinique fruste découverte fortuite
 - * masse, gêne, diarrhées, CEA ...

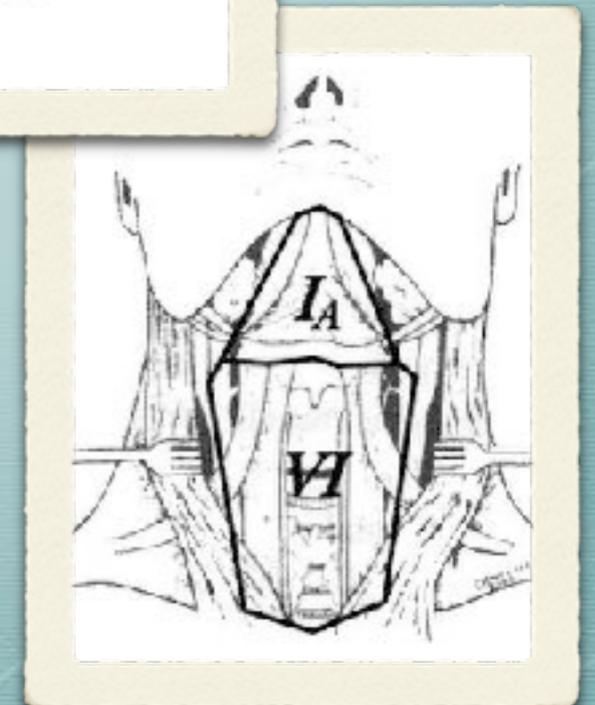
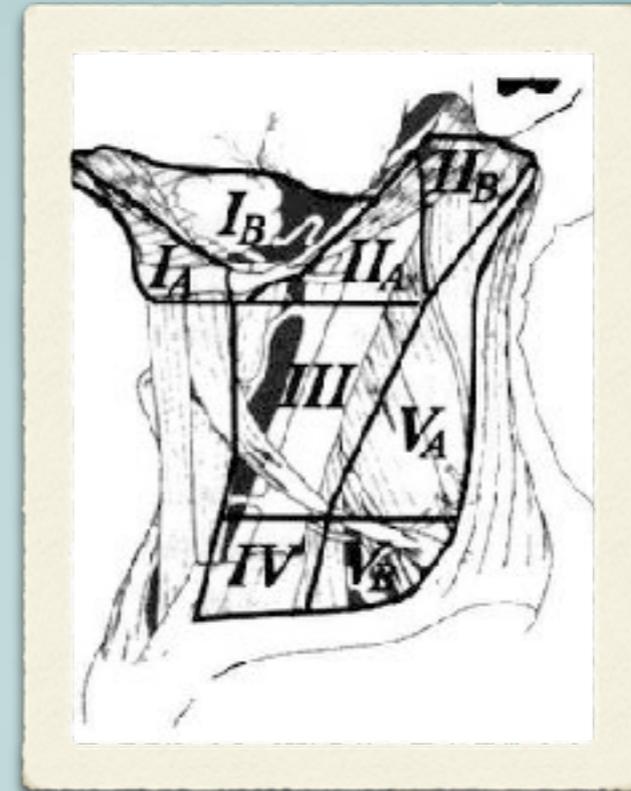


- ◆ héréditaire dans 25% des cas, sporadiques 75%
 - * lié à une mutation du gène RET localisé sur le chromosome 10 (REarranged during Transfection)
 - * sur-expression d'un récepteur tyrosine kinase qui intervient dans la croissance cellulaire
- ◆ MEN type 2a (multiple endocrine neoplasia)
 - * hyper-parathyroïdie primaire
 - * phéochromocytome
 - * ca médullaire de la thyroïde
- ◆ marqueurs biologiques:
 - * calcitonine, CEA
- ◆ survie globale à 5 ans > 80%



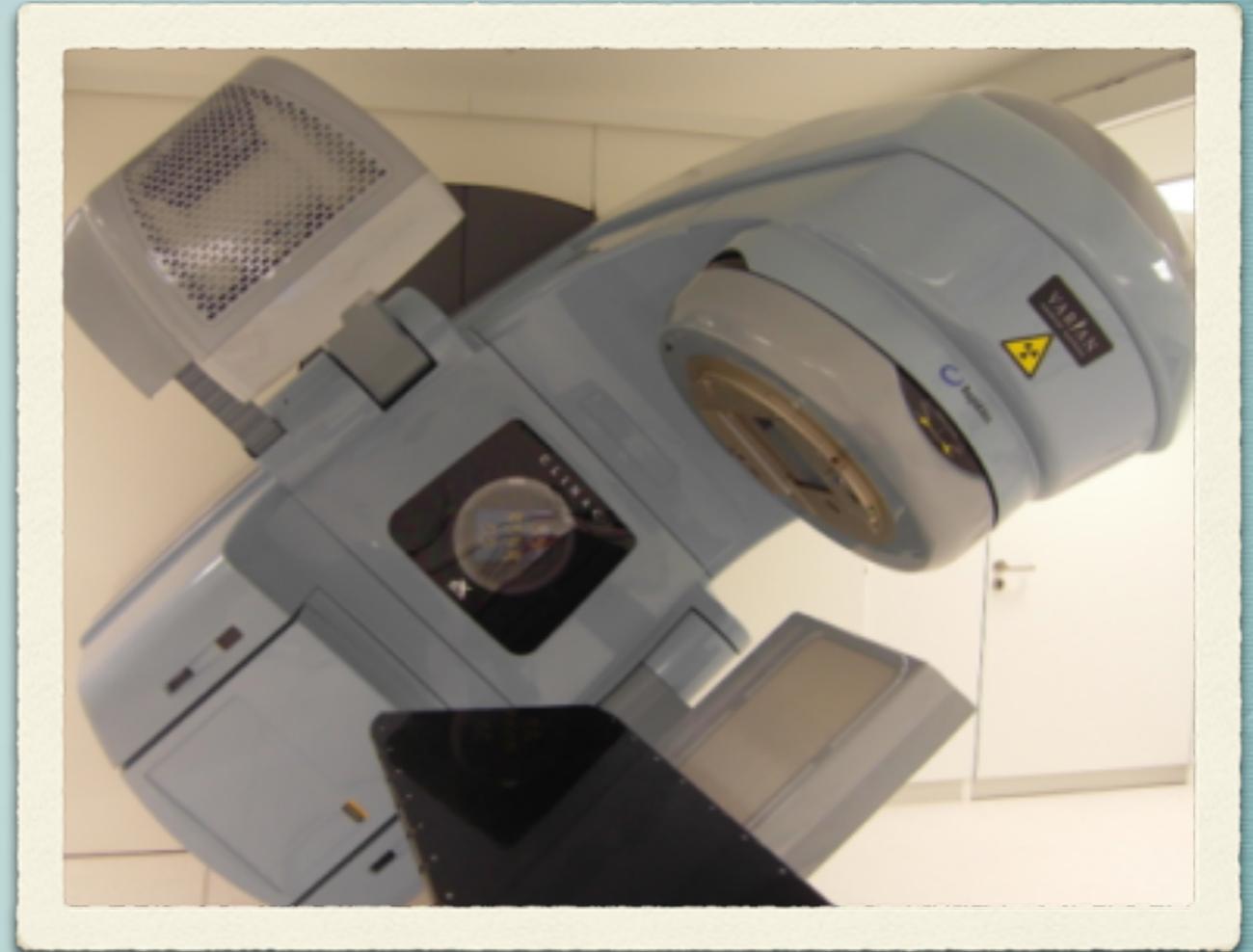
Approche thérapeutique

- ◆ thyroïdectomie totale et dissection minutieuse
 - * curage ganglionnaire bilatéral
 - * le succès dépend essentiellement de la qualité de la chirurgie initiale
- ◆ substitution hormonale immédiate
 - * vers une euthyroïdie
 - * pas de dose suppressive

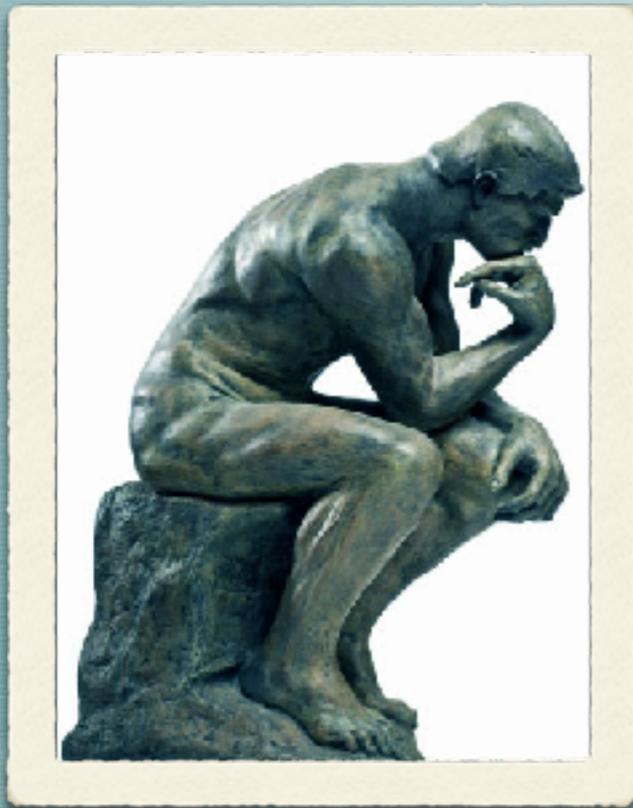
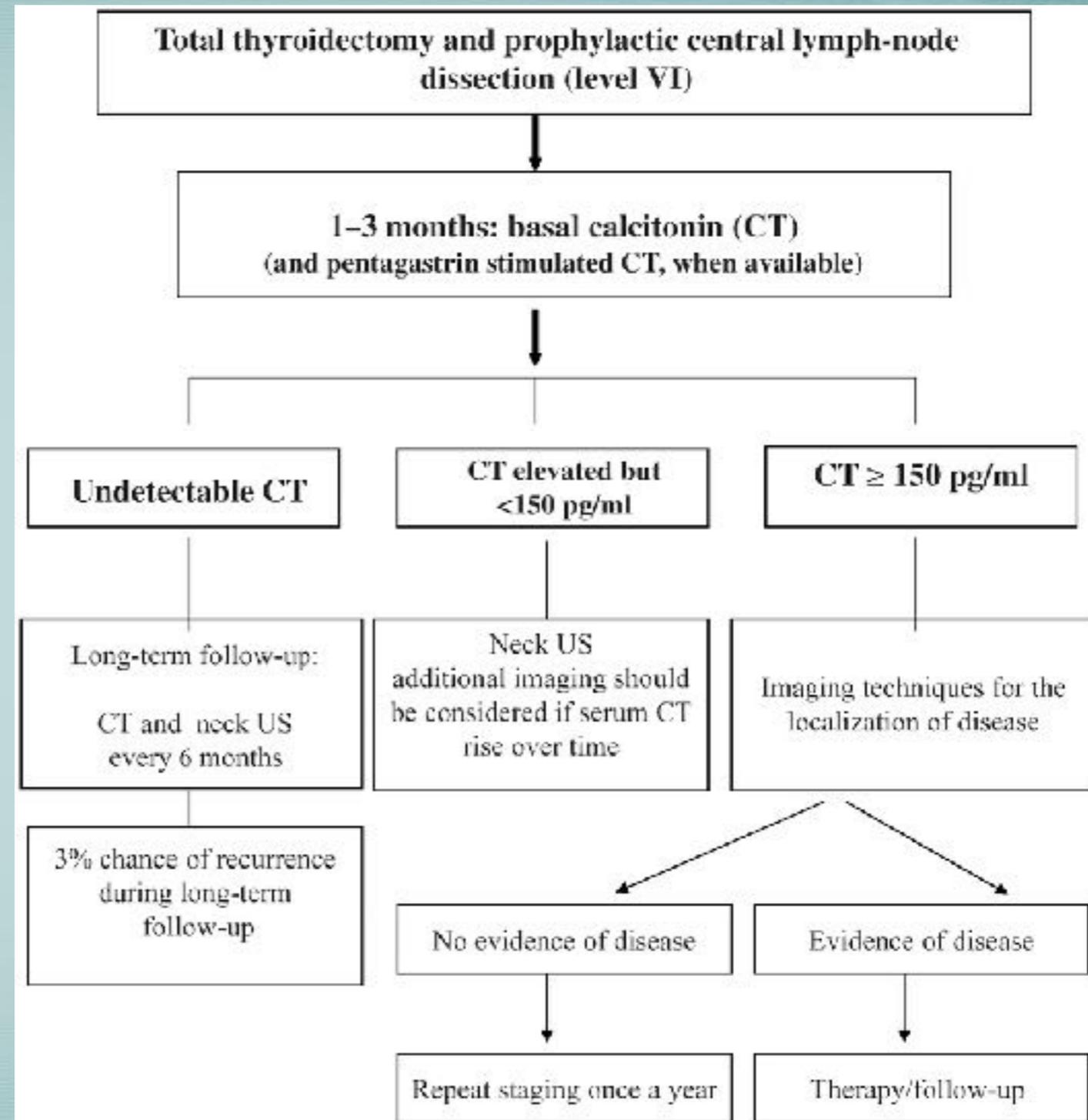


Radiothérapie

- * certains centres préconisent une RxT externe post chirurgie pour les patients à haut risque
- * le traitement au radio iode I^{*131} n'a pas de place



Suivi de la calcitonine en post-op et algorithme décisionnel



- ◆ en cas de récurrence / progression après chirurgie primaire
 - * rechercher le(s) foyer(s)
 - * proposer une chirurgie des métastases
 - * ganglions cervicaux
 - * métastases médiastinales ou pulmonaires
 - * ...
- ◆ chirurgie curative de deuxième intention

Cancers médullaires de la thyroïde métastatiques

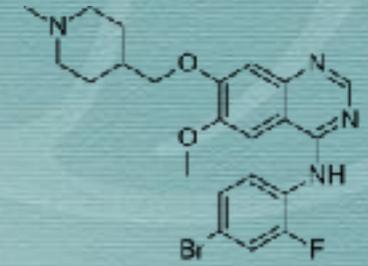
agent	n	RO	auteur
Adr my ne			
Ci pl ti e			
5-FU + DTIC			
5-FU + DTIC	STZ		
ADM + STZ/	-FU		

⑥ Penser à la chimioembolisation en cas de métastases hépatiques

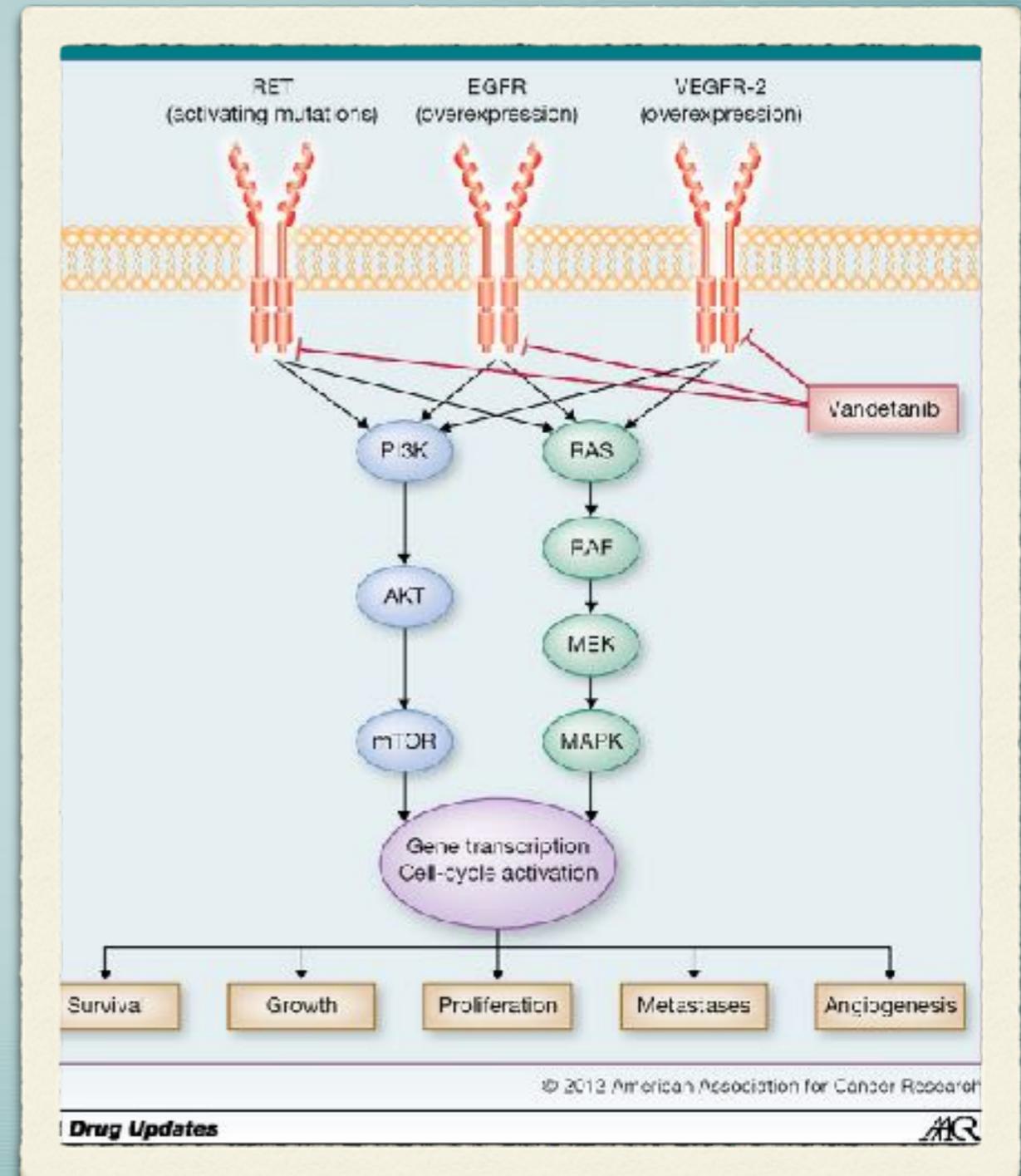
traitements ciblées
par les Tyrosine Kinsase Inhibitors
(TKI)



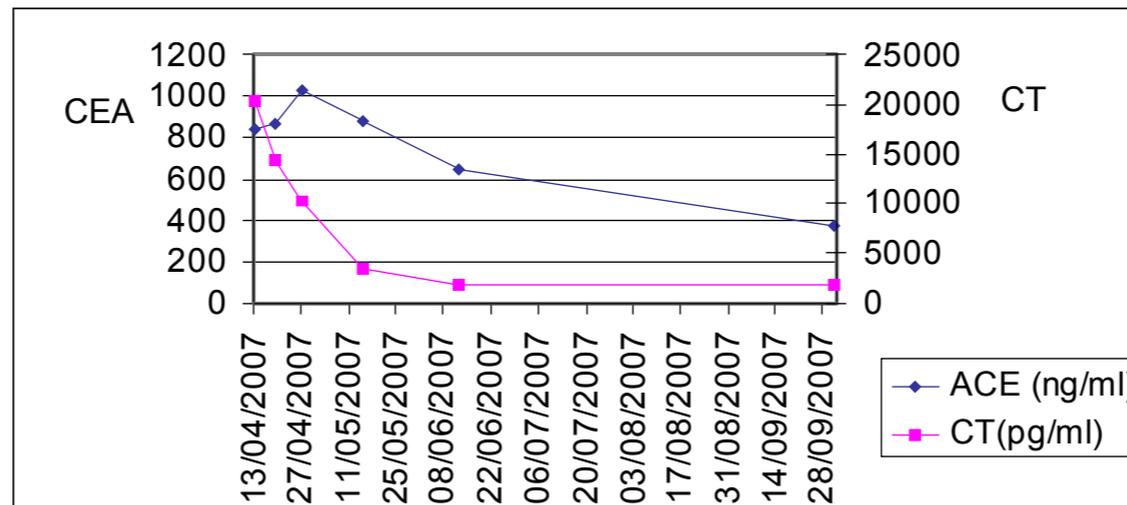
Vandetanib (Calpresa®)

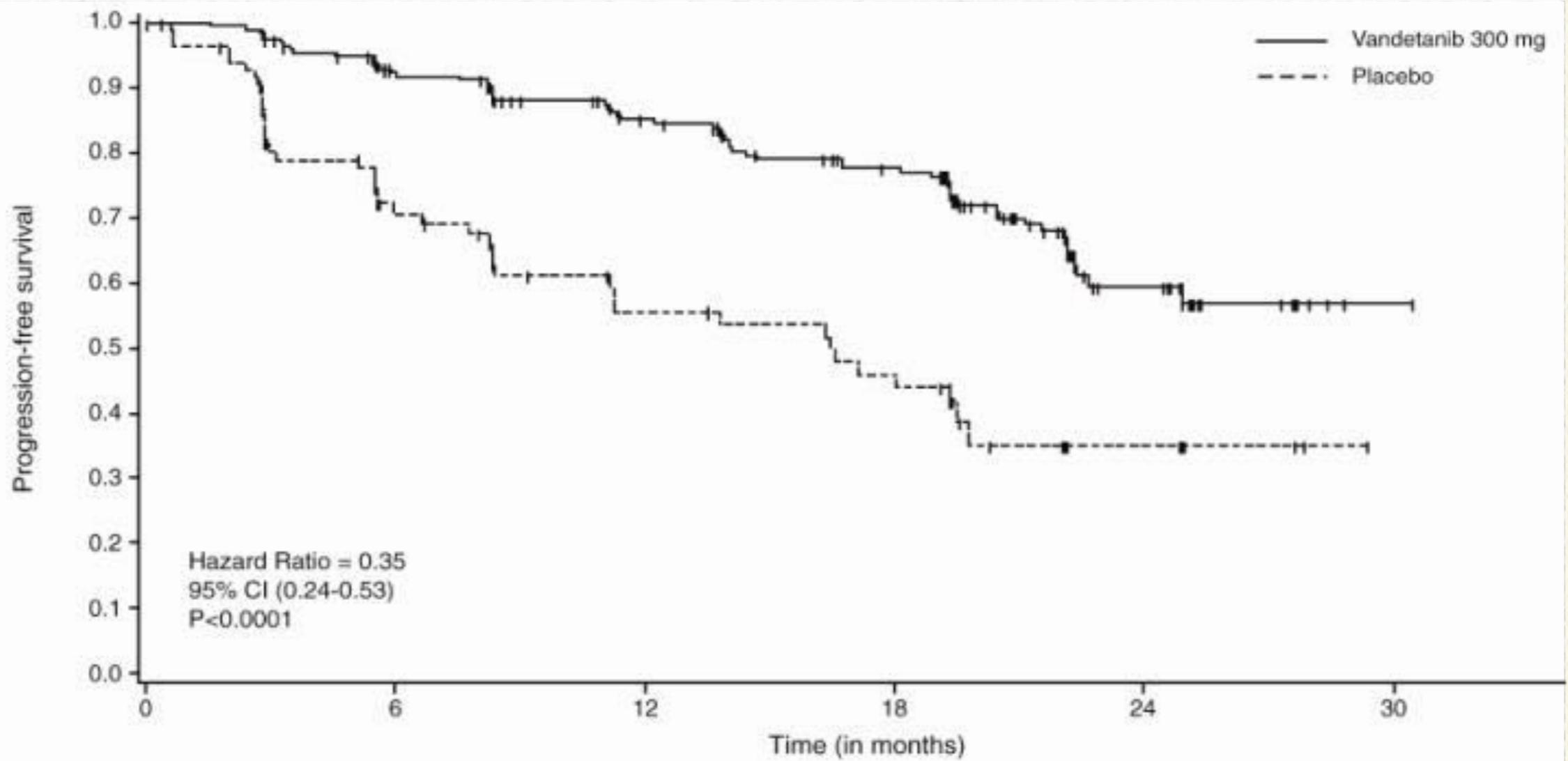


- * TKI à actions multiples
 - * anti VEGFR-2
 - * anti EGFR
 - * anti RET
- * approuvé en 2012 dans le traitement du MTC progressif et non opérable
- * posologie orale de 300 mg/j
- * prix mensuel: 4.845€
- * effets II:
 - * d+ abdominales, prolongation QT, diarrhées, éruptions, HTA ...



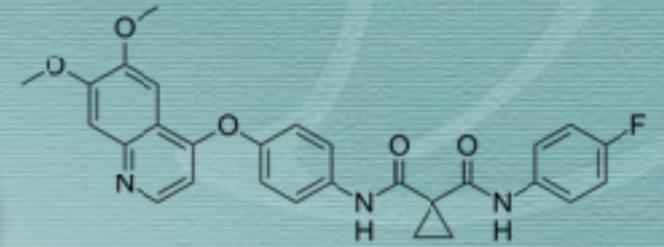
MTC: VANDETANIB phase II (2007)



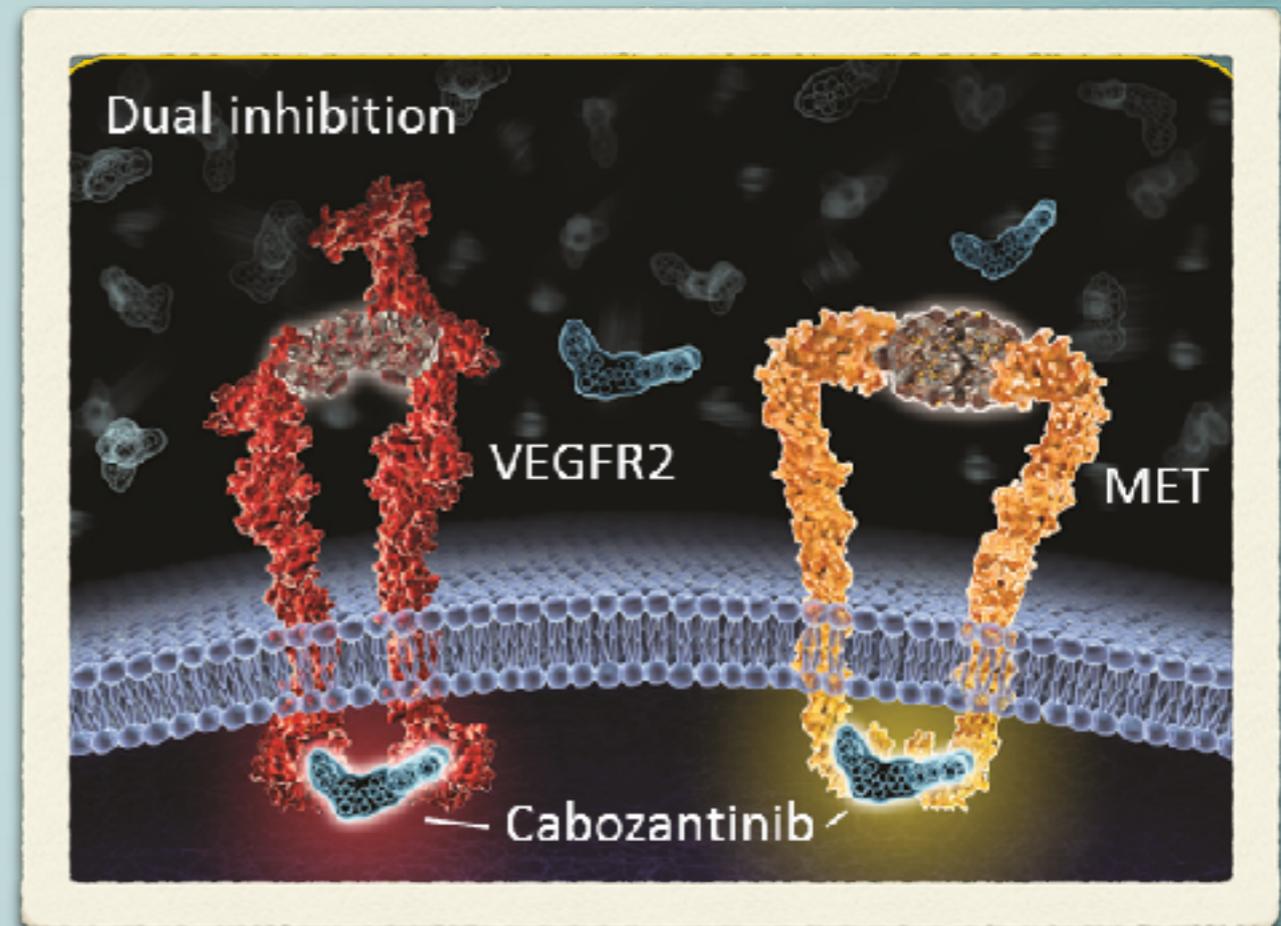


n at months	0	6	12	18	24	30
Vandetanib 300 mg	231	173	145	118	33	1
Placebo	100	47	30	24	6	0

Cabozantinib (Cometriq®)

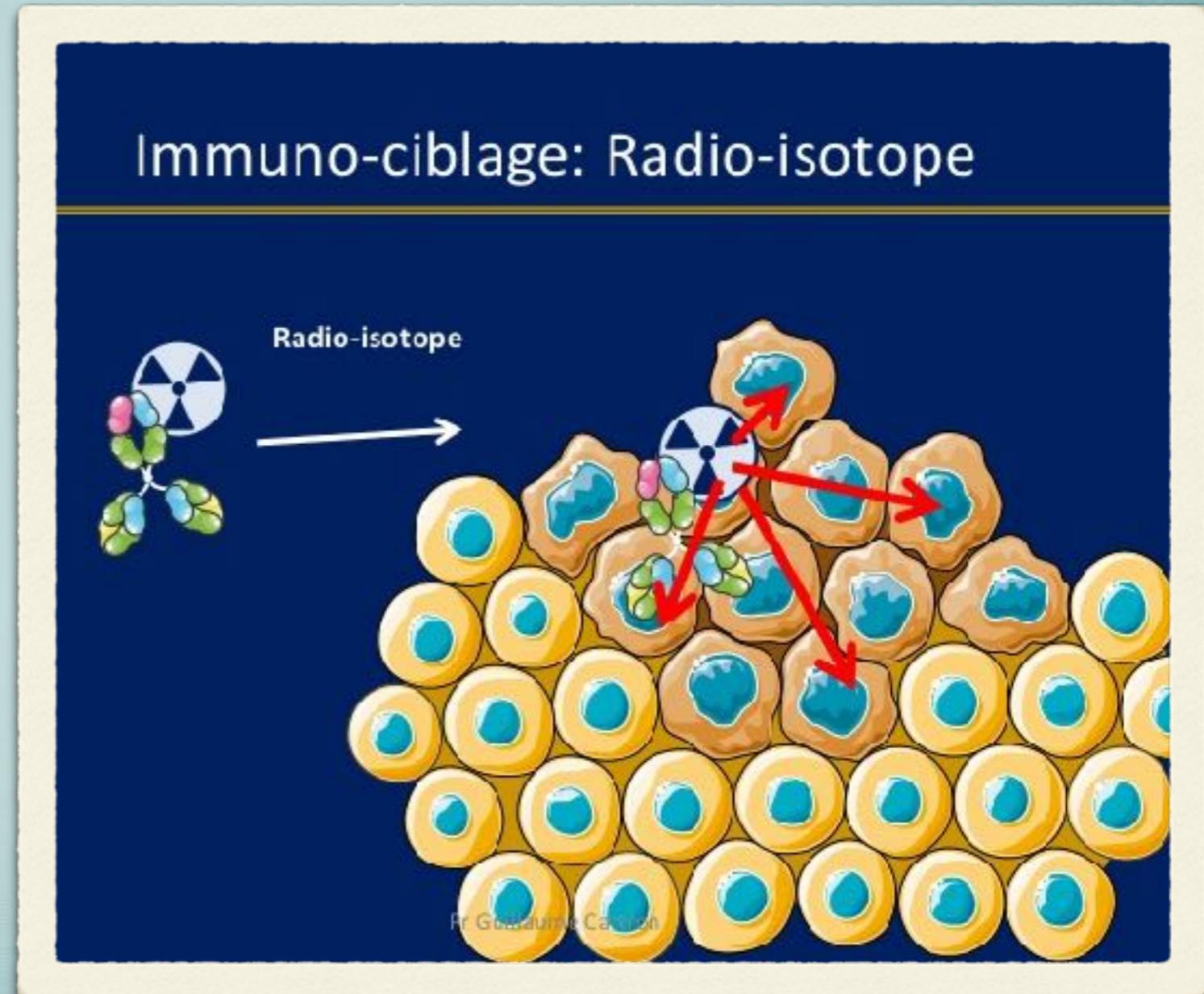


- * TKI à double action
 - * anti-cMET
 - * anti-VEGFR-2
- * approuvé dans le ca rénal post échec d'un traitement anti-angiogénèse et en MTC métastatique et non opérable
- * posologie orale de 140 mg/jour, pas AMM en Europe
- * prix mensuel: 3.960 \$
- * en essai dans une grande variété de cancers



Radio-immunothérapie

- * techniques non-validées qui restent en phases II/III
- * Ac anti-CEA / I^{*131}
- * octréotide / Y^{*90}



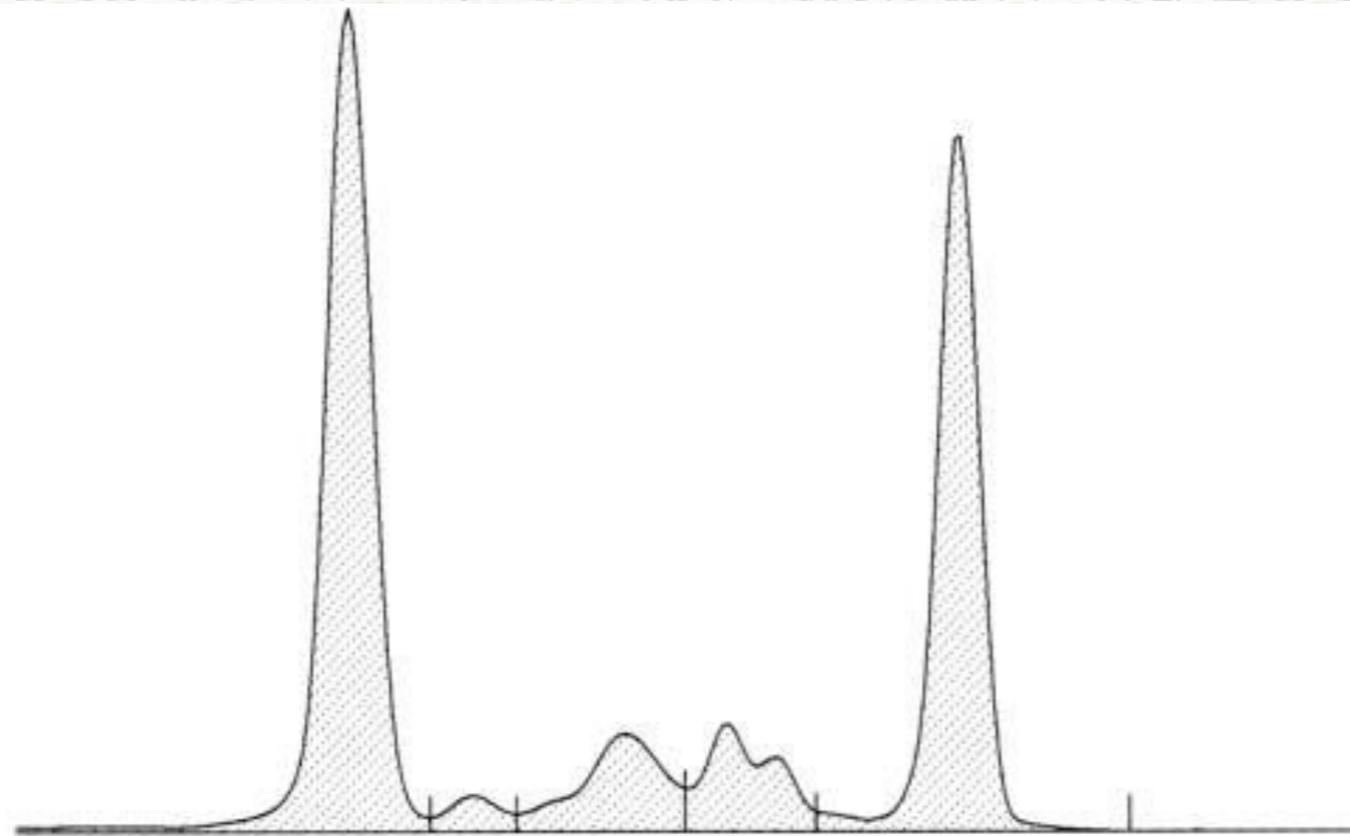
Dépistage génétique

- ◆ De principe toute MCT devrait bénéficier d'un conseil génétique
 - * de plus si HPT primaire
 - * ?? mutation du gène RET
- ◆ investigation familiale
 - * fratrie âgée - surveillance
 - * descendance - thyroïdectomie préventive





Pérou - salines de Maras



FRACTION	%	G/L	NORMALES EN G/L
ALBUMINE	46.1	35.0	32.0 - 50.0
ALPHA 1	2.2	1.7	1.0 - 4.0
ALPHA 2	9.1	7.0	5.0 - 11.0
BETA	8.3	6.3	6.0 - 13.0
GAMMA	34.3	26.1+	7.0 - 15.0

Macroglobuliémie de Waldenström

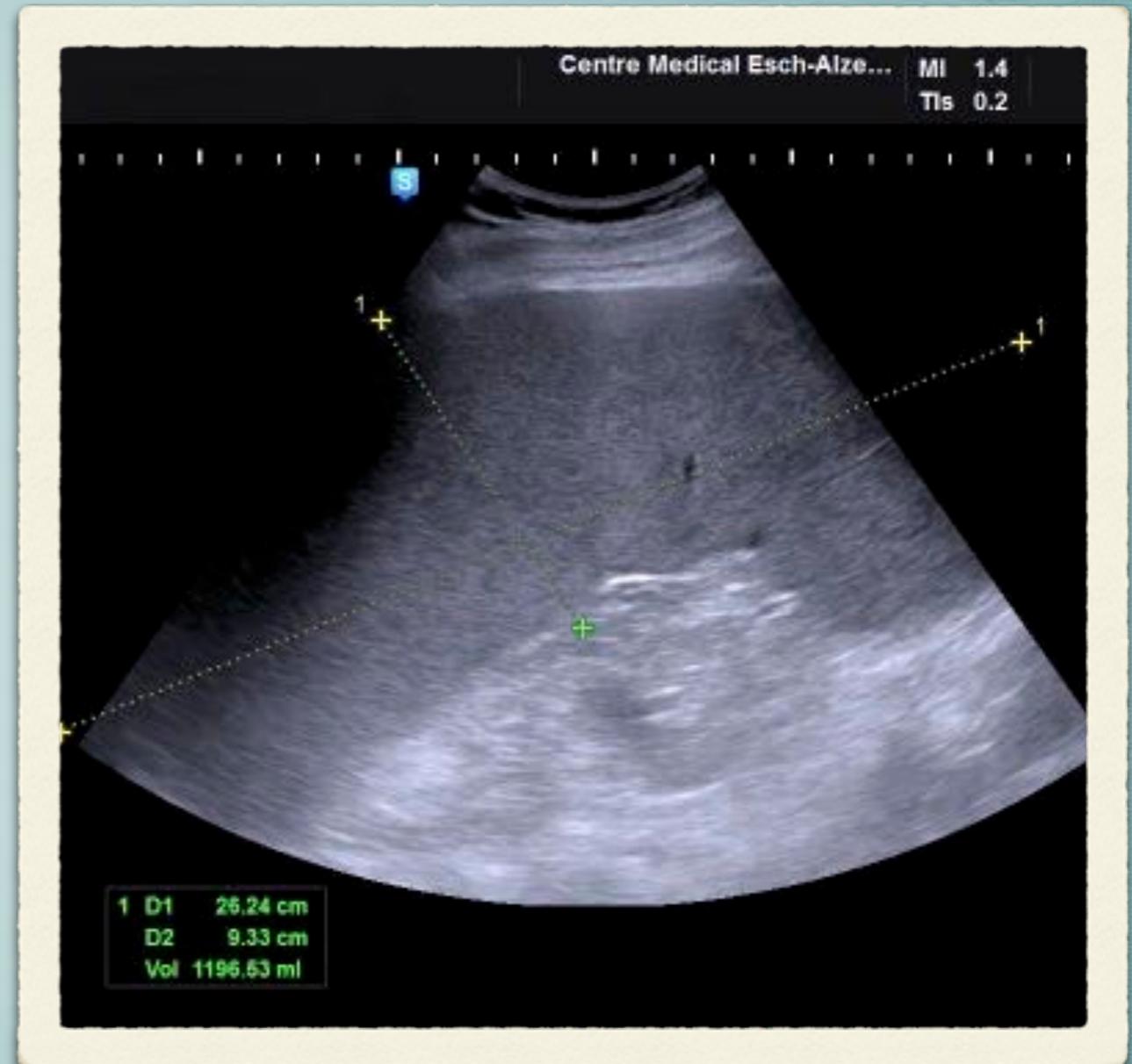
* cas clinique:

* ♂ de 81 ans consulte pour anémie et thrombopénie

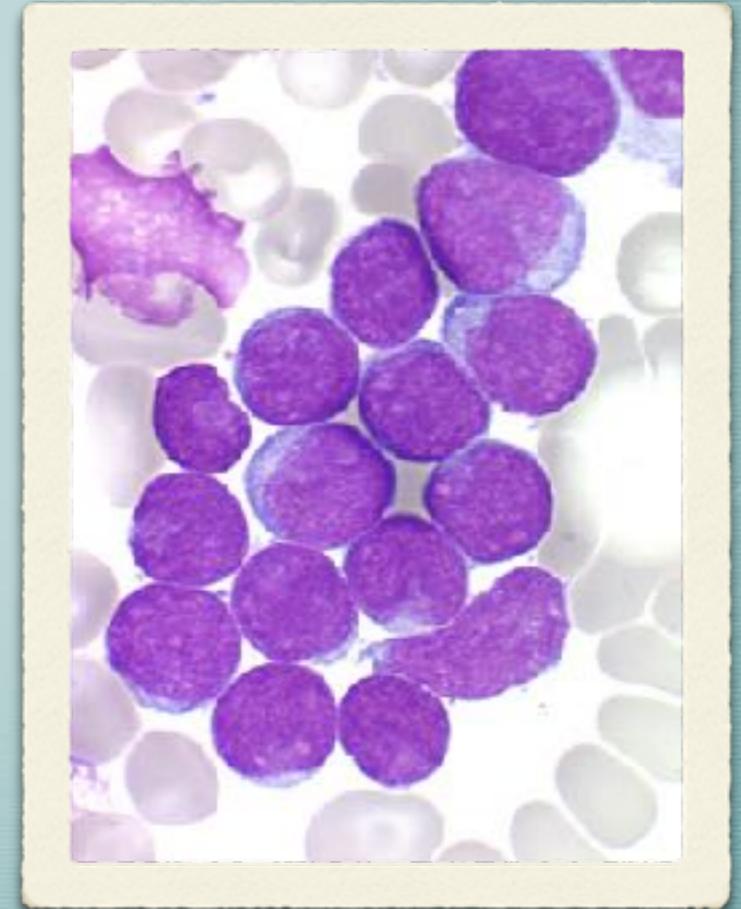
* ATCD ca bronchique LSD
TiNo (épi épi il y a 8 ans,
traité par lobectomie

* armurier toujours actif

* plaintes: fatigue,
amaigrissement de 8 kg/6
mois, endormissements
des doigts par temps froid



- * **Clinique:** volumineuse splénomégalique, pas d'adénopathies palpables
- * **Biologie:** anémie NC, NC à 9,5 g/dL; thrombopénie 89.000 Plt/ μ L; protéines totales à 10,6 g/dL; pic monoclonal dans les gamma; IEP IgM-kappa; immunophénotypage lymphocytaire monoclonalité B CD 19+, 20+, 05⁻, 10⁻, 23⁻
- * **Moelle:** infiltration > 80% par des éléments lymphoïdes et lympho-plasmatoctaires
- * **écho abdomen:** splénomégalie de 1200 ml
- * Diagnostic: **maladie de Waldenström**

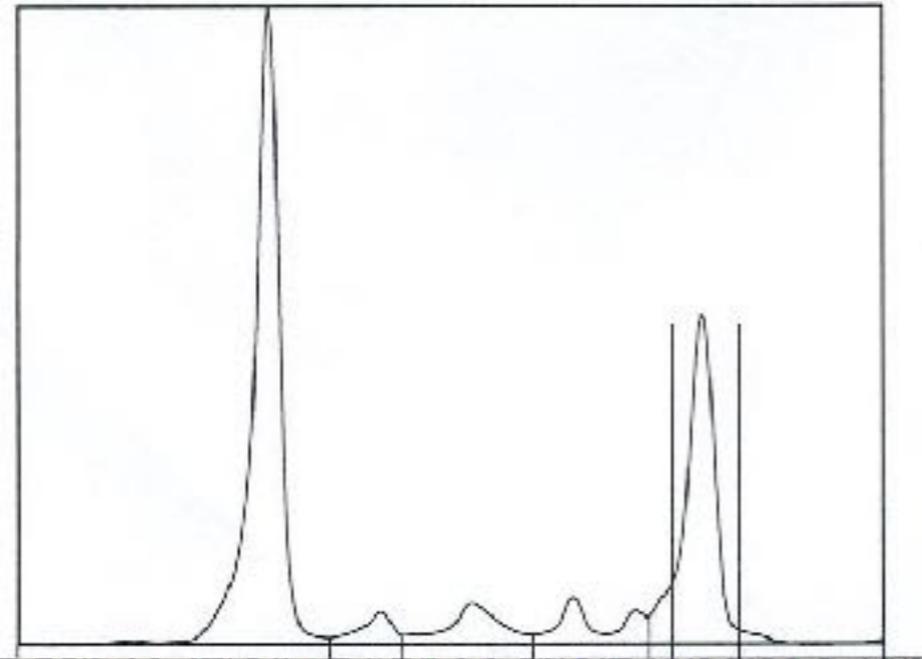


- * décision de débuter un traitement par Rituximab
- * stagnation puis chute de l'immunoglobuline
- * correction lente de la thrombopénie et de la splénomégalie
- * à 1 an du traitement, régression du pic mc

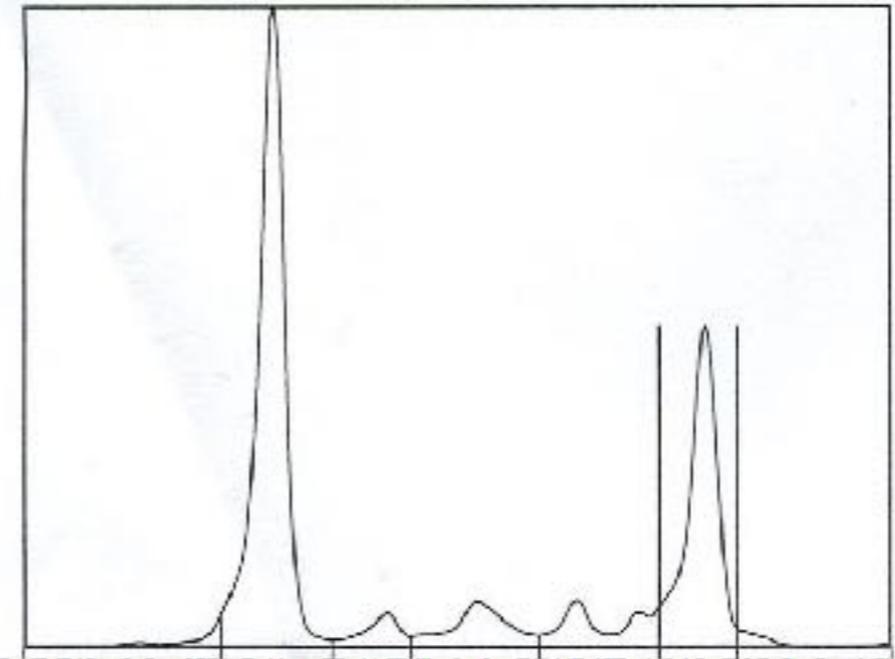


évolution du pic monoclonal

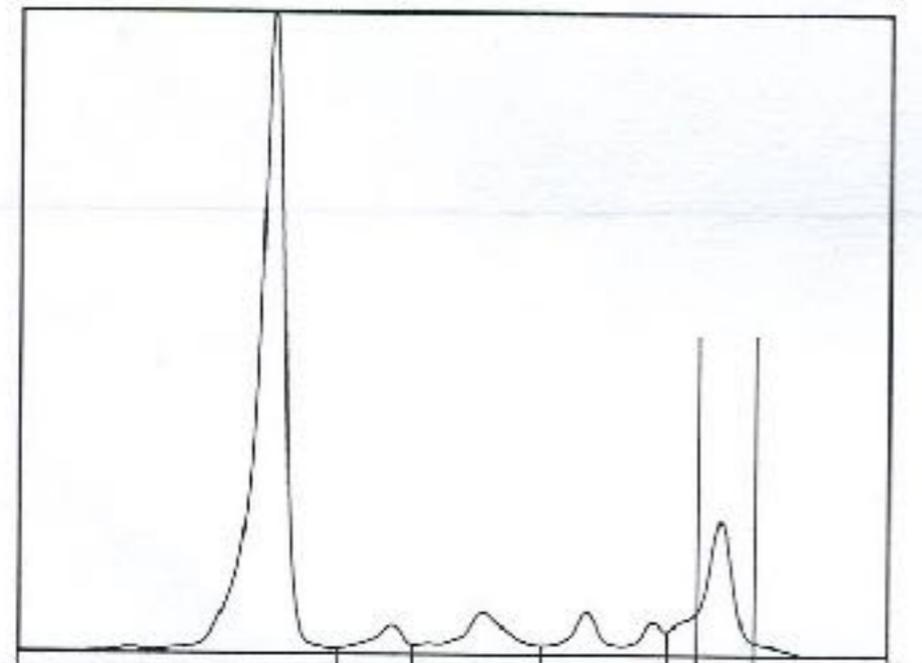
Tracé électrophorétique (40675518 vom 28.03.13)



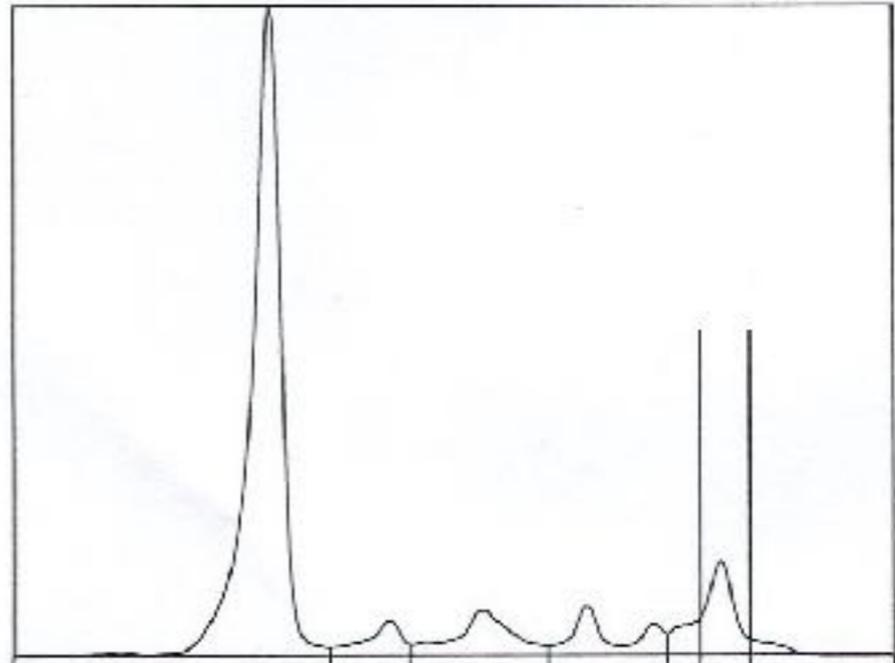
Tracé électrophorétique (40688023 vom 18.04.13)



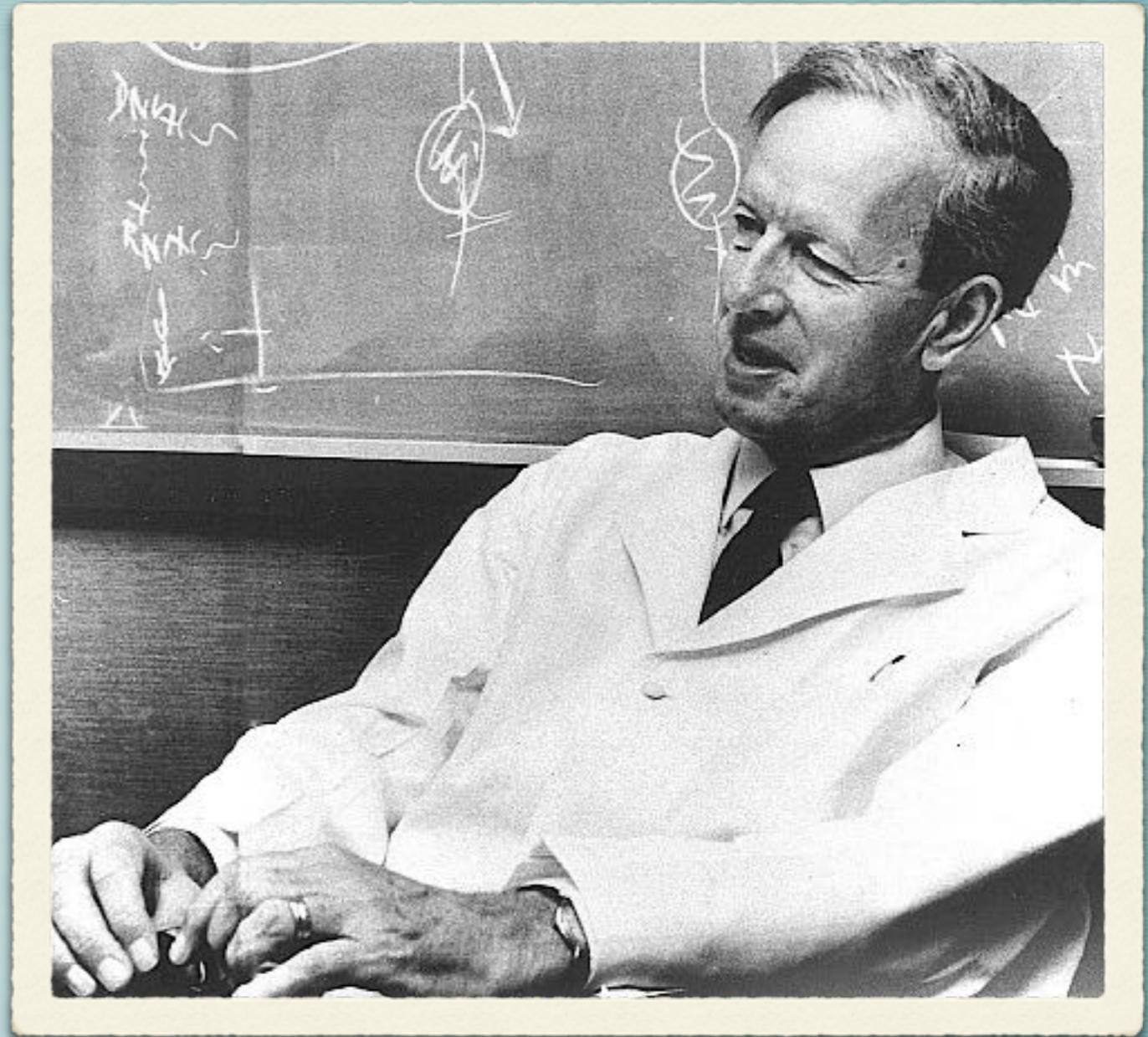
Tracé électrophorétique (40853098 vom 04.02.14)



Tracé électrophorétique (41035285 vom 22.01.15)



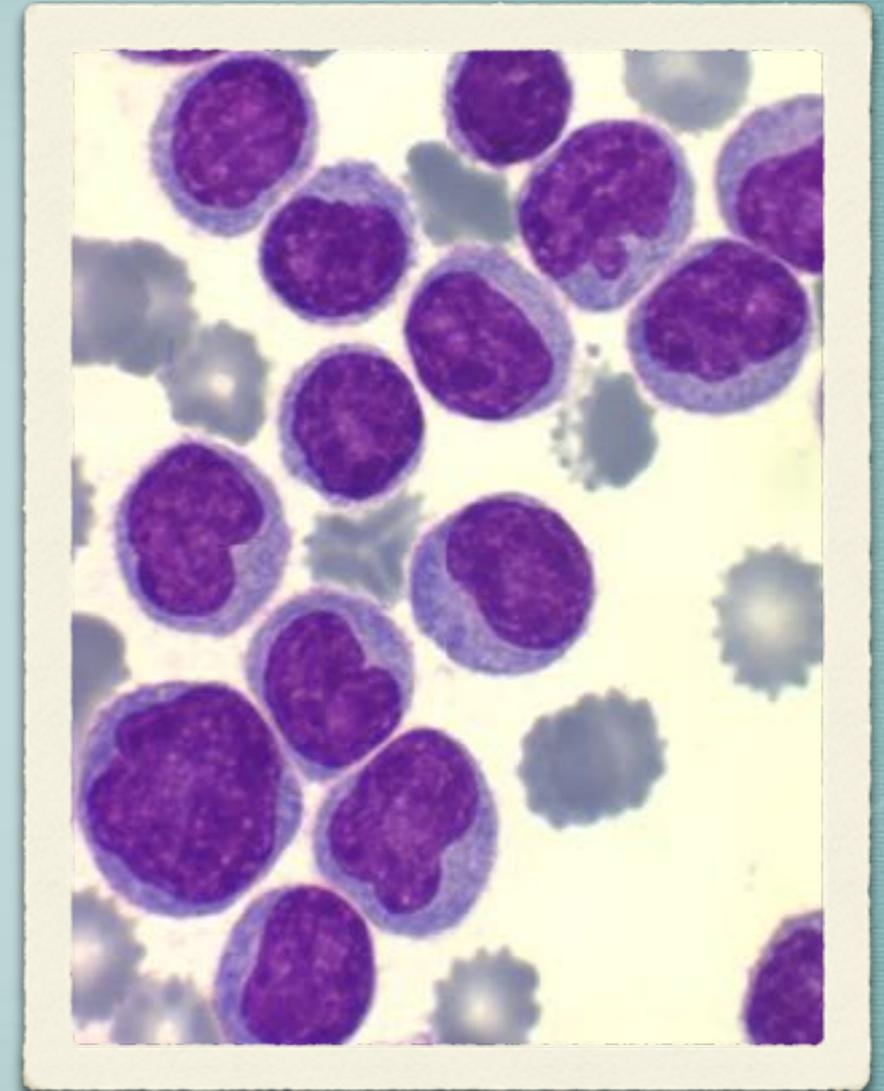
- * En 1944, Jan Waldenström, médecin diplômé de l'université d'Uppsala en Suède, décrit des patients souffrant d'une maladie présentant une hyperviscosité sanguine.
- * cette 'macro-globuliémie va porter son nom par la suite
- * survie historique 3 à 5 ans



Maladie de Waldenström

- * Rare : incidence $< 1 / 100.000 / \text{an}$
- * 1 ♀ pour 2 ♂ , âge moyen: 63 ans
- * immunoglobuline monoclone IgM (100%)
- * symptômes B (23%)
- * infiltration d'organes, moëlle, rate (19%) foie (24%), ganglions (26%) par des lymphoplasmocytes (CD 19+, 20+, 05-, 10-, 23-)
- * anémie, thrombopénie associées
- * jamais d'ostéolyse
- * hyperviscosité si IgM $> 5\text{g/dL}$ (31%)
 - * dyspnée, troubles neuros, troubles visuels, infarctus divers ...
- * cryophénomènes + amyloïdose ev. associés
- * prurit intense (rare) Schnitzler syndrome

- * survie actuelle médiane de l'ordre de 8 ans



- * **Critères de traitement**

- * **jamais les patients asymptomatiques**

- * un ou plusieurs des arguments suivants

- * symptômes B

- * hyperviscosité

- * anémie < 10 g/dL; thrombopénie < 100.000 plt/dL

- * adénopathies > 5 cm ou hépato /splénomégalie symptomatique

- * poli neuropathie, amyloïdose,

- * cryoglobulinémie, anémie hémolytique

hyperviscosité



- ◆ les IgM et surtout la présence de cryo-globulines prédispose à des phénomènes d'hyperviscosité
 - * formation de rouleaux dans la microcirculation
 - * yeux, SNC, extrémités, poumons
- ◆ en aiguë - plasmaphérèses



le choix thérapeutique



- * patients jeunes et en forme (la grande majorité)
- * intérêt d'une chimio-immunoT (Fludarabine-Rituximab) d'induction suivi d'une autogreffe
- * patients âgés et/ou fragiles
- * but: réduire la charge tumorale et maintenir une réponse prolongée sans risques thérapeutiques

substances actives

- * chlorambucil, cyclophosphamide
- * fludarabine, cladribine (analogues purines)
- * **bendamustine**
- * bortezomib, carfilzomib
- * **rituximab**, obinutuzumab, alemtuzumab
- * everolimus, thalidomide
- * **ibrutinib**

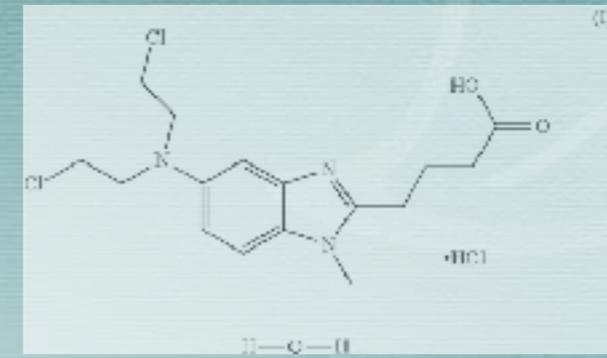


Rituximab (Mabthera®)

- ◆ premier anti-corps monoclonal anti-CD20 (1998)
- ◆ CD20 est largement exprimé dans une vaste majorité des lymphomes NH de bas grade
- ◆ WM bon choix car peu toxique et efficacité > 70%
 - * réponse lente (cave flare) et durable
 - * schéma proposé 4x 375 mg/m² par semaine
 - * prix par cure (70 kg): 1.640 .-
 - * ? maintenance



Bendamustine



- * alkylant (1969), induit des fractures du DNA et active l'apoptose via P53
- * off label use en WM
- * BR (Benda-Ritux) régime intéressant pour les WM réfractaires ou récidivants
- * prix par cure (70kg): 860€+1640€
- * toxicité: rash, hématologique



Ibrutinib

- * inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton
- * Tki de Bruton (TKB), enzyme dont l'expression est augmentée par les lymphocytes B mutées
- * son inhibition provoque l'apoptose (mort cellulaire)
- * posologie: 420 mg oral/j
- * réponse > 90%
- * prix mensuel: 7700€
- * toxicité: hématologique





Promenade - Cusco, Pérou



approche en cas de refus de produits sanguins

- ◆ cas clinique:
- ◆ appel en SI pour ♀ 46 ans avec une anémie à 3.1 g/dL - témoin Jéhovah
 - * post-op j4 pour un néo colon G, non occlusif
 - * Hgb 8,9 g/dL en pré-op
 - * Hgb 7,2 g/dL j1 post-op
 - * hématome de paroi j3

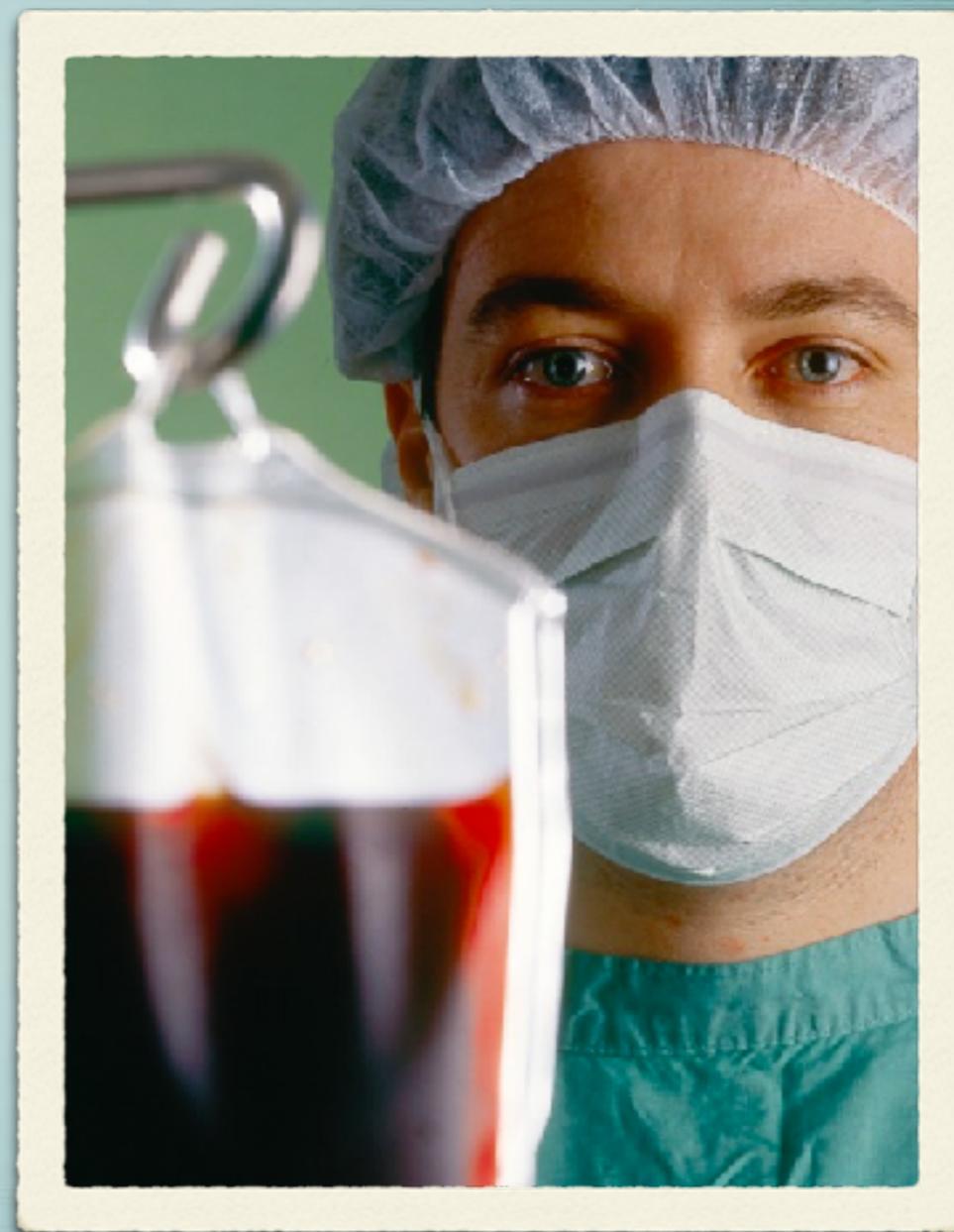


- ◆ état ferriprive déjà avant op
- ◆ ig de carboxymaltose ferrique (Injectafer®)
- ◆ Epo SC journalier de 30 000U jusqu'à crise réticulocytaire au j7, puis réduction
- ◆ Hgb 6.1 g/dL au j11 post-op
 - ◆ retour en soins normaux
 - ◆ retour domicile au j13 (Hgb 7.4 g/dL)
- ◆ AP: T2NoG2 adénocarcinome colique
 - ◆ pas de traitement adjuvant

* genèse 9:4. Après le Déluge, Dieu a permis à Noé et à sa famille d'ajouter la viande à leur alimentation. "Mais la chair (pour le sang) avec son âme vous ne devez pas la manger."

* Lévitique 17:14. « Vous ne devez manger le sang d'aucune sorte de chair, car l'âme de toute sorte de chair est son sang. Quiconque le mangera sera retranché. »

la base biblique des
témoins de Jéhovah



amendements des témoins de Jéhova

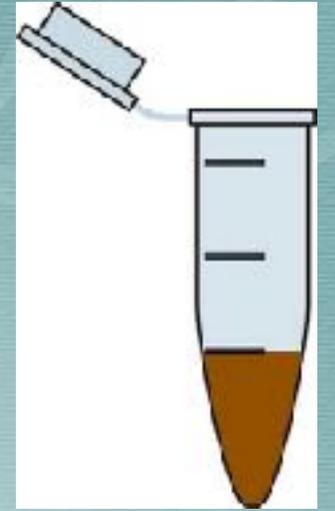
- * sang total, plaquettes plasma - aucune exception
- * transfusion autologue - aucune exception
- * CEC, cell saving per-op
 - * acceptation laissée à une décision individuelle
- * facteurs de croissance OK
- * dérivés en cas de diathèse HH de naissance - acceptés

aspect légaux



- * est-ce que le patient est en droit de refuser une TRX?
 - * oui
- * comment documenter cette demande?
 - * au mieux, en présence de témoins (côté pt et côté soignants)
 - * de préférence par écrit dans le dossier du patient
- * est-ce que le médecin peut outrepasser cette demande?
 - * non, mais il est libre (en dehors de toute situation urgente, de refuser une prise en charge)
- * même en cas de danger vital imminent?
 - * non
- * et les mineurs d'âge?
 - * ils sont mis sur demande motivée du médecin sous tutelle par le juge et peuvent bénéficier de transfusions si leur situation le requiert

alternatives aux GR



- ◆ minimiser les prises (fréquence, volume)
- ◆ hémodilution pour une chirurgie invasive éleative
- ◆ corriger les déficits (Fe, B₁₂, folates)
- ◆ stopper les médicaments frénateurs (AINS, platinés ...)
- ◆ facteurs de croissance
 - * EPO
 - * darbépoétine
 - * CERA (continous erythropoietin receptor activator)
 - * méthoxy polyéthylène glycol-époétine béta (Mircera®)
 - * peptides mimétiques de l'EPO
 - * CNTO 530 et péginesatide
- ◆ transporteurs artificiels de l'oxygène

alternatives aux PLT

- * évaluer le risque de thrombopénie
- * thrombopoïétine (seule indication PTI)
 - * romiploctim (Nplate[®])
- * agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (PTI, aplasie sévère, HCV sous thérapie)
 - * Eltrombopag (Revolade[®])

Merci pour votre patience

