

Chimiothérapie par 5-Fluorouracile-Dacarbazine : une alternative thérapeutique possible dans les cancers médullaires métastatiques rapidement progressifs

Lucien Marchand¹, Cécile Nozières², Thomas Walter³, Véronique Lapras⁴, Claire Bournaud⁵, Françoise Borson-Chazot¹

¹ Hospices Civils de Lyon, Fédération d'Endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, Lyon, France

² Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier de Vienne, Vienne, France

³ Hospices Civils de Lyon, Service d'Oncologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

⁴ Hospices Civils de Lyon, Service de radiologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre Bénite, France

⁵ Hospices Civils de Lyon, Centre de Médecine Nucléaire, Groupement Hospitalier Est, Lyon, France

Introduction :

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) sont maintenant indiqués en première intention dans les formes agressives et symptomatiques de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé. Cependant, le recours à la chimiothérapie peut se justifier chez les patients présentant des contre-indications aux ITK, chez les non répondeurs ou bien dans les formes très rapidement progressives.

Méthodes :

Nous rapportons l'effet d'une chimiothérapie par 5-Fluorouracile (5-FU) et dacarbazine chez 4 patients traités entre 2011 et 2014 pour un CMT avancé et rapidement progressif.

La réponse morphologique a été évaluée selon les critères RECIST 1.1. La méthylation du promoteur de *MGMT* a été analysée par pyroséquence.

Résultats :

Les caractéristiques des 4 patients sont données dans le Tableau 1. Les réponses cliniques, biologiques et morphologiques à la chimiothérapie sont données dans le Tableau 2. Deux patients ont présenté une réponse objective prolongée (réduction tumorale de 50% et 55% respectivement, maintenue pendant 12 mois), accompagnée d'une amélioration spectaculaire de l'état général et d'une diminution de 79% et 86% de la calcitonine sérique. Une réponse objective a été obtenue chez un 3^e patient et le 4^e a été non répondeur. Pour l'ensemble des 4 patients, la survie sans progression médiane a été de 8,5 mois (3-12) et la survie globale médiane de 13,5 mois (5-27). Une diminution de la calcitonine à 3 mois était associée à la présence d'une réponse objective (Figure 1). Une mutation somatique de *RET* était retrouvée chez les 3 patients répondeurs. *MGMT* n'était pas méthylé chez aucun des 3 CMT testés, y compris chez deux patients répondeurs. Aucun effet secondaire majeur n'a été observé.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Répondeur au 5FU – Dacarbazine	Oui	Oui	Non	Oui
Sexe	F	M	M	M
Âge au diagnostic de CMT (en années)	56	43	70	55
Thyroïdectomie initiale	Oui (pT3N1)	Non	Oui (pT3N1)	Non
Métastases au diagnostic	Non	Oui	Non	Oui
Sites des métastases	Foie, os, poumons	Mediastin, poumons, foie, os, peau	Mediastin, poumons, foie, os	Poumons, foie, os
Première ligne avec Inhibiteur de Tyrosine Kinase	Oui (vandetanib, non-répondeur)	Non	Oui (vandetanib, non-répondeur)	Non
Temps d'évolution tumorale (en mois)	3	3	3	2
Temps de doublement de la calcitonine (en mois)	3	Non disponible	2	1
Mutation familiale de <i>RET</i>	Non	Non	Non	Non
Mutation somatique de <i>RET</i>	Oui (C634R)	Oui (M918T)	Non	Oui (M918T)
Index de prolifération Ki-67	Non disponible	8%	40%	12%
Statut <i>MGMT</i> (sur le tissu tumoral)	Non-méthylé	Non disponible	Non-méthylé	Non-méthylé

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Caractéristiques de la chimiothérapie				
Nombre total de cures	46	20	13	11
Fréquence des cures (en semaine)	2	3	2	2
Durée de la chimiothérapie (en mois)	24	13	7	5
Effets secondaires (grade)	Asthénie (G1), anémie (G1), mucite (G1)	Asthénie (G1)	Asthénie (G2), mucite (G1)	Asthénie (G2), neutropénie (G1)
Réponses cliniques, biologiques et morphologiques				
Amélioration PS	Oui (3 av tt/ 1 à 6 mois)	Oui (3 av tt/ 1 à 6 mois)	Non	Non
Poids à 0 et 6 mois	51kgs av tt/ 54kgs à 6 mois	65kgs av tt/ 78kgs à 6 mois		
Calcitonine (pg/ml) basale / à 3 / 6 / 9 / 12 mois	11 604 / 4 953 / 2 348 / 3 029 / 4 087	9 000 / 1 373 / 1 310 / 1 270 / 1 710	11 185 / 28 254 / 57 636 / Décès	200 000 / 70 000 / Décès
ACE (UI/ml) basal / à 3 / 6 / 9 / 12 months	1 184 / 1 772 / 1 548 / 1 115 / 852	> 10 000 / 26 090 / 6 632 / 6 189 / 12 820	1 361 / 3 026 / 5 065 / Décès	Non disponible
RECIST à 3 / 6 / 9 / 12 mois	- 11% / - 32% / -50% / Progression	- 32% / -55% / -55% / Progression	Progression (>20%)	-33% / Décès
Survie sans progression (en mois)	12	12	03	05
Survie globale (en mois)	27	18	09	05

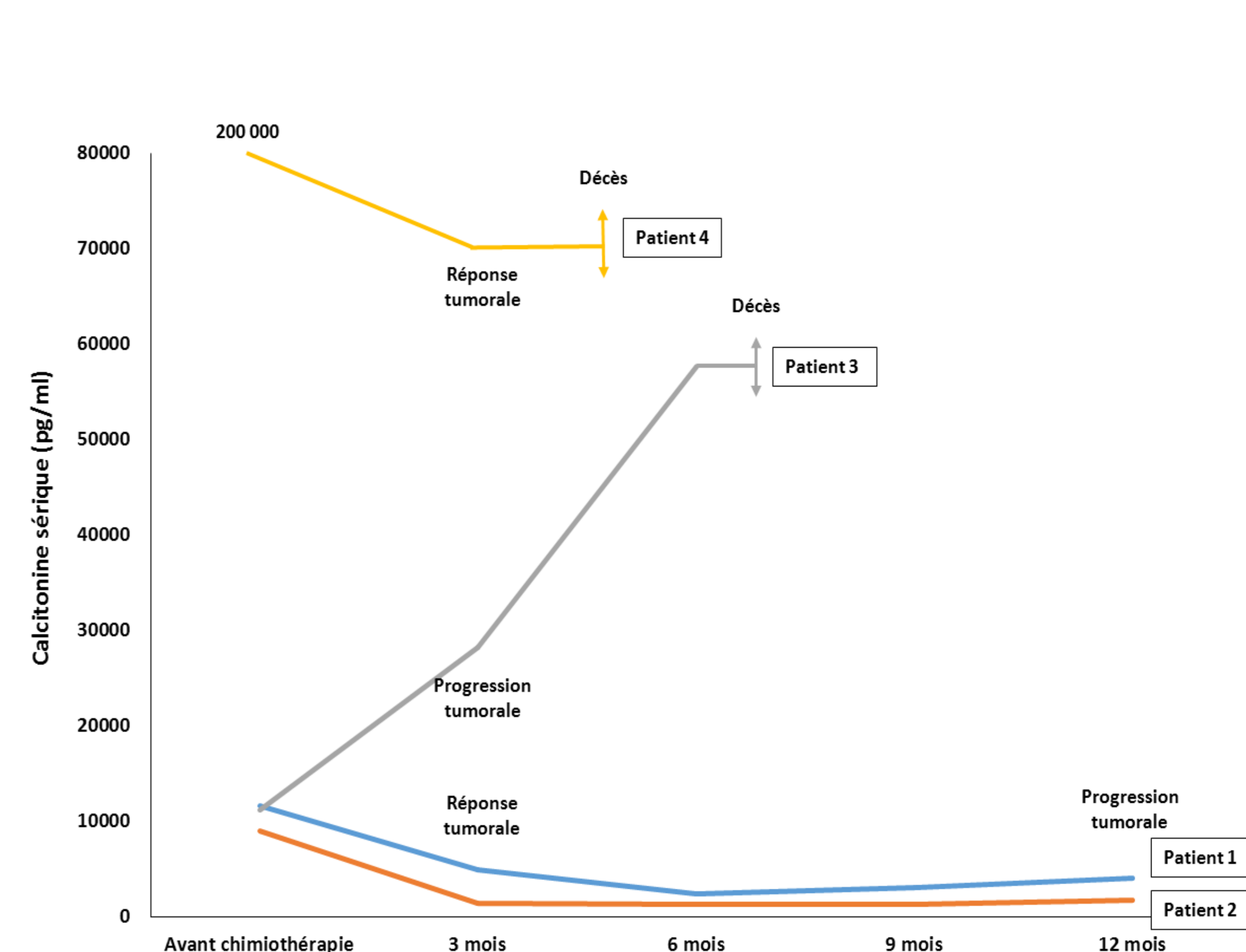


Tableau 1: Caractéristiques des quatre patients avant chimiothérapie

Tableau 2: Réponses cliniques, biologiques et morphologiques à la chimiothérapie

Figure 1: Evolution de la calcitonine sérique au décours de la chimiothérapie

Conclusion :

Le taux de réponse était élevé dans cette petite série (75%). L'association 5-FU-Dacarbazine peut constituer une alternative aux ITK. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement restent à identifier.