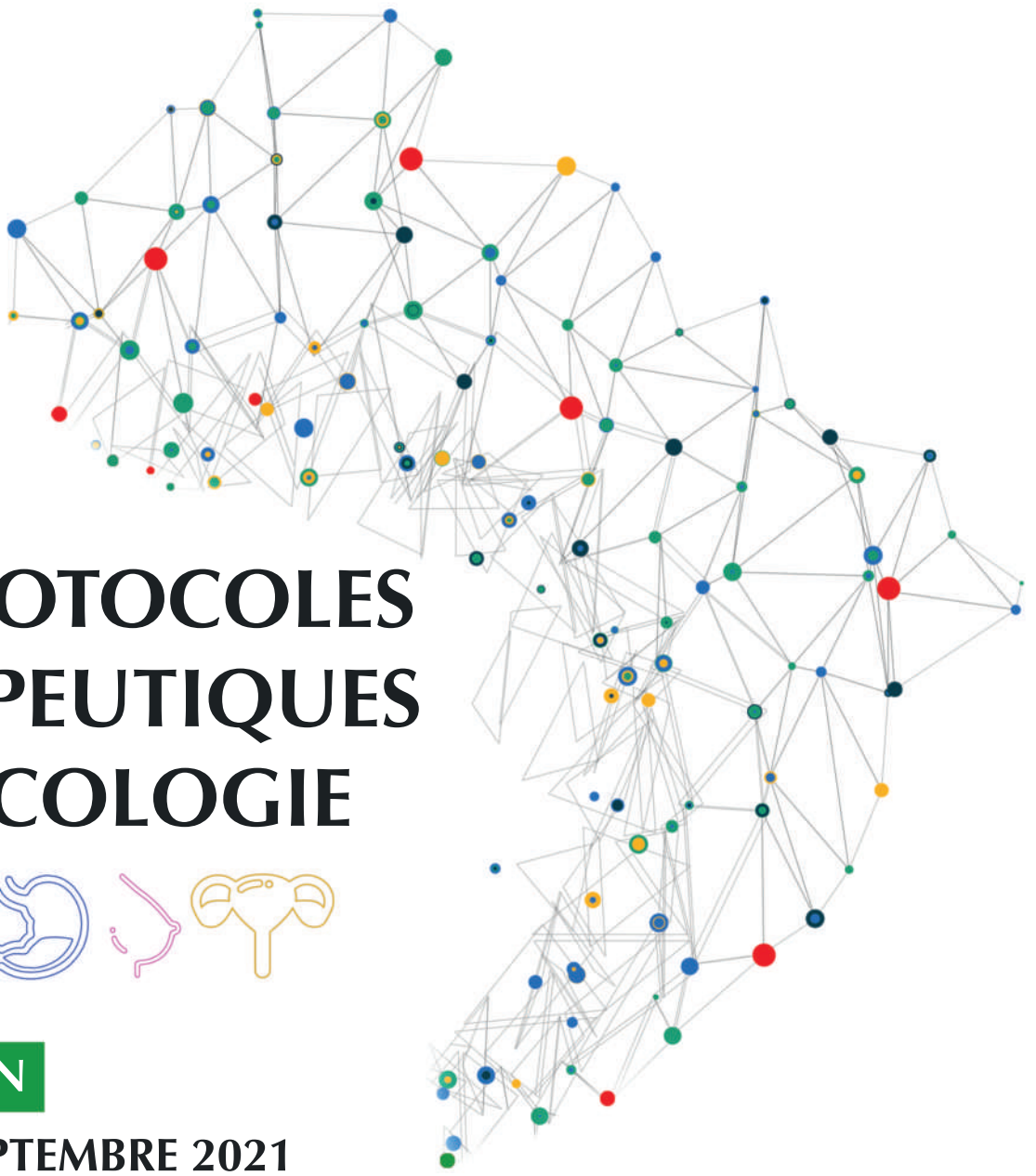
BMO | Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 2, Nº 11, Septembre 2021



GUIDE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE

5ème EDITION

VERSION SEPTEMBRE 2021

L'ASSOCIATION MAROCAINE DE RECHERCHE ET DE FORMATION EN ONCOLOGIE MÉDICALE

FONDATION LALLA SALMA PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES CANCERS
مؤسسة لالا سلمى للوقاية وعلاج السرطان

GUIDE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Coordinatrice du Guide :
- Pr MRABTI Hind (Professeur de l'enseignement supérieur)

Responsable du Guide :
- Pr Errihani Hassan (Chef de service)

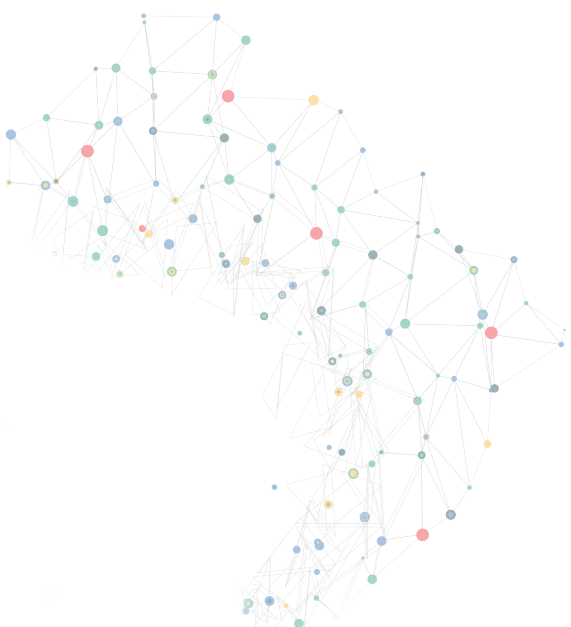
Comité de rédaction de la version 2021:
- Pr Errihani Hassan (Chef de service, INO, Rabat)
- Pr Mrabti Hind (Professeur de l'enseignement supérieur, INO, Rabat)
- Pr El Ghissassi Ibrahim (Professeur agrégé, INO, Rabat)
- Pr Boutayeb Saber (Professeur agrégé, INO, Rabat)
- Dr Abahssain Halima (Spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Berrada Narjiss (Spécialiste, secteur privé, Rabat)
- Dr Naciri Sarah (Spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Inghaouen Hanane (Spécialiste, Rabat)
- Dr Zakkouri Fatima az-zahra (Spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Mokrim Maha (Spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Lannaz Saad (spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Lkhoyaali Sihame (spécialiste, INO, Rabat)
- Pr Arifi Samia (Professeur agrégée, CHU Fès)
- Pr Sbitti Yassir (Professeur agrégé, Hôpital militaire, Rabat)
- Pr Benbrahim Zineb (Professeur agrégée, CHU Fès)
- Dr Mouzount Houda (spécialiste, Hopital Cheikh Zayed, Rabat)
- Dr Boukir Anwar (spécialiste, Hopital Cheikh Zayed, Rabat)

Comité de lecture de la version 2021:
- Pr Ichou Mohamed (Chef de service, Hôpital militaire, Rabat)
- Pr Mellas Nawfal (Chef de service, CHU Fès)
- Pr Fetohi Mohamed (Chef de service, Hôpital Militaire de Meknès)
- Pr Belbaraka Rhizlane (Chef de service, CHU Marrakech)
- Pr Tanz Rachid (Chef de service, Hôpital militaire, Rabat)
- Pr Afqir Said (Chef de service, CHU Oujda)
- Pr Kaikani Wafaa (Professeur agrégée, Hôpital Cheikh Khalifa, Casablanca)
- Pr Ismaili Nabil (Professeur agrégé, Hôpital Cheikh Khalifa, Casablanca)
- Dr Kharmoume Sawssane (Spécialiste, Centre régional d'oncologie, Tanger)
- Dr Rais Ghizlane (Professeur assistante, CHU Agadir)
- Pr Essadi Ismail (Chef de service, Hôpital militaire, Marrakech)
- Dr Bensouda Youssef (Spécialiste, secteur privé, Marrakech)
- Pr Bourhafour Mouna (Professeur assistante, CHU Casablanca)
- Dr Ettahri Hamza (spécialiste, Centre régional d'oncologie Al Houceima)
- Dr Mohamed Mesmoudi (spécialiste, CHU Tanger)
- Dr Tazi El Mehdi (spécialiste, secteur privé, Kenitra)
- Pr Mrabet Fatima-zahra (professeur agrégée, CHU de Tanger)

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Groupe de Travail des Versions 2011, 2013, 2016,2019:

- Pr Errihani Hassan
- Pr Mrabti Hind
- Pr Fetohi Mohamed
- Pr Rahali Rabie
- Pr El Ghissassi Ibrahim
- Pr Boutayeb Saber
- Pr Afqir Said
- Pr Sbitti Yassir
- Dr Bensouda Youssef
- Dr El Hassani Kawtar
- Pr Taleb Amina
- Pr Ismaili Nabil
- Pr El Mesbahi Omar
- Pr Mellas Nawfal
- Pr Kaikani Wafaa
- Dr Abahssain Halima
- Dr Berrada Narjiss
- Dr Allam Wafaa
- Dr Ahbaddou Nawal
- Pr Belbaraka Rhizlane
- Dr Alaoui Khawla
- Dr Naciri Sarah
- Dr Glaoui Meryem
- Dr Ghanem Samia
- Dr Mesmoudi Mohamed
- Pr Essadi Ismail
- Dr Tazi El Mehdi
- Dr El Yaacoubi Hind
- Dr Inghaouen Hanane
- Dr Raissouni Soundouss
- Dr Rais Ghizlane
- Dr Mouzount Houda
- Pr Mrabet Fatima-Zahra
- Dr Zakkouri Fatima az-zahra



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

SOMMAIRE

Editorial 7
Introduction 8

I - CANCERS DU SEIN 9
1. Traitements médicaux adjuvants 9
2. Traitements médicaux néo-adjuvants 12
3. Traitements médicaux dans la maladie métastatique 18

II - CANCERS GYNÉCOLOGIQUES 33
A - Cancers épithéliaux de l ovaire 33
1. Dans les stades localisés 33
2. Dans les stades avancés 33
B- Cancers du col utérin 38
1. Dans la maladie localisée 38
2. Dans la maladie métastatique 38
C- Cancers de l endomètre 40
1. Dans la maladie localisée 40
2. Dans la maladie métastatique 41
D - Les maladies trophoblastiques persistantes 42

III - CANCERS DIGESTIFS 43
A-Cancer colo-rectal 43
1. Dans la maladie localisée 43
2. Dans la maladie métastatique 45
B-Cancers de l estomac 55
1. Dans la maladie localisée 55
2. Dans la maladie métastatique 57
C- Cancers de l sophage 62
1. Dans la maladie localisée 62
2. Dans la maladie métastatique 62
D- Cancers du canal anal 64
1. Dans la maladie localisée 64
2. Dans la maladie métastatique 64

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

E- Cancers du pancréas 65
1. Dans la maladie localisée 65
2. Dans la maladie métastatique 66
F- Cancers des voies biliaires 70
G-Carcinome hépato-cellulaire 71
H-Tumeurs neuroendocrines 73
1. Tumeurs neuroendocrines bien différenciées 73
2. Carcinomes neuroendocrines peu différenciés : 74
I- GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales 75
1. Dans la maladie localisée 75
2. Dans la maladie localement avancée 76
3. Dans la maladie métastatique 76

IV - CANCERS PULMONAIRES 79
A- Cancers pulmonaires non à petites cellules (CNPC) 79
1. Dans la maladie localisée 79
2. Dans la maladie métastatique 80
B- Cancers pulmonaires à petites cellules 82

V - TUMEURS ORL 79
A-UCNT du cavum 86
1. Dans la maladie localisée 86
2. Dans la maladie métastatique 87
B - Carcinomes épidermoïdes ORL 88
1. Dans la maladie localisée 88
2. Dans la maladie métastatique 90
C - Cancers de la thyroïde 92

VI - SARCOMES 95
A - Sarcomes des tissus mous 95
1. Dans la maladie localisée 95
2. Dans la maladie métastatique 97
B - Ostéosarcomes 99
1. Dans la maladie localisée 99
2. Dans la maladie métastatique 101

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

C - Sarcomes d Ewing 102
1. Dans la maladie localisée 102
2. Dans la maladie métastatique 103

VI I - CANCER UROLOGIQUEQ 95
A - Tumeurs germinales du testicule 104
1. Chimiothérapie des stades avancés 104
2. Chimiothérapie des stades localisés 105
B- Cancers du rein 107
C-Cancers de vessie 111
1. Dans la maladie localisée 111
2. Dans la maladie métastatique 112
D-Cancers de la prostate 115
1. Dans la maladie localisée 115
2. Dans la maladie métastatique 116

VIII - TUMEURS CÉRÉBRALES 120
A- Gliomes de haut grade (grade 3 et 4) 120
1. Chimiothérapie dans la maladie localisée 120
2 .Chimiothérapie dans la maladie récidivante 121

IX - CANCERS CUTANÉS 123
A-Mélanome : traitement de la maladie métastatique 123
B- Carcinomes épidermoides cutanés 126

X - LES SOINS DE SUPPORT 128
A -Les anticoagulants et la thrombose 128
B -Les facteurs de croissance granulocytaires 129
C -Erythropoiétine en cancérologie 130
D -Le traitement des métastases osseuses 131
E -La prise en charge des vomissements induits par la chimiothérapie 132
F -Traitement de la douleur 134

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

EDITORIAL

La 5ème édition du guide des protocoles d oncologie médicale témoigne encore une fois d un travail acharné et continu de la communauté des oncologues médicaux nationaux fédérés et représentés par leur Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale (AMFROM).

C est l occasion d exprimer ma gratitude à tous les oncologues médicaux qui ont participé aux quatre éditions précédentes, et plus particulièrement au groupe d oncologues qui a actualisé cette édition. Ce travail a été réalisé en respectant une méthodologie scientifique rigoureuse: basée sur les dernières actualités scientifiques publiées et reconnues internationalement et corrélées au contexte marocain (médicament disponibles, AMM .).

Je suis convaincu que cette nouvelle édition sera bénéfique aux patients marocains, utile aux praticiens et nécessaire aux gestionnaires. Sa publication cette année, pour la 5ème fois, dans le BMO (supplément), la rendra plus accessible à tous les intéressés.

Rendez vous dans deux ans pour la 6ème édition.

Pr Errihani Hassan

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

I. CANCERS DU SEIN

1. Traitements Médicaux Néo-Adjuvants :

Dans les anciennes études, une chimiothérapie néo-adjuvante apporte le même bénéfice à long terme en survie qu une chimiothérapie adjuvante (1). Les données des deux méta-analyses : Cortazar (2014) et Spring (SABCS 2018) ont montré que la réponse complète histologique (pCR) après traitement néoadjuvant était corrélée à une meilleure survie globale (SG) et survie sans événement (SSE) versus celles avec un résidu tumoral. Cette corrélation concerne uniquement les sous types moléculaires : Triple négatif, HER2+.

Les patientes avec un cancer du sein triple négatif (TNBC) ou Her2+ et qui avaient une réponse complète pathologique (pCR) après un traitement néoadjuvant, avaient une meilleure survie sans événement (SSE) et une meilleure survie globale (SG) par rapport à celles avec un résidu tumoral (2,3). A partir de là, plusieurs sociétés savantes recommandent de commencer par un traitement néoadjuvant dans ces 2 types moléculaires dans un but d une meilleure évaluation pronostique et cela pour toutes les patientes à partir du stade II (4). Chez les patientes mauvaises répondeuses au traitement néoadjuvant, des traitements de rattrapage sont proposés.

a. Cancers Du Sein Her2-

Pour les cancers du sein her2- (RH + ou -) :

- Un schéma dose dense est devenu l option préférée, chez les hauts risques, dans les différentes recommandations et cela après la publication en 2019 de la méta-analyse « the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) » sur plus de 37000 patientes. Sur les données publiées, un schéma dose dense apporte un bénéfice en termes de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancers de sein her2- et devient ainsi une option valide en adjuvant et en néo-adjuvant (5).

Pour les cancers triple négatif :

- L association Pembrolizumab + chimiothérapie puis poursuite du Pembrolizumab en adjuvant a entrainé une amélioration significative de la pCR et de la survie sans événement à distance dans les TNBC de stades II et III. Elle vient d obtenir l approbation de la FDA (6).
- La place du Carboplatine en néoadjuvant reste très débattue : plusieurs études + une méta-analyse ont montré une augmentation de la pCR dans les schémas avec Carboplatine mais les données en termes de bénéfice en survie sans événement et en survie globale restent contradictoires (7, 8). L ajout du Carboplatine n est plus indiqué dans les recommandations de Saint Paul de Vence 2021.
- Après chirurgie, la présence d un résidu tumoral post néo-adjuvant est un facteur de mauvais pronostic. Chez cette population, l étude CreateX a montré que 6 mois de Capécitabine en adjuvant entraînait une amélioration de la SSE et de la SG. La Capécitabine en adjuvant pendant 6 mois est une option thérapeutique qui doit être discutée en RCP. Cependant, la définition de la maladie résiduelle dans les cancers triple négatifs n est pas unanime (> ou < 1 cm avec ou sans N+) (4, 9, 10)

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

b. Cancers du sein HER2+

Le double blocage par Pertuzumab et Trastuzumab est le standard en néoadjuvant depuis la publication de l étude Neosphere qui avait montré une augmentation significative de la pCR après l ajout du Pertuzumab à un schéma à base de Trastuzumab dans les tumeurs Her2+ de stade II ou III (11). L étude Tryphaena a été publiée par la suite. Différents schémas (avec ou sans anthracyclines) ont été utilisés en association avec le double blocage sans différence observée entre les différents protocoles (12).

- En néo-adjuvant, Le Trastuzumab + le Pertuzumab doivent être administrés en concomitant à la chimiothérapie. Le premier cycle se fera au moment du début des taxanes. Ces deux anticorps monoclonaux ne doivent pas être donnés en concomitant avec les anthracyclines.
  - En cas de pCR : Le Trastuzumab +/- le Pertuzumab (groupe à haut risque avec atteinte ganglionnaire initiale) doivent être poursuivis après l acte chirurgical, pour compléter la durée totale de 18 cycles.
  - En l absence de pCR : le TDM1 en adjuvant a montré une réduction du risque de rechute de moitié dans l étude Katherine (13). Il est devenu le nouveau standard dans cette situation. Ce produit a eu l AMM au Maroc dans cette indication.

c. Les indications du traitement néoadjuvant : (4, 10, 14)

- Les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires (T4 et/ou N2-3) quelque soit la classe moléculaire.
- Dans les tumeurs triple négatif et HER2 positif : stade II ou III dans une stratégie pronostique et non de conservation mammaire (évaluer la pCR et proposer un traitement de rattrapage): option préférée ESMO 2021 et Saint Gallen 2021 (3, 4).
- Dans les tumeurs RH+/Her2- : T2-T3 et N0-1 en vue d une conservation mammaire et relevant d une indication certaine de chimiothérapie (N+ prouvé ou prolifération élevée).
- Dans les tumeurs HER2 négatif sans envahissement ganglionnaire, une désescalade avec un schéma sans anthracyclines est une option selon la majorité des experts de Saint Gallen 2021.

Contre-indications :

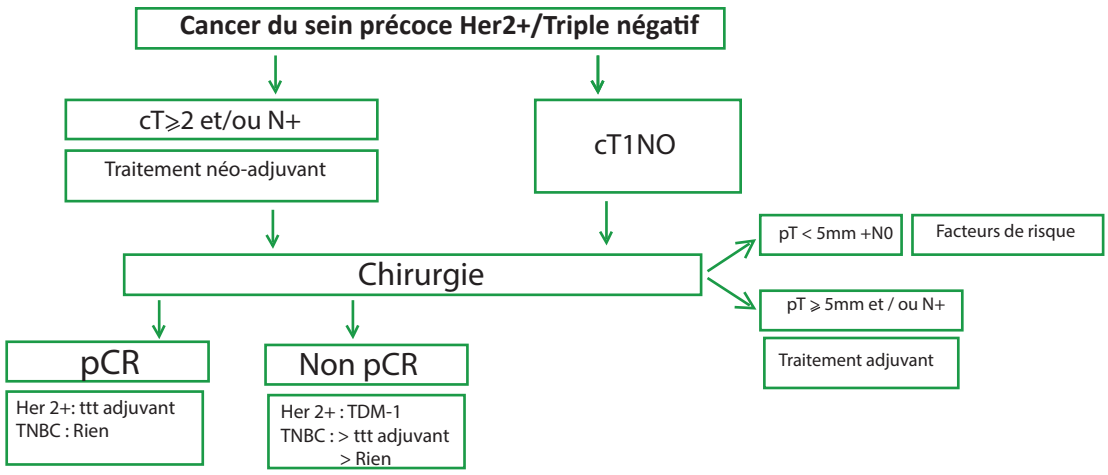
- Pas de chimiothérapie néoadjuvante pour un carcinome lobulaire non pléomorphe infiltrant ou un cancer RH+ Her2- peu proliférant et N0 et non T4.

d. Hormonothérapie néo-adjuvante :

Il n y a aucun essai de phase III randomisé comparant une hormonothérapie néo- adjuvante à une chimiothérapie néo-adjuvante ou à une chirurgie d emblée. Cette hormonothérapie sera réservée à des patientes plutôt âgées (au minimum ménopausées), avec des tumeurs peu proliférantes, RH fortement positifs, ne relevant pas d emblée d un traitement chirurgical (mastectomie ou chirurgie conservatrice) (12).

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Stratégie thérapeutique dans les stades localisés



e. Les protocoles de références en néoadjuvant :

Pour les patientes Her2 négatives :

- Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires : option préférée.
- Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m2 GCSF toutes les 2 semaines.
- 3-4 cycles d EC100 (Epirubicine 100mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2 J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m2 à J1, tous les 21 jours.
- 4 cycles d AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Pactitaxel hebdomadaire (80mg/m2) sans pause

Pour les patientes Her2 positives :

- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2 J1) suivis de 3/4 cycles de Docetaxel 100mg/m2 à J1, tous les 21 jours.
- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2 J1) suivis de 3/4 cycles de Docétaxel 100mg/m2 à J1, tous les 21 jours + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Docétaxel. Le Trastuzumab +/- le Pertuzumab sera poursuivi en post-opératoire pour compléter une année (soit 18 cycles).
- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2 J1) suivis de 3/4 cycles de Docétaxel 100mg/m2 à J1, tous les 21 jours + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Docétaxel. Le Trastuzumab +/- le Pertuzumab sera poursuivi en post-opératoire pour compléter une année (soit 18 cycles).

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

- 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Pactitaxel hebdomadaire (80mg/m2) + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel. Le Trastuzumab +/- le Pertuzumab sera poursuivi en post-opératoire pour compléter une année (soit 18 cycles).
- 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Pactitaxel hebdomadaire (80mg/m2) + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) 8mg/ kg + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel. Le Trastuzumab +/- le Pertuzumab sera poursuivi en post-opératoire pour compléter une année (soit 18 cycles).
- Si pas d accès au Pertuzumab : les mêmes schémas avec le Trastuzumab.

Options :

- 6 cures de Docétaxel (75 mg/m2) + Carboplatine (AUC6) + Trastuzumab + Pertuzumab puis Trastuzumab +/- Pertuzumab pour 1 an au total.

f. Timing de la chirurgie :

Le geste chirurgical sera programmé après la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante sans dépasser un délai idéal de 3 semaines (1 semaine si paclitaxel hebdomadaire).

2. TRAITEMENTS MEDICAUX ADJUVANTS :

Les traitements médicaux adjuvants dans les cancers du sein sont indiqués en fonction des facteurs pronostiques et prédictifs ; leur objectif est la réduction du risque de rechute et l amélioration de la survie (4, 10,14).

a. Les facteurs pronostiques :

- Taille de la tumeur
- Grade SBR
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP)
- Statut HER2
- Index mitotique Indice de prolifération (Ki67)
- Le statut ganglionnaire
- Emboles vasculaires +/-
- Signature génomique si indiquée
- Âge

Plusieurs signatures génomiques sont actuellement validées, certaines sont faites de manière centralisée (OncotypeDx et Mammaprint), d autres dans plusieurs laboratoires (Endopredict, PAM 50,). Ces signatures ne sont indiquées que dans certaines situations bien précises relevant d une discussion en RCP.

La plateforme gratuite anglaise « Predict UK » (https:// breast.predict.nhs.uk/tool.) renseigne sur le pronostic des cancers du sein en prenant en considération les données biologiques usuelles. Elle est de plus en plus utilisée dans les différents guidelines.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

b. Chimiothérapie adjuvante :

L association taxanes et anthracyclines, a démontré un avantage significatif par rapport aux anthracyclines seules dans plusieurs essais de phase III incluant un large effectif (allant jusqu à 2000 patients), ceci en en SSR (survie sans rechute) et SG (survie globale) pour les patientes présentant une atteinte ganglionnaire, et seulement en SSR si absence d atteinte ganglionnaire (15-17). Une méta-analyse publiée en 2019 par the Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) sur plus de 37000 patientes de haut risque a montré que le schéma dose-dense apporte un bénéfice en termes de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancers de sein her2- et devient ainsi une option valide dans cette situation (5). Les votes de Saint Paul de Vence et de Saint Gallen 2021 étaient en faveur de ce schéma (Données en cours de publication). Un schéma sans anthracyclines par 4 Docétaxel-Cyclophosphamide peut être une option chez les patientes âgées avec un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (18). Par ailleurs, les données récentes de l étude WSG Plan B (Nitz, JCO 2019) valident également les schémas sans anthracyclines.

c. Thérapies ciblant l Her2 en adjuvant

Environ 15 à 20% des patientes présentent une surexpression ou une amplification de l Her2- définie par 3 croix en IHC (immunohistochimie) ou 2 croix complétée par une technique de FISH ou CISH positive. Chez toutes ces patientes l association du Trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante était le standard. Cette association réduisait le risque de rechute et de décès de 30-50% dans les cinq grands essais de phase III publiés, regroupant plus de 13000 patientes. Ce bénéfice semblait se maintenir à long terme selon l actualisation de deux essais (20,21). Ainsi toutes les patientes Her2-neu positives doivent recevoir du Trastuzumab en adjuvant pendant 12 mois (18 cycles au total). Plusieurs protocoles sont disponibles, le plus utilisé est le schéma séquentiel anthracycline puis taxanes + Trastuzumab. Un schéma sans anthracyclines (TCH : Docetaxel : 75 mg/m2 + Carboplatine AUC 6 + Trastuzumab) est une option valide, les données à long terme de l essai du BCIRG 006 rapportent un bénéfice similaire à un schéma avec anthracyclines (21).

Les études récentes ont montré que les cancers du sein Her2 + regroupaient un ensemble de sous types avec des pronostics différents nécessitant des stratégies thérapeutiques plus personnalisées. Ainsi l orientation va vers :

l Une désescalade thérapeutique dans les groupes de bon pronostic :

- Pour les patientes avec une tumeur de moins de 2 cm et pN0, un schéma associant 12 Paclitaxel hebdomadaires + Trastuzumab semble apporter en phase II des taux de survie très élevés avec un nombre de cas de rechute très faible (22), c est une option thérapeutique qui doit être discutée en RCP.
- Des études récentes ont rapporté que 6 mois de Trastuzumab n est pas inférieur à 12 mois chez les patientes de bas risque. La durée optimale du Trastuzumab chez cette population fait débat avec des données contradictoires sur les études randomisées 6 mois versus 12 mois. Le standard actuel demeure 12 mois de Trastuzumab.
- Une désescalade thérapeutique chez ces patientes (réduction du nombre de cures de chimiothérapie ou de la durée du Trastuzumab) a été discutée lors des consensus de Saint Paul de Vence et de Saint Gallen 2021. Le schéma de Tolaney a été privilégié dans les petites tumeurs (données en cours de publication).

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

I Une escalade thérapeutique chez les patientes à haut risque :

- Pour les patientes à haut risque de rechute, l adjonction du Pertuzumab au Trastuzumab a entraîné une amélioration de la survie sans maladie invasive dans l étude Aphinity (23). Sur ces données le Pertuzumab en association avec le Trastuzumab et la chimiothérapie a obtenu l approbation de la FDA, l EMA et l AMM Marocaine en situation adjuvante dans les cancers du sein Her2+ à haut risque et vient de rejoindre l arsenal thérapeutique. Un haut risque de récidive étant défini par une atteinte ganglionnaire (24-25).
- Le Neratinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a obtenu l approbation de la FDA et l AMM européenne en adjuvant prolongé après un an de Trastuzumab dans les cancers Her2+ de haut risque sur les données de l étude phase III exteNET qui a montré un bénéfice absolu en iDFS à 5 ans et qui était de 5.1 % dans le groupe ayant démarré le Neratinib avant 1 an de l arrêt du Trastuzumab (HR+/≤ 1 an) (HR 0.58 ; [IC] à 95 %, 0.41-0.82) et de 1.3 % dans le groupe ayant démarré le Neratinib après 1 an de l arrêt du Trastuzumab (HR 0.74 ; IC à 95%, 0.29-1.84). Dans le groupe HR+/≤ 1 an, le Neratinib a été associé à une amélioration de la survie globale (OS) à 8 ans (bénéfice absolu, 2.1 % ; HR : 0.79 ; IC à 95 % : 0.55-1.13). Sur 354 patientes du groupe HR+/≤ 1 an qui ont reçu un traitement néoadjuvant, 295 avaient une maladie résiduelle ; les résultats ont montré des bénéfices absolus de 7.4 % à 5 ans en iDFS (HR : 0.60 ; IC à 95 % : 0.33-1.07) et de 9.1 % à 8 ans en SG (HR: 0.47 ; IC à 95 % : 0.23-0.92). Il y a eu moins de rechutes cérébrales avec le Neratinib (26).
  En adjuvant : Le Pertuzumab et le Trastuzumab ne doivent jamais être associés aux anthracyclines en raison du risque accru de cardiotoxicité. Ils peuvent être administrés en concomitant à la radiothérapie et à l hormonothérapie. Le Trastuzumab peut être administré par voie intra-veineuse (8mg/Kg à C1 puis 6mg/kg) ou sous cutanée à dose fixe (600 mg).

d. Hormonothérapie adjuvante :

La 3ème arme thérapeutique est l hormonothérapie. Cette hormonothérapie est indiquée pour toutes les patientes avec des récepteurs hormonaux positifs (RE et/ou RP > 1%), qu elles aient ou non reçu une chimiothérapie (4,10,14). Le choix du traitement va dépendre du statut ménopausique de la patiente. Une patiente est considérée ménopausée si (8):

- Statut ménopausique au diagnostic
- Annextectomie bilatérale
- Age > 60 ans
- Age < 60 ans et aménorrhée depuis 1 an chez une patiente n ayant jamais reçu de chimiothérapie ou de tamoxifène
- Aménorrhée post chimiothérapie; si âge < 60 ans et dosage hormonaux en faveur de la ménopause

Il faut faire attention chez les patientes de moins de 60 ans ayant une aménorrhée chimio- induite car il y a un risque de reprise de l activité ovarienne même si les dosages hormonaux post-chimiothérapies sont en faveur d une ménopause.

Pour les patientes non ménopausées le traitement standard était le Tamoxifène (27). La durée optimale du traitement n est pas connue. Il était recommandé d'utiliser le Tamoxifène pendant une durée de 5 ans minimum (28).

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

- L association d une castration médicale par analogues de la LH-RH au Tamoxifène ou aux anti aromatases, chez les patientes jeunes ayant des facteurs de mauvais pronostic, augmente la survie sans récidive dans les études SOFT et TEXT (29) , cette association est de plus en plus utilisée . La durée optimale de cette castration est entre 2 à 5 ans. Il est préférable de faire des injections mensuelles. Les injections trimestrielles peuvent être sous-optimales pour une castration efficace mais peuvent être utilisées (10, 33).
- Une prolongation de l hormonothérapie à 10 ans est une option à discuter avec les patientes. La poursuite du Tamoxifène à 10 ans entraîne, dans les études ATLAS et ATTom, une diminution du taux de rechute et de mortalité spécifique par cancer du sein (29,30). Une prolongation par 5 ans du Letrozole chez les patientes devenues ménopausées augmente significativement la survie sans récidive et la survie globale en cas d envahissement ganglionnaire (31).

Pour les patientes d emblée ménopausées, les anti-aromatases pendant 5 ans sont le standard thérapeutique. Il n y pas de données actuelles suggérant la supériorité de l une des molécules (Anastrozole, Exemestane, Letrozole) sur les autres aussi bien en termes d efficacité que de tolérance (27). Une prolongation de l hormonothérapie au-delà de 5 ans pourra être discutée en RCP pour des patientes de mauvais pronostic, notamment celles avec une atteinte ganglionnaire.

Les anti-PARP

L étude Olympia a montré une amélioration de la survie sans récidive invasive à 3 ans des patients suivis pour un cancer du sein Her2- de haut risque de rechute. Cette nouvelle molécule va probablement rejoindre l arsenal thérapeutique dans les années à venir (33).

e. Les bisphosphonates

Après plusieurs essais avec des résultats contradictoires. Une méta-analyse a montré une réduction significative du risque de rechute chez les patientes ménopausées recevant les biphosphonates en adjuvant (32).

A partir de là une injection semestrielle de l acide zolédronique entre 2 à 5 ans est une option chez les patients à haut risque indépendamment du statut ménopausique ou celui des récepteurs hormonaux.

Les bisphosphonates peuvent être démarrés au début de la chimiothérapie. (34)

f. Les indications du traitement adjuvant (4,8,12)

Elles doivent être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire, Ils prendront en considération le type histologique + les facteurs pronostiques de la maladie + les facteurs propres à chaque patiente (âge, comorbidités,). En général dans :

- **Les tumeurs triple négatives :**
  - Si Taille ≥ 5mm (> pT1a) ou pN+ : chimiothérapie
  - Si Taille < 5 mm et pN0 : la décision dépendra des autres facteurs pronostics

- **Les tumeurs Her2 +:**
  - Si Taille ≥ 5mm (> pT1a) ou pN+ : chimiothérapie + thérapie ciblant Her2
  - Si Taille < 5 mm et pN0 : la décision dépendra des autres facteurs pronostics

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

- -

Les tumeurs RH+/Her2 : RCP

g. Les protocoles en adjuvant:

Ainsi pour les cancers du sein, nous pouvons retenir les protocoles suivants en adjuvant:

- **Pour les patientes Her2 négatives :**
  - ❖ 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2 J1) suivis de 3-4 cycles de Docétaxel 100mg/m2 J1, tous les 21 jours.
  - ❖ 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Pactitaxel hebdomadaire (80mg/m2) sans pause.
  - ❖ Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires (cancer de haut risque).
  - ❖ Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m2 GCSF toutes les 2 semaines (cancer de haut risque).
  - ❖ 4-6 TC (Docétaxel 75 mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) : femme âgée, N0,..

  En absence de pCR dans les cancers triples négatifs : Capécitabine en adjuvant (2000 mg/m2 pendant 14 jours puis 7 jours de repos) pendant 6 mois.

- **Pour les patientes Her2 positives :**
  - ❖ 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2 J1) suivis de 3-4 cycles de Docétaxel 100mg/m2 J1, tous les 21 jours. + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Docétaxel.
  - ❖ 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m2 J1, Cyclophosphamide 500mg/m2 J1) suivis de 3-4 cycles de Docétaxel 100mg/m2 J1, tous les 21 jours. + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Docétaxel.
  - ❖ 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Pactitaxel hebdomadaire (80mg/m2) + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.
  - ❖ 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) + 12 Pactitaxel hebdomadaire (80mg/m2) + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.
  - ❖ 6 cures de Docétaxel + Cyclophosphamide + Trastuzumab +/- Pertuzumab puis Trastuzumab +/- Pertuzumab pour 1 an au total
  - ❖ Schéma Tolaney: 12 Paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m2) + Trastuzumab pendant un an.

  En absence de pCR dans les cancers Her2+ : TDM1 3.6 mg/kg chaque 21 jours pour compléter les 18 cures du traitement ciblant her2 (Néo-adjuvant et adjuvant)

  - ❖ **Hormonothérapie pour toutes les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs:**

    Femmes non ménopausées :

    Tamoxifène.

    Analogue de la LH-RH + Tamoxifène

    Analogue de la LH-RH + anti-aromatases

    Femmes ménopausées :

    Anti-aromatases: Letrozole, Anastrozole ou Exemestane.

    Tamoxifène si CI aux anti-aromatases

    Après 5 ans d'hormonothérapie, le dossier doit être discuté en RCP pour voir le bénéfice/ risque d'une prolongation de l'hormonothérapie soit par :

    5 ans de Tamoxifène

    5 ans par des Anti-aromatases

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

3. TRAITEMENTS MEDICAUX DANS LA MALADIE METASTATIQUE:

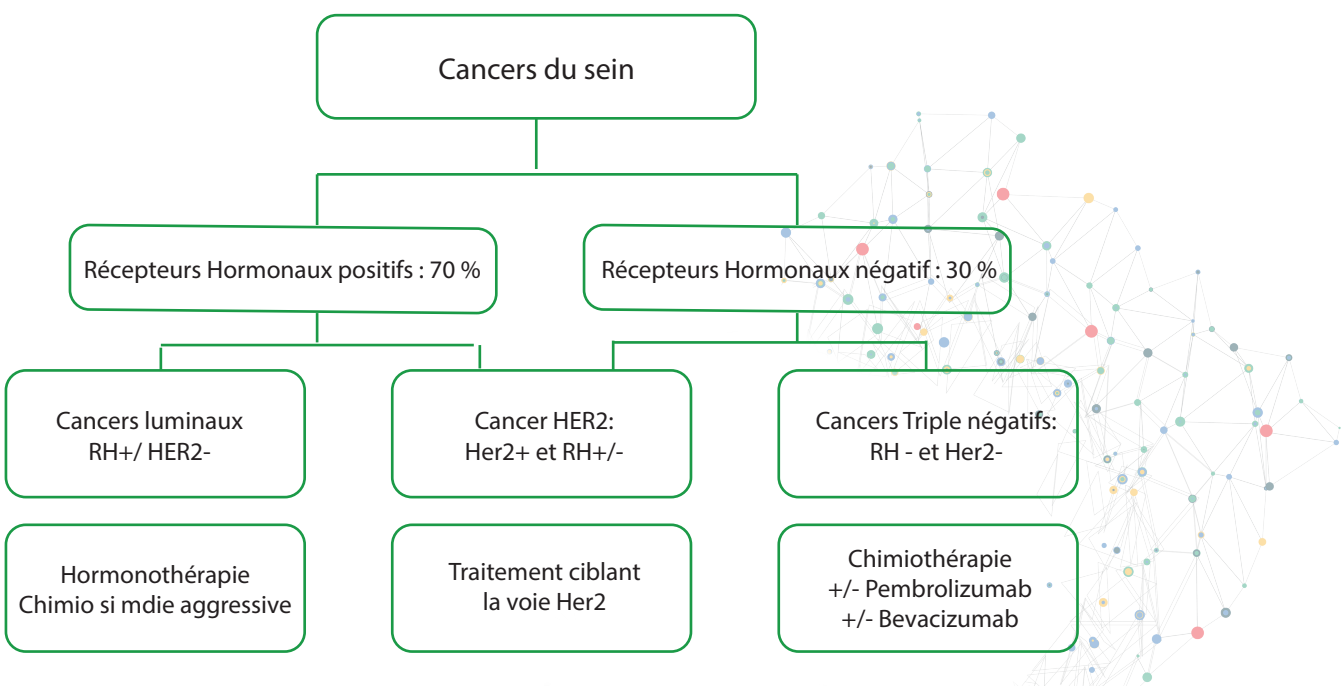
Le cancer du sein demeure une maladie incurable avec une SM de 4 ans. Sa prise en charge va reposer sur les traitements médicaux, en dehors de la maladie oligo-métastatique qui pourrait nécessiter un traitement multi modal (35).

Les moyens thérapeutiques dans la maladie métastatique sont : la chimiothérapie, l hormonothérapie, la thérapie ciblée, l immunothérapie et les soins de support.

En situation métastatique, la prise en charge des patientes dépend en premier du profil moléculaire de la tumeur. On distingue trois grandes classes :

1. Les tumeurs triple négatif dont la prise en charge se fera essentiellement par chimiothérapie +/- Immunothérapie, Bevacizumab ou sels de platine. Les inhibiteurs de PARP représentent une nouvelle option chez les patientes avec une mutation du BRCA.
2. Les tumeurs Her2 positives dont le traitement majeur repose sur l association des thérapies ciblant l her2 avec la chimiothérapie.
3. Les tumeurs RH positives et Her2 négatives qui regroupent un ensemble hétérogène de cancers avec des profils évolutifs différents. Pour ces cancers, avant de discuter la thérapeutique à proposer à la patiente, il faut déterminer les facteurs pronostiques liés au (à la ?) malade, le profil évolutif de la tumeur et les traitements déjà reçus en adjuvant [29]. Les autres facteurs à prendre en considération sont :
   - Age, OMS, co-morbidités, vécu et préférence du patient
   - Niveau d agressivité de la tumeur : volume tumoral, nombre et nature des sites métastatiques, présence d envahissement viscéral, cinétique tumorale, intervalle libre de rechute.
   - Expositions aux thérapeutiques antérieures (en adjuvant ou néo-adjuvant).

Les situations cliniques dans les stades avancés en 2021



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

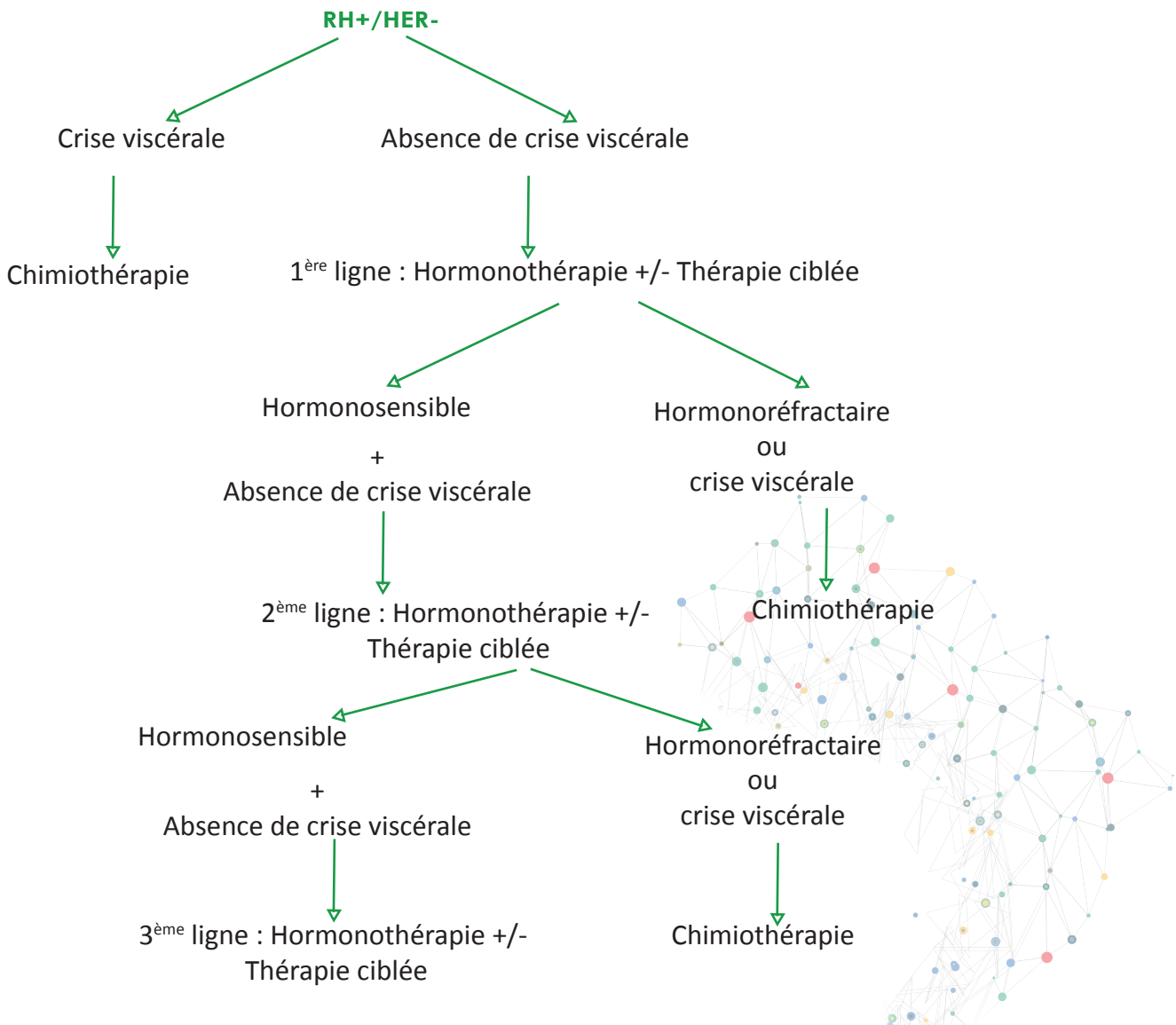
- **Recherche Statut BRCA chez les triples négatives et luminaux avec facteurs de risque**
- **Recherche statut PDL1 : chez les triples négatives**

Les bisphosphonates sont indiqués dans tous les cancers du sein métastatiques au niveau osseux, quelque soit le type moléculaire. On peut utiliser soit l acide zolédronique de façon mensuelle ou trimestrielle ou le Denosumab (33).

a. Les cancers du sein avancés RH+/ HER2- :

Chez ces patientes, il est primordial de rechercher la notion de crise viscérale, qui va orienter la stratégie thérapeutique :

- **La crise viscérale** est définie selon l ABC comme un dysfonctionnement sévère d un organe entraînant des signes et des symptômes, des anomalies biologiques ou une progression rapide de la maladie. La crise viscérale n est pas synonyme de métastases viscérales mais une évolution rapide nécessitant un traitement rapidement efficace.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

a1. L hormonothérapie +/- thérapie ciblée

Dans les cancers du sein métastatiques RH+/Her2-, la prise en charge a changé ces dernières années. L hormonothérapie est devenue le traitement de référence de ces cancers en dehors de deux situations particulières à savoir la crise viscérale et la maladie oligométastatique.

Dans la méta-analyse de la Cochrane publiée en 2003 ainsi que les données de la database ESME, la chimiothérapie n apporte pas un bénéfice supplémentaire par rapport à l hormonothérapie et cela au prix d une toxicité plus élevée (35). Ainsi, un traitement hormonal sera proposé aussi longtemps que la maladie demeure hormonosensible et cela que l on soit en première, en deuxième ou en troisième ligne de traitement.

Le choix des médicaments dépend à la fois du statut ménopausique, du délai de rechute et de la disponibilité des drogues.

En première ligne métastatique, les thérapies ciblant le cycle cellulaire ont démontré leur efficacité et leur innocuité. Les trois inhibiteurs de CDK4/6 disponibles sont: le Palbociclib, le Ribociclib et l Abemaciclib. L association de ces inhibiteurs des CDK4/6 avec une anti-aromatase a entraîné un doublement de la survie sans progression de la maladie, de la survie globale (dans l étude MONALEESA 7) et cela avec un profil de tolérance acceptable (37-39). Les principales toxicités étaient : La neutropénie non fébrile, l asthénie et l alopécie pour les deux premières molécules et la diarrhée pour l Abemaciclib. Au Maroc, seul le Palbociclib et le Ribociclib ont l AMM.

Une deuxième option thérapeutique en première ligne chez les patientes naïves de traitement, est le Fulvestrant 500 mg, qui avait montré dans l étude de phase III FALCON présentée à l ESMO en 2016, une amélioration de la survie sans progression par rapport à une anti-aromatase (40). Cette amélioration de la SSP est retrouvée uniquement en l absence de métastases viscérales. L association du Fulvestrant à une anti-aromatase est également une option dans certains guidelines (ASCO 2021).

Au-delà de la première ligne, l association des inhibiteurs de cyclines avec le Fulvestrant est fortement recommandée chez les patientes n ayant pas reçu d inhibiteurs de CDK4/6 en première ligne. Les données des trois grandes études de phase III, montrent un bénéfice majeur en situation avancée de la maladie, avec des médianes de survie sans progression de 16 mois avec l Abemaciclib et 9 mois avec le Palbociclib (41,42). Un bénéfice en survie globale est également rapporté avec l Abemaciclib et le Ribociclib.

L Alpelisib en association avec le Fulvestrant est une nouvelle option chez les patients ayant progressé sous hormonothérapie de 1ère ligne. Dans l étude SOLAR-1, 341 patients avec une mutation PIK3CA ont été randomisés entre Alpelisib plus Fulvestrant ou placebo plus Fulvestrant. L association a entraîné une amélioration significative de la PFS (11.0 mois v 5.7 mois, P, .001) sans bénéfice en SG. Les principales toxicités étaient : l hyperglycémie, la diarrhée et les rash cutanés. Cette molécule n a pas l AMM au Maroc et est indiquée uniquement en cas de mutation PIK3CA (43).

Les autres options thérapeutiques sont l association Everolimus et Exemestane, le Fulvestrant 500, les anti-aromatases et le tamoxifène.

L association hormonothérapie et chimiothérapie n est pas valide et ne doit pas être prescrite en dehors d essais cliniques (ABC5)

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Pour les patientes préménopausées, le traitement est similaire à celui des patientes ménopausées après castration. Cette castration pourrait se faire soit par analogue de la LH-RH, annexectomie bilatérale ou par irradiation. Le choix entre les trois options se fera en fonction de l accessibilité (35).

Les protocoles d hormonothérapie :

- **Femmes non ménopausées** :
  - ❖ Castration + Traitement similaire à la femme ménopausée.
- **Femmes ménopausées :**
  - ❖ Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Letrozole (2.5 mg par jour en continu)
  - ❖ Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Letrozole (2.5 mg par jour en continu)
  - ❖ Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1,J14, J28 puis tout les 28 jours)
  - ❖ Ribobociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tout les 28 jours)
  - ❖ Everolimus (10 mg par jour en continu) + Anti-aromatases
  - ❖ Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tout les 28 jours)
  - ❖ Anti-aromatases: Letrozole (2.5 mg/j), Anastrozole (1mg/j) ou Exemestane (25 mg/j).
  - ❖ Tamoxifène (20 mg/j) si CI aux anti-aromatases

a.2 Les traitements non hormonaux :

Sont similaires à ceux des cancers triples négatifs en dehors du Bevacizumab, du Carboplatine, sacituzumab govitecan et de l immunothérapie.

b. Les cancers du sein avancés triple négatifs :

b.1 La chimiothérapie : les données ne sont pas spécifiques au triples négatives

Les drogues les plus actives dans le cancer du sein sont représentées par : les anthracyclines, taxanes, Vinorelbine, Gemcitabine, Capécitabine, 5-fluorouracile, Cyclophosphamide, Méthotrexate, sels de platines, Doxorubicine liposomale, Ixabepilone, Eribuline (44).

Les associations sont : le EC100 avec l Epirubicine, ou l AC60 (Cyclophosphamide + Adriamycine), AT (Taxanes + anthracyclines), Paclitaxel + Gemcitabine, Vinorelbine + Capecitabine,

Plusieurs études + méta-analyses avaient montré un bénéfice en survie des associations à par rapport aux monochimiothérapies mais avec une toxicité plus importante. La critique de ces études est l absence de traitement croisé. Dans les études E1193 et SBCRG, autorisant un traitement croisé dans le bras monochimiothérapie en cas de progression, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative en termes de survie. D autres études ont montré que les associations séquentielles font aussi bien que les associations combinées avec un meilleur profil de tolérance (44-52). La plupart des guidelines (4, 10, 35) recommandent un traitement par monochimiothérapie. Les combinaisons doivent être utilisées en cas de maladies rapidement progressives mettant en jeu le pronostic vital immédiat.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

La chimiothérapie métronomique est une option raisonnable en cas de maladie ne nécessitant pas une réponse tumorale rapide.

b.2. Les anti-angiogéniques

En première ligne métastatique, plusieurs essais ont démontré le bénéfice de l adjonction du Bevacizumab (notamment en association aux taxanes) par rapport aux taxanes seuls, chez les patientes Her2 négatif (53-56). Dans la méta-analyse des trois essais randomisés de la première ligne métastatique (E2100, AVADO et RIBBON-1); la SSP est augmentée de 2,5 mois avec le Bevacizumab (HR=0,64 [0,57-0,71], p=0,0001), mais sans aucun bénéfice en SG. A partir de ces données le Bevacizumab est actuellement indiquée exclusivement en 1ère ligne métastatique en association avec le Paclitaxel.

b.3. Les anti-PARP :

Les inhibiteurs de PARP apportent un bénéfice significatif par rapport à une chimiothérapie standard, mais ce bénéfice est limité aux patientes porteuses d une mutation germinale BRCA. Les études qui ont testé ces inhibiteurs de PARP avaient inclus les tumeurs HER2- indépendamment du statut des récepteurs hormonaux.

Dans l étude OlympiAD, l Olaparib augmentait de façon significative la survie sans progression par rapport à une chimiothérapie standard chez les patients her2-, pré-traitées par anthracyclines ou taxanes en adjuvant ou en métastatique (7 versus 4.2 mois, p : 0.0009).

Ce bénéfice était surtout observé dans les cancers triples négatifs (HR 0.43, 95% CI 0.29- 0.63). L actualisation des données n a pas retrouvé d amélioration de la survie globale (57).

Une deuxième étude EMBRACA avec un autre inhibiteur de PARP, le Talazoparib, a inclus 430 patients présentant un cancer du sein métastatique HER2-négatif et une mutation constitutionnelle du gène BRCA1 ou BRCA2 et a comparé cette molécule à une chimiothérapie standard. Le Talazoparib entraîne également une amélioration de la survie sans progression chez la population mutée BRCA de 8.6 mois versus 5.6 mois (HR=0.54, 95%CI 0.41-0.71, p<0.0001) sans différence en SG. Chez la population triple négative, on retrouve un HR plus important 0.60 (95% CI 0.41-0.87) (58). Sur ces données, ces deux molécules ont obtenu l approbation de la FDA en 2018 chez les patientes her2 négatives métastatiques. Elles peuvent être proposées de la première à la 3ème ligne. Aucune molécule n a l AMM au Maroc.

A partir de ces données le testing BRCA n est plus uniquement pronostique. Il devient également théranostique et devrait être proposé à toutes les patientes avec un cancer du sein triple négatif ou ayant des facteurs de prédisposition génétique.

b.4 L immunothérapie :

L Atezolizumab est la première immunothérapie à avoir obtenue l approbation de la FDA dans le cancer du sein sur les données de l étude IMpassion 131 (59). Dans cette étude de phase III, 902 patientes avec des cancers du sein triple négatifs en première ligne de traitement ont été randomisées entre Atelozizumab + Nabpaclitaxel versus Placebo + Nabpaclitaxel. La Survie sans progression était significative (7.2 versus 5.5 mois) mais sans bénéfice en survie globale. Dans la population avec une expression de PD-L1≥1%. Le bénéfice était plus important pour la SSP et pour la SG (25.0 versus 15.5 months;). A partir du mois d Août 2021, le laboratoire a demandé le retrait de la FDA pour l Atezolizumab dans les cancers du sein triple négatifs. Il n est plus recommandé.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Le Pembrolizumab est la 2ème immunothérapie à obtenir l approbation de la FDA sur les données de l étude Keynote-355 (60). Dans cette étude de phase III randomisée, l ajout du Pembrolizumab (200 mg/ 3 semaines) à une chimiothérapie (nab-paclitaxel, paclitaxel, ou gemcitabine plus carboplatine) entraine une amélioration significative de la PFS (9.7 mois vs 5.6 mois, p-value=0.0012) chez les patientes en première ligne métastatique avec un score PD-L1 (CPS ≥10). L immunothérapie n est pas indiquée en monothérapie dans les lignes ultérieures à l exception des patientes avec un statut MSI-H/MMR-D. Le Pembrolizumab n a pas l AMM au Maroc.

b-5 Les anticorps conjugués

Le sacituzumab govitecan, est un conjugué d'anticorps monoclonal ciblant la protéine Trop-2 et d'un inhibiteur de topoisomérase approuvé par la FDA en 2021 pour le traitement du cancer du sein métastatique triple négatif au delà de la 2ème ligne de traitement. L efficacité et la tolérance de cette molécule ont été testées dans l étude de phase III randomisée ASCENT (61). Dans cette étude 529 patients, ayant reçu au moins deux lignes de traitement, ont été randomisés entre sacituzumab govitecan, 10 mg/kg à J1, J8/21 jours ou une chimiothérapie au choix de l investigateur. L objectif principal a été atteint avec une amélioration de la PFS de 1.7 vs 4.8 mois (HR 0.43; 95% CI: 0.35, 0.54; p<0.0001) et de la survie globale (11.8 vs6.9 mois HR 0.51; 95% CI: 0.41, 0.62; p<0.0001). Cette molécule n a pas l AMM au Maroc

Les protocoles de chimiothérapie :

Ainsi, pour les patientes Her2-, nous retiendrons les protocoles suivants :

- **Patientes n ayant reçu ni taxanes, ni anthracyclines, 3 options :**
  - Chimiothérapie avec anthracyclines seuls :
    - AC 60 (Doxorubicine 60mg/m2 + Cyclophosphamide 600 mg/m2) ou EC 100 (cf chimiothérapie adjuvante), tous les 21 jours.
  - Chimiothérapie avec Bévacizumab + taxanes (Triple négatif)
    - Bévacizumab 10mg/kg J1, J15, Paclitaxel 80mg/m2 J1, J8, J15, J1=J28.

- **Patientes pré-traitées par anthracyclines sans taxanes, 3 options :**
  - Monochimiothérapie :
    - Docétaxel 75/100 mg/m2 tous les 21 jours, ou Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m2
    - Carboplatine si triple négatif
  - Chimiothérapie avec bevacizumab + taxanes (Triple négatif)
    - Bévacizumab 10mg/kg J1, J15, Paclitaxel 80mg/m2 J1, J8, J15, J1=J28.

- **Patientes ayant déjà reçu anthracyclines et taxanes:**
  - Monochimiothérapie :
    - Eribuline 1.23 mg/m2 J1, J8. J1=J21
    - Vinorelbine hebdomadaire soit en IV 25 mg/m2, ou par voie orale 60 mg/m2
    - Capécitabine 1000 mg/m2 2x/j (x14jrs) tous les 21 jours
    - Gemcitabine 1g/m2 hebdomadaire
    - Reprise de l autre taxane non recu.
  - Polychimiothérapie :
    - Capécitabine 1g/m2 2x/j (x14J) + Vinorelbine 25mg/m2 J1, J8/21jrs

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Durée de la chimiothérapie :

Jusqu à progression ou toxicité intolérable, avec possibilité d arrêt et reprise après obtention d un bénéfice clinique optimal, la durée minimum recommandée est de 6 mois.

c. Pour les patientes Her2 + :

En première ligne, l adjonction du Trastuzumab aux taxanes a révolutionné le pronostic des patientes surexprimant l Her2, avec des survies médianes atteignant 25 à 27 mois (62, 63). L association Trastuzumab et anthracyclines étant contre-indiquée en raison d une toxicité cardiaque majeure. L association avec les taxanes a été pendant longtemps la combinaison optimale en première ligne de traitement. L étude de Slamon avait démontré la supériorité de l association en termes de réponse objective (61 % vs 36 %), survie sans progression (10,6 mois vs 6,1 mois) et survie globale (27,7 mois vs 18,3 mois), par rapport au Docétaxel seul [62]. Chez les patientes pré-traitées par taxanes, l association Trastuzumab et Vinorelbine semble tout aussi efficace avec des taux de réponses objectives atteignant 50% (64).

L association Pertuzumab + Trastuzumab + Docétaxel est arrivée par la suite et est devenue le nouveau schéma de référence en première ligne. Dans l étude CLEOPATRA, l association Pertuzumab + Trastuzumab + Docétaxel était supérieure en termes de réponse objective et de survie par rapport au seul blocage de l HER2neu par Trastuzumab + Docétaxel (65). L actualisation des données en 2020 confirme la supériorité du double blocage, la survie globale était de 57.1 mois pour le bras associant Pertuzumab + Trastuzumab +Docétaxel versus 40.8 mois pour le bras Trastuzumab+ Docétaxel avec une différence nette de 16.3 mois et un HR de 0.69 (95% CI 0.58-0.82).

En 2ème ligne de traitement, après échec du Trastuzumab, le Lapatinib associé à la capécitabine avait démontré une supériorité en SSP par rapport au Lapatinib seul (66).

Le TDM-1 (Trastuzumab emtansine, chimiothérapie associée à une thérapie ciblée) est arrivé par la suite. Dans l étude de phase III Emilia qui avait randomisée 991 patientes en 2ème ligne après échec du Trastuzumab. Le TDM-1 a montré une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale (29.9 vs 25.9 mois) par rapport à l association Lapatinib + Capécitabine (67).

Dans une autre étude de phase III, chez des patientes plus lourdement traitées, Theresa, le TDM-1 a montré sa supériorité par rapport aux choix de l investigateur aussi bien en termes de survie sans progression que de survie globale (22·7 vs 15·8 mois p=0·0007) (68). Il est devenu ainsi le nouveau standard en 2ème et 3ème ligne.

Le double blocage avec Tucatinib et Trastuzumab plus Capécitabine avait montré un léger bénéfice en SSP médiane de 2 mois et en SG médiane de 4 mois par rapport au Trastuzumab plus Capécitabine chez des patientes préalablement traitées par Trastuzumab, Pertuzumab et T-DM1, y compris les patientes présentant des métastases cérébrales, au détriment d'une toxicité plus élevée (diarrhée). Cette association qui a eu l approbation de la FDA peut être considérée comme une option thérapeutique dans ce cadre (69).

L'association Neratinib plus Capécitabine a été comparée à Lapatinib plus Capécitabine en troisième ligne ou au-delà montrant un bénéfice marginal en PFS sans différence significative en SG (70). Il n'y avait pas de bras comparateur avec Trastuzumab plus Capécitabine qui avait précédemment démontré dans une étude phase II une SG supérieure à celle du Lapatinib plus Capécitabine. Par conséquent, l'association Neratinib Capécitabine n'est pas recommandée en pratique clinique (ABC5). Des études supplémentaires sont donc

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

nécessaires pour établir le rôle potentiel de cette combinaison. Cette association a obtenu l approbation de la FDA.

Le Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) qui a obtenu l approbation de la FDA avait montré une activité importante dans une étude de phase II chez des patientes lourdement prétraitées (médiane des lignes thérapeutiques: 6) et constitue donc une option de traitement dans ce contexte (71).

Le Margetuximab plus chimiothérapie n a montré qu'un faible bénéfice en SSP de 1 mois par rapport au Trastuzumab plus chimiothérapie chez les patientes prétraitées par Pertuzumab et T-DM1 et ne peut donc être recommandé en pratique clinique (72). Il a obtenu l approbation de la FDA.

Ainsi, pour les patientes Her2 +, nous retiendrons les protocoles suivants :

En première ligne :

- Si accessibilité au Pertuzumab et au Trastuzumab:
  - Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Docétaxel 75 à C1 puis 100 mg/m2 (J1=J21)
  - Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab sous cutané (600 mg) + Docétaxel 75 à C1 puis 100 mg/m2 (J1=J21)
  - Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Paclitaxel 80mg/m2 J1, J 8, J15 (J1=J21)
  - Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab sous cutané 600 mg + Paclitaxel 80mg/m2 J1, J 8, J15 (tous les 21 jours)
  - TDM-1 3.6 mg/Kg à J1 (J1=J21) pour les rechutes inférieures à 6 mois.
- Si pas d accessibilité au Pertuzumab :
  - Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Docétaxel 75/100 mg/m2 (J1=J21)
  - Trastuzumab sous cutané 600 mg + Docétaxel 75/100 mg/m2 (J1=J21)
  - Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Paclitaxel 80mg/m2 J1J8J15 (J1=J21)
  - Trastuzumab sous cutané 600 mg + Paclitaxel 80mg/m2 J1J 8J15 (J1=J21)
- Si pas d'accessibilité au TDM1 pour les rechutes < 6mois
  - Lapatinib 1250 mg / jours en continu + Capécitabine 1g/m2 deux fois/jr x14jrs (tous les 21 jours),
  - Trastuzumab + Vinorelbine 25mg/m2 J1, J8 (tous les 21 jours)
  - Trastuzumab + Vinorelbine orale 60 mg/m2 J1, J8 (tous les 21 jours)
  - Trastuzumab + Capécitabine 1g/m2 deux fois/jr x14jrs (tous les 21 jours),
  - Trastuzumab + autre taxane non reçu.
- Au-delà de la première ligne métastatique (Décision RCP). a.1ère option : TDM-1
  Lapatinib + Capécitabine.
  Reprise Trastuzumab + chimiothérapie
  Trastuzumab + Lapatinib
  - Pour les patientes Her2+, RH+, maladie peu agressive, on peut discuter en RCP une association de thérapie ciblant Her2 + hormonothérapie.

Durée du traitement :

- Les thérapies ciblant l Her2 doivent être poursuivies jusqu à progression ou toxicité intolérable.
- Les taxanes sont donnés entre 4 à 8 cycles en fonction de la tolérance. Une maintenance par hormonothérapie peut être proposée chez les patientes RH+/HER2+.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188-194.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384:164-172.
3. Spring L, et al . Pathological complete response and impact in breast cancer: reccurence and survival : Patient level analysis. SABCS 2018
4. Thomssen C. Balic M. Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. Breast Care 2021;16:135-143.
5. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per- week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) [abstract]. Journal of Clinical Oncology 2014.
6. Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). Ann Oncol. 2019;30(suppl 5):V853-V854
7. Poggio F, Bruzzone F, Ceppi M, et al. Platinum- based neoadjuvant chemotherapy in triple- negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, Vo- lume 29, Issue 7, July 2018, Pages 1497 1508
8. Norikazu Masuda, Soo-Jung Lee, Shoichiro Ohtani, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376:2147-2159
9. h t t p: / / w w w . n ccn . or g/ pr of es s i on al s / physician_gls/f_guidelines.asp#breast
10. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-Year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016; 17(6): 791 800.
11. Schneeweiss A1, Chia S, Hickish T, Harvey V, Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278-84.
12. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380:617-628
13. Instituts Gustave Roussy et Curie. Cancers et pathologies du sein : Attitudes diagnostiques et therapeutiques, protocoles de traitement 2018 2020
14. Henderson Cl, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003; 21: 976-983.
15. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005, 352: 2302-2313.
16. Martin M, Lluch.A,Segui MA, et al. Effect of docetaxel-based adjuvant chemotherapy on disease-free survival in patients with high-risk node-negative breast cancer: Results from the GEICAM 9805 trial. Abstract n° 153, ASCO 2008.
17. Jones SE, Savin MA, Holmes FA. Phase III trial comparing doxorubicin plus

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Dec 1;24(34):5381-7

18. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials The Lancet, VOLUME 393, ISSUE 10179, P1440-1452.
19. Romond E, Suman VJ, Jeong J-H, Sle- dge, Jr. GW, Geyer, Jr. CE, Martino S, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Final Planned Joint Analysis of Overall Survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. S5-5 SABCS Dec 2012.
20. Slamon D, Eirmann W, Robert N, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and Trastuzumab, with docetaxel, carboplatin and Trastuzumab, in HER 2 poqitive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. Breast Cancer Res Treat (Abst.1).
21. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC®T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC®TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. SABCS 2015.
22. Tolaney SM, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer N Engl J Med 2015; 372:134-141January 8, 2015
23. von Minckwitz G, Procter MJ, De Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017; 377:122-131.
24. https://www.fda.gov/drugs/information onondrugs/approveddrugs/ucm590005.htm
25. https://www.ema.europa.eu/medicines/human/summaries-opinion/perjeta
26. Chan A, Delagoe S, Holmes FA, et al: Neratinib after trastuzu-mab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET). Lancet Oncol 17:367-377, 2016.
27. Parton M and Smith I.E. Controversies in the Management of Patients With Breast Cancer: Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 745-752.
28. Harold J. Burstein, Sarah Temin, Holly Anderson,et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. JCO Jul 20, 2014:2255-2269 T
29. Thewes B, Meiser B, Duric VM, et al: What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? Lancet Oncol 6:581-588, 2005.
30. Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-termeffects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogenreceptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomisedtrial. Lancet 381:805-816, 2013
31. Gray RG, Rea D, Handley K, et al: ATTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5)
32. Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5years of tamoxifen. J Clin Oncol 2008; 26: 1948 1955.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

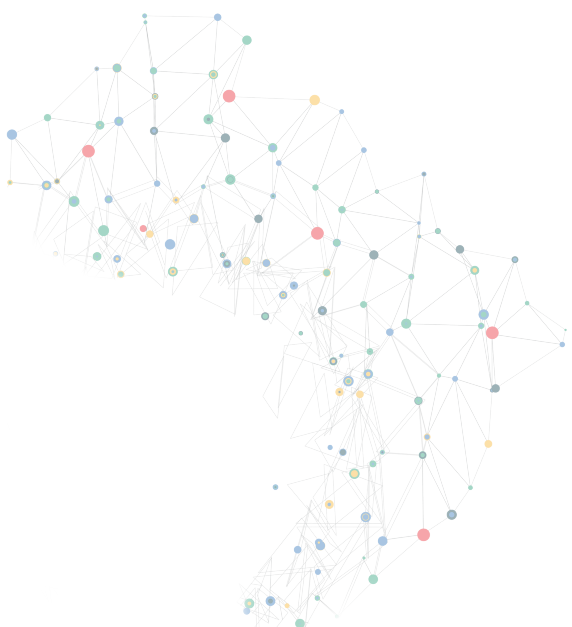
33. Tutt A, Garber JE, Kaufman B, et al: OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA1. Presented June 6, 2021.
34. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015; 386(10001): 1353 1361; Erratum Lancet 2016; 387(10013):
35. 4th ESO ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa et al. Annals of Oncology, Volume 29, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1634 1657
36. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D.Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003;
37. Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925
38. Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(18):1738.
39. Goetz MP, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017; 35(32):3638.
40. Robertson JF, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double blind, phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10063):2997.
41. Dickler MN, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer.Clin Cancer Res. 2017;23 (17):5218.
42. Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17 (4):425.
43. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2- negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol 32:208-217, 2021
44. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. Breast. 2013 Jun.
45. Andreopoulou E, Sparano JA. Chemothe- rapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Can- cer: An Overview. Curr Breast Cancer Rep. 2013 Mar 1;5(1):42-50.
46. Alba E et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. J Clin Oncol 2004; 22: 2587-93
47. Sledge GW et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21: 588-92

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

48. Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005; 93: 293-301
49. O Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol. 2002; 20: 2812-23
50. Albain KS, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). J Clin Oncol. 2004.
51. Chan S, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracyclinepretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol. 2005; 23:S 581
52. Tubiana-Mathieu N, Bougnoux P, Becquart D, Chan A, Conte PF, Majois F, et al. All-oral combination of oral vinorelbine and cape-citabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: an Inter-national Phase II Trial.Br J Cancer. 2009 Jul 21;101(2):232-7. Epub 2009 Jul 7.
53. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer.N Engl J Med. 2007 Dec 27;357(26): 2666-76.
54. Miles DW, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, et al. Final Overall Survival (OS) Results from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III AVADO Study of Bevacizumab (BV) Plus Docetaxel (D) Compared with Placebo (PL) Plus D for the First-Line Treatment of Locally Recurrent (LR) or Metastatic Breast Cancer (mBC). SABCS 2009.
55. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-
56. controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011 Apr.
57. Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017;377(6):523
58. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician s choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA-mutation. Presented at: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, TX. Abstract GS6-07
59. Schmid P1, Adams S1, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121
60. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab þ chemotherapy versus placebo þ chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):1000.
61. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al: ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician s choice in patients with previously treated metastatic triple-negative breast cancer. ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA17. Presented September 19, 2020.
62. Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344: 783-92.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

63. Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005; 23: 4265-74.
64. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer. 2007 Sep 1; 110(5): 965-72.
65. Swain S, Kim S, Cortes J, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer N Engl J Med 2015; 372:724-734
66. Geyer GE, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2006. 355; 26 : 2733-2743.
67. Diéras V1, Miles D2, Verma S3, Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
68. Krop IE1, Kim SB2, Martin AG3, Trastuzumab emtansine versus treatment of physician s choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):743-754. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3
69. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609.
70. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2 metastatic breast cancer previously treated with 2 HER2-directed regimens: findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. J Clin Oncol. 2019;37(15 suppl):1002.
71. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):610-621.
72. Rugo HS, Im SA, Wright GLS, et al. SOPHIA primary analysis: a phase 3 (P3) study of margetuximab (M) plus chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) plus C in patients (pts) with HER2-positive metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). J Clin Oncol. 2019;37(15 suppl):1000.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

II. CANCERS GYNECOLOGIQUES :

A. CANCERS EPITHELIAUX DE L OVAIRE

1. Stades localisés (I-IIA):

Les méta-analyses suggèrent que la chimiothérapie adjuvante à base de platines, améliore la survie sans progression et la survie globale dans les stades précoces. En revanche, la chirurgie optimale permet d identifier les patientes à faibles risque, pouvant ne pas bénéficier de la chimiothérapie adjuvante [13].

La chimiothérapie adjuvante est un standard dans le carcinome à cellules claires ovariens stade I. Elle peut ne pas être indiquée dans les stades IA grade 1 et stade IB grade 1 pour les types séreux, mucineux, endométrioide, et tumeurs de Brenner.

Les stades précoces de haut risque tous types histologiques confondus ; y compris : stade IA et IB grade 2, IC, tous les stades I grade 3 et stades IIA doivent être traités par chimiothérapie adjuvante [1]

Le protocole recommandé : paclitaxel + Carboplatine (tous les 21 jours):

- Paclitaxel 175 mg/m2 + Carboplatine AUC 5 (3 à 6 cycles)

2. Stades avancés (IIB-IV):

a- La chimiothérapie néo-adjuvante

Selon les recommandations internationales : la chirurgie optimale avec résidu macroscopique nul est le standard. Dans les stades III et IV non résécables d emblée, 3 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante seront indiqués, suivis d une chirurgie de cytoréduction d intervalle, puis de chimiothérapie adjuvante [1]. C est l association paclitaxel et carboplatine qui est indiquée en situation néo-adjuvante.

Le bévacizumab a été testé en néoadjuvant dans l essai ANTHALYA dans les cancers de l ovaire stade IIIC/IV avec une amélioration du taux de réponse complète dans le bras Bévacizumab et une tolérance acceptable [2].

b- Première ligne :

La méta-analyse de l AOCTG (Advanced Ovarian Cancer Trialists Group : 45 essais) actualisée en 1998 avait mis en évidence un gain en survie globale (de 5% à 2 et à 5 ans) lorsqu on utilise un sel de platine en 1ère ligne de chimiothérapie versus chimiothérapie sans platines [3].

Deux grandes études randomisées [4,5] avaient comparé Cisplatine + Paclitaxel versus Cisplatine + Cyclophosphamide, concluant à une amélioration significative en termes de réponse complète, survie sans progression et survie globale, du bras incluant le paclitaxel. Une méta-analyse avait démontré que cisplatine et carboplatine avaient une activité similaire dans les cancers de l ovaire, à condition d'utiliser des doses équivalentes. La carboplatine étant mieux tolérée [6].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Une étude japonaise JGOG de phase III a évalué le schéma standard toutes les 3 semaines contre carboplatine AUC5 associé au paclitaxel hebdomadaire dont les résultats sont en faveur d un bénéfice en PFS et OS dans le bras du taxol hebdomadaire [7].

La chimiothérapie intra-péritoneale par cisplatine et paclitaxel est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, au cas par cas en fonction des comorbidités et l état général, si résection complète ou optimale avec résidus inférieurs à 1 cm, par des équipes entraînées ; la CHIP n'a pas d'indication en dehors d'essais thérapeutiques [8].

Le Bévacizumab a été évalué dans le cancer de l ovaire. Deux études récentes ICON7 [9] et GOG 0218 [10] comparant chimiothérapie classique avec ou sans bévacizumab ont démontré une prolongation de la PFS en faveur de l adjonction du bévacizumab dans le traitement du cancer de l ovaire, ayant conduit à une obtention d AMM européenne et marocaine pour le bévacizumab. L actualisation de l essai ICON7 n a pas montré de bénéfice en survie globale dans la population générale. Par contre, un bénéfice en survie a été noté avec le bévacizumab chez les patientes de mauvais pronostic (stade III avec résection incomplète > 1 cm, stade IV) [11].

Les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose polymérase) sont des thérapies ciblées responsables d une létalité synthétique des cellules cancéreuses. Ils ciblent de façon sélective les cellules tumorales BRCA mutées, chez qui la perte de recombinaison homologue induit une dépendance essentielle sur d autres voies de réparation de l ADN, telles que BER (PARP). Récemment, plusieurs études de phase III ont testé et validé les inhibiteurs de PARP comme traitement de maintenance chez les patientes présentant un carcinome ovarien stade III/IV FIGO qui ont complété leur chimiothérapie de première ligne [12-14].

En effet, en cas de cancer de l ovaire avancé (stade III et IV), de type séreux ou endométrioïde, l Olaparib en maintenance pendant au moins 2 ans, a montré un bénéfice en survie sans progression, de plus de 3 ans chez les patientes avec mutation de BRCA qui ont répondu après une chimiothérapie à base de platine de première ligne (essai SOLO1) [12].

Deux autres essais de phase 3 positifs dans le cancer de l ovaire avancé (stade III et IV) ont confirmé l intérêt des inhibiteurs de PARP en maintenance dès la prise en charge initiale indépendamment des mutations BRCA. Il s agit de l essai PRIMA qui a montré que le Niraparib en maintenance apportait un bénéfice en survie sans progression de 5 mois chez des patientes de pronostic défavorable (inopérables ou avec de la maladie résiduelle après chirurgie de cytoreduction) [13]. L essai français PAOLA était le premier à évaluer l association d un inhibiteur PARP avec le bévacizumab en maintenance de première intention dans le cancer de l ovaire avancé. Le bénéfice en survie sans progression était de plus de 6 mois chez les patientes avec un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique [14].

Dans notre contexte, le protocole recommandé est :

- 6 cycles de paclitaxel + Carboplatine (tous les 21 jours): Paclitaxel 175 mg/m2 + Carboplatine AUC 5
- 6 cycles de Bévacizumab + Paclitaxel + Carboplatine (tous les 21 jours) puis 12 cycles de bévacizumab dans les stades IIIB-IV réséqués ou définitivement non opérables :
  - Bévacizumab 7.5 mg/Kg + Paclitaxel 175 mg/m2 + Carboplatine AUC 5

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Si réponse à la chimiothérapie de première ligne :

- Olaparib * 300mg 2 fois par jour si BRCA muté
- Niraparib * 300mg par jour
- Olaparib * 300mg 2 fois par jour (durée maximale de 2 ans) si HRD + bévacizumab 7.5mg/kg (durée maximale de 15 mois) si le bévacizumab était inclus dans le protocole initial.

- Molécule indiquée scientifiquement mais n a pas l AMM au Maroc.

3. Deuxième ligne :

Le carcinome ovarien en rechute, est classé en deux catégories, en fonction de l intervalle libre de rechute après la fin de la chimiothérapie. On distingue les rechutes sensibles aux platines, lorsqu elles surviennent au-delà de six mois. Chez ce type de patientes, on peut réintroduire les sels de platines, tandis que la rechute résistante aux platines, survient avant les six mois [15,16].

Plusieurs drogues ont été testées chez les patientes en rechute résistante aux platines : doxorubicine liposomale, topotécan, étoposide oral, gemcitabine, docetaxel, et vinorelbine.

En novembre 2014, la FDA a approuvé le bévacizumab dans le traitement des cancers épithéliaux de l ovaire récidivants et résistants aux sels de platines, prétraités par au maximum deux lignes de chimiothérapie. Il a été testé en association au paclitaxel, doxorubicine liposomale pégylée et topotecan. Le bévacizumab a été approuvé suite aux résultats de l essai de phase III Aurelia, qui a colligé les patientes avec cancer ovarien résistant aux platines à recevoir soit la chimiothérapie seule, soit en association au bévacizumab à la dose de (10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines), jusqu à progression ou toxicité inacceptable. Cet essai a démontré un bénéfice en survie sans progression avec une médiane de 3.4 mois versus 6.7 mois dans le bras bévacizumab avec chimiothérapie et en termes de réponse objective 11.8% versus 27.3%, respectivement (P = .001). Pas de bénéfice significatif en survie globale [17].

L essai Ocean, de phase III, a quant à lui testé chez les patientes avec cancer ovarien récidivant sensible aux platines, le bévacizumab en association à la gemcitabine plus carboplatine versus chimiothérapie plus placebo, pour six à dix cycles, puis le bévacizumab ou placebo ont été maintenus jusqu à progression. Il y avait un bénéfice en survie sans progression de 12.4 mois versus 8.4 (hazard ratio 0.48, P < 0.0001) et en réponse objective (78.5% versus 57.4%, P <.0001) [18].

Concernant les inhibiteurs de PARP dans cette situation, l olaparib est indiqué chez les patientes présentant un carcinome ovarien de haut grade séreux ou endométrioïde avec une mutation BRCA germinale ou somatique avec une rechute platine sensible > 6months et montrant une réponse à la réintroduction d un sel de platine [19-20]. Le Niraparib et le Rucaparib ont démontré un bénéfice en PFS chez les patientes sensibles au platine en maintenance indépendamment du statut mutationnel BRCA [21-22].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Le protocole recommandé en rechute :

- Sensibles aux platines : Paclitaxel 175 mg/m2 + Carboplatine AUC 5 (tous les 21 jours) suivie de maintenance si réponse : olaparib 300mg 2 fois par jour ou niraparib 300mg par jour ou rucaparib * 600mg 2 fois par jour
- Résistants aux platines : monothérapie (Paclitaxel hebdomadaire, Gemcitabine, Topotecan.) et bévacizumab 15mg/kg (tous les 21 jours).

- Molécule indiquée scientifiquement mais n a pas l AMM au Maroc

Références :

1. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2021.
2. Z. Rouzier R, Gouy S, Selle F et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. Eur J Cancer. 2017 Jan;70:133-142
3. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Br J Cancer 1998;78:1479 87.
4. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996;334:1 6.
5. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst 2000;92:699 708.
6. Alberts DS. Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer. Semin Oncol. 1995 Oct;22(5 Suppl 12):88-90.
7. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2009 Oct 17;374(9698):1331-8.
8. Ceresoli M, Frigerio L, Ansaloni L. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1363.
9. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J,et al; ICON7 Investigators A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011; 365(26):2484-96.
10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365: 2473 83.
11. Amit M Oza, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2015; 16: 928 36
12. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med.2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
13. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-2402. doi:10.1056/NEJMoa1910962
14. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2416-2428. doi:10.1056/NEJMoa1911361
15. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet. 2003 Jun 21. 361(9375):2099-106.
16. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. J Clin Oncol. 2006 Oct 10. 24(29):4699-707.
17. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014 May 1. 32(13):1302-8.
18. Aghajanian C et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 10;30(17):2039-45
19. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21. CD004706.
20. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(8):852-861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
21. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(1):75-87. doi: 10.1016/ S1470-2045(16)30559-9.
22. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-2164.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

D- Les maladies trophoblastiques persistantes

Les tumeurs trophoblastiques persistantes (TTP) sont classées en bas risque et haut risque selon un score pronostique établi par la FIGO. Le traitement des TTP de bas risque (score ≤ 6) est relativement consensuel sur le fait qu il faut réaliser une monothérapie de première intention. Cinq schémas différents ont été étudiés : le méthotrexate seul, le méthotrexate associé à l acide folinique, l actinomycine D seule, le méthotrexate et l actinomycine en traitement séquentiel, l étoposide oral. La plupart de ces traitements montrent une efficacité supérieure à 70%. Aucune étude randomisée n a comparé l efficacité de ces différentes chimiothérapies. Un taux de réponses complètes allant jusqu à 80% a été rapporté avec une monothérapie à base de méthotrexate hebdomadaire [1]. Pour les TTP de risque élevé (score de la FIGO ≥ 7), la nécessité d une polychimiothérapie est reconnue par tous les auteurs. Plusieurs protocoles ont été proposés. Les protocoles MAC et CHAMOCA se sont révélés toxiques et moins efficaces que l EMA-CO [2]. La plus grande série publiée évaluant l EMA-CO avait montré un taux de réponses complètes de 78% avec un profil de tolérance correct [3]

Le protocole recommandé

- TTP de faible risque (score de la FIGO <7) : Méthotrexate 40mg/m2 hebdomadaire
- TTP de haut risque est : Cure EMA : J1 VP16 100mg/m2, MTX 100mg/m2, Actino 0,5mg DT / J2 VP16 100mg/m2, Actino 0,5mg DT, acide folinique 15mg 2 fois/j. Cure CO : J8 Vincristine 1mg/m2, cyclophosphamide 600mg/m2

Références :

1. Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twiggs LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 1988 Nov;31(3):435-8
2. Kim JS, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, Jung JK. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT 25 years experiences of KRI-TRD. Int J Gynecol Obst 1998 ; 60 : S85-S96.
3. Newlands ES, Bower M, Holden L, Short D, Seckl MJ, Rustin GJS, Begent RHJ, Bagshave KD. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. J Reprod Med 1998; 43: 111-8.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

B. CANCERS DU COL UTERIN

1. Dans la maladie localisée

La radio-chimiothérapie concomitante (RCC) est le standard thérapeutique des cancers du col utérin localement avancés. La RCC a été évaluée dans plus de 15 essais randomisés. Cinq essais randomisés avaient démontré la supériorité de la RCC versus Radiothérapie seule [1-5].

Ceci a été confirmé par la méta-analyse de Green, incluant 19 essais randomisés, comportant 4580 patientes, comparant la RCC versus radiothérapie seule, dont 12 avec cisplatine. Cette méta-analyse avait démontré un bénéfice significatif en survie sans récidive (bénéfice absolu de 16 %), et en survie globale (bénéfice absolu de 12 %), en faveur de la RCC à base de cisplatine [6].

Le bénéfice de l association chimioradiothérapie concomitante est observé dans les différents stades de la maladie (IB2 à IVA).

Les schémas de traitement utilisés dans les différents essais étaient différents pour la radiothérapie et pour la chimiothérapie. Ces résultats ont été obtenus avec différentes molécules de chimiothérapie incluant le cisplatine, soit en monothérapie a la dose de 40mg par m2 hebdomadaire, soit associé à d autres cytotoxiques comme le 5-fluoro-uracile. Dans l un des essais, l association cisplatine et 5-fluoro-uracile s est révélée plus toxique que le cisplatine seul, à résultat carcinologique égal [7].

2. Dans la maladie métastatique

Dans le cancer du col métastatique ou récidivant non opérable, le standard thérapeutique est une chimiothérapie à base de cisplatine. Une étude de phase III du GOG [8] a comparé 3 schémas différents du cisplatine : 50mg/m2 ou 20mg/m2 x5J ou 100mg/m2 J1= J21. Il n y avait pas de différence en termes de survie sans progression et survie globale. Les auteurs ont conclu que le cisplatine 50mg/m2 toutes les trois semaines était le standard en monothérapie.

La seule étude ayant montré un bénéfice en termes de survie globale d une polychimiothérapie versus cisplatine en monothérapie est celle ayant testé l association topotecan plus ciplatine [9].

Une autre étude avait comparé 4 combinaisons à base de cisplatine avec paclitaxel, topotecan, gemcitabine et vinorelbine. Il n y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les quatre bras avec des profils de toxicité différents [10].

Un essai de non infériorité a comparé un bras standard à base de paclitaxel et cisplatine (TP) versus un protocole expérimental par paclitaxel carboplatine (TC). L objectif primaire de l étude était la survie globale. Les résultats de cette étude confirment la non infériorité de TC par rapport à TP dans l ensemble de la population étudiée. Par contre, dans le sous-groupe n ayant jamais reçu un sel de platine (dans le cadre de la RCC), le TP s est révélé supérieur à TC. Les auteurs ont conclu que TC pourrait être le traitement standard des patientes présentant un cancer du col utérin métastatique ou récidivant en dehors de celles naïves de tout traitement à base de platines [11].

Une autre étude de phase III récente a évalué la place du bévacizumab dans le cancer du col utérin avancé ou métastatique. Environ 450 patientes ont été randomisées à recevoir une chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotecan) avec ou sans bévacizumab. L objectif primaire de l étude était la survie globale. Il y avait un bénéfice significatif en faveur des bras de chimiothérapie en combinaison au bévacizumab en termes de survie globale avec un profil de toxicité acceptable [12].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références:

1. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1154-61.
2. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1137-43.
3. Rose PG, Bundy BN,Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med 1999 ; 340: 1144-53.
4. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WCJ, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 1339-48.
5. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early- stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18 : 1606-13.
6. Green JA,Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix : a systematic review and meta-analysis. Lancet 2001 ; 358 : 781-6.
7. Haie-Meder C, De Crevoisier R, Bruna A, Lhommé C, Pautier P, Morice P, Castaigne D, Bourhis J. Associations chimioradiothérapie chez les patientes atteintes d un carcinome du col utérin. Bull Cancer 2005 ; 92 (12) : 1032-8
8. P Bonomi, JA Blessing, FB Stehman, PJ DiSaia, L Walton and FJ Major. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. JCO August 1, 1985 vol. 3 no. 8 1079-1085
9. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4626-33
10. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. Phase III trial of four cisplatin-contai- ning doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4649-55.
11. Kitagawa R, Kastumata N, Shibata T, et al. (2015) Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. J Clin Oncol 33:2129 2135.
12. Krishnansu S. Tewari, Michael W. Sill, Harry J. Long, III, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. N Engl J Med 2014; 370:734-743

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

C. CANCERS DE L ENDOMETRE

1. Dans la maladie localisée

Selon la Conférence de Consensus on Endometrial Cancer de l ESMO-ESGO-ESTRO (2015); en se basant sur les résultats de l essai NSGO/EORTC/Iliace et les résultats de plusieurs essais prospectifs et rétrospectifs, la radiothérapie suivie de chimiothérapie adjuvante est recommandée dans tous les cancers de l endomètre stade III [6]. La chimiothérapie adjuvante est controversée dans les cancers de l endomètre de haut risque (stade I endométrioide de grade 3, invasion myométriale de plus de 50% et les types histologiques séreux et à cellules claires) [6].

2. Dans la maladie métastatique

Il n existe pas de standard thérapeutique pour le traitement des cancers métastatiques de l endomètre. Deux larges essais de phase III, le premier mené par le GOG et le deuxième par l EORTC, ont montré la supériorité de l association Doxorubicine/ Cisplatine par rapport à la monothérapie en termes de réponse objective et de survie sans progression mais sans impact sur la survie globale [1,2]. Les essais phase II portant sur l association paclitaxel/ Carboplatine ont montré des taux de réponse allant de 46% à 78% avec un profil de tolérance excellent [3,4].

L association de trois drogues Doxorubicine/Cisplatine/Paclitaxel supportée par les facteurs de croissance est significativement supérieure à l association de deux drogues (Doxorubicine/Cisplatine) mais au prix d une toxicité accrue [5].

Une hormonothérapie par progestatifs (megestrol acetate ou medroxyprogestreone acetate) peut être proposée chez des patientes ayant un cancer de l endomètre métastatique de Grade 1 ou 2 de type endometrioide exprimant les récepteurs hormonaux et ayant un cancer lentement évolutif sans localisations viscérales secondaires menaçantes.

Références :

1. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2004;22(19):3902-3908.
2. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. Ann Oncol. 2003;14(3):441-448.
3. Sorbe B, Andersson H, Boman K, et al. Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(4):803-808. Epub 2007 Oct 18.
4. Sovak MA, Dupont J, Mensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):197-203
5. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or wit- hout paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 22 (11): 2159-66, 2004
6. N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Ann Oncol 2015; 00: 1 26, 2015

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

III. CANCERS DIGESTIFS

A. CANCER COLO-RECTAL

1. Dans la maladie localisée

1.1. La chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie standard dans les cancers du côlon, stades III (optionnelle dans les stades II de mauvais pronostic), est 6 mois de FOLFOX4, depuis l essai MOSAIC [1], qui avait démontré une supériorité significative en survie sans maladie de ce protocole versus LV5FU2. Après un suivi médian de 4 années, il y avait une réduction du risque de récidive de 24% dans toute la population de l essai et de 25% dans les stades III.

La supériorité d un schéma associant le 5 fluorouracile (5-FU), acide folinique et oxaliplatine versus 5 fluorouracile et acide folinique seuls, avait été confirmée par l essai américain NSABP C-07 [2].

Le FOLFOX4, est un protocole qui associe une perfusion continue de 5 fluorouracile sur 48h en plus de l acide folinique et de l oxaliplatine.

Le protocole XELOX (association de la capécitabine et oxaliplatine) a également démontré sa supériorité sur une association de 5-FU bolus /acide folinique dans les cancers du côlon stade III, (Survie sans maladie à 3 ans : 71 % vs. 67 % (HR 0,80, p=0,0045), ce qui en fait un protocole standard en adjuvant [3].

La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les stades III et est une option, à discuter en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans les stades II avec facteurs de mauvais pronostic (T4, nombre de ganglions examinés < 12, Adénocarcinome peu différencié, embols veineux, lymphatiques ou engainements périnerveux, péritonite, occlusion, statut MSS) [4-6]. En effet les données de la littérature sont insuffisantes pour démontrer un bénéfice clair de la chimiothérapie adjuvante dans les tous les stades II, puisque la survie diffère en fonction des facteurs pronostiques et les études n ont pas un niveau de preuve suffisant : absence d études spécifiques, essentiellement des analyses de sous-groupes, études avec des protocoles anciens testant les fluoropyrimidines seuls [7-9].

L indication de chimiothérapie adjuvante dans les adénocarcinomes du rectum n est pas claire. La question de la chimiothérapie adjuvante après radio-chimiothérapie néo- adjuvante est controversée étant donné qu il n y a que peu d études de bonne qualité : la plupart sont anciennes, le protocole de chimiothérapie est non optimal, la population hétérogène: stades II/III [7,10,11]. L attitude est habituellement calquée sur le cancer du côlon.

La question de la durée (3 versus 6 mois) de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du côlon de stade III, en vue de réduire les effets secondaires, a été testée dans le cadre de de l étude IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) [12]. Il s agit d une étude regroupant 6 essais randomisés, intégrant 12 pays, ayant inclus 12 834 patients, dont l objectif était de tester la non-infériorité de 3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX). Les conclusions de cette étude sont que 3 mois de XELOX étaient non inférieurs à 6 mois pour les tumeurs de bas risque (T1-3, N1). 6 mois de FOLFOX étaient supérieurs à 3 mois de FOLFOX, pour les tumeurs de haut risque (T4 et/ou N2). Bien sûr la réduction de la durée de la chimiothérapie permettait de réduire significativement le taux de neuropathies. Toujours dans le cadre de l étude IDEA, 3273 patients avaient un cancer du côlon de stade II avec au moins un facteur de mauvais pronostic (T4, peu différencié, nombre de ganglions examinés < à

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

12 ou 10 selon les pays, occlusion, perforation, emboles vasculaires ou engainements péri-nerveux), les 2/3 avaient reçu du XELOX. Les résultats étaient concordants avec ceux obtenus pour le stade III : à savoir une non-infériorité de 3 mois de XELOX avec 6 mois de XELOX et une supériorité de 6 mois de FOLFOX versus 3 mois de FOLFOX, avec un profil de tolérance en faveur de 3 mois de chimiothérapie [13-15].

Dans toutes les situations la décision de chimiothérapie adjuvante, en particuliers dans les stades II et dans les adénocarcinomes du rectum, devrait être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La recherche d un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l administration d une chimiothérapie à base d une fluoropyrimidine est actuellement recommandée par la majorité des sociétés savantes. Ce test n étant pas disponible au Maroc, il convient de le prescrire s il est accessible.

1.2. La chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du rectum

La radiochimiothérapie concomitante (RCC) est un standard dans les cancers du bas et moyen rectum classés T3 et T4 en pré-opératoire [16,17]. Il s agit actuellement d une option recommandée dans les adénocarcinomes du haut rectum à moins de 1mm du fascia recti [11].

La RCC améliore le taux de réponse et réduit le risque de rechute locale par rapport à la radiothérapie seule [18,19]. Il a été démontré une équivalence entre la capécitabine et le 5 FU [20,21].

Le concept du « Total neoadjuvant treatment » (TNT) a été validé par deux essais de phase III randomisés [22-24], il consiste en l administration d une chimiothérapie d induction ou de consolidation en plus de la radiothérapie. Dans l essai RAPIDO, les patients étaient randomisés entre un bras standard de radiochimiothérapie concomitante versus 6 cycles de XELOX ou 9 cycles de FOLFOX administrés 11 à 18 jours après une radiothérapie courte (5x5Gy), chez des patients présentant un Adénocarcinome du rectum localement avancé (≥1 des facteurs de haut risque vu en IRM: T4a /b, embols vasculaires, N2, atteinte du mésorectum). La chirurgie était réalisée 2-4 semaines plus tard. Un tiers des tumeurs étaient T4 avec 65% de N2, et plus de 60% avaient plusieurs facteurs de risque sus-cités. 59% des patients dans le bras standard ont eu une chimiothérapie adjuvante. L objectif primaire a été atteint avec une réduction de 7% du taux d échec lié au traitement à 3 ans (30,4% TNT vs 23,9% bras standard) (HR à 0.75 et p=0.019) de même que la survie sans métastases à 3 ans (26,8% TNT vs 20% bras standard) (HR 0.69 p=0.005). Cependant, la survie globale à 3 ans était similaire à 89% dans les deux groupes, de même que le taux de rechute locale (8.7% exp vs 6.0 standard à 3 ans). Par ailleurs il y a eu un doublement du taux de réponse pathologique complète dans le bras TNT (28,4% TNT vs 14,3% bras standard) (p<0,001). La tolérance globale était similaire entre les deux bras. L étude française de Phase III PRODIGE 23, a testé chez 461 patients avec un cancer du rectum localement avancé (T3-4Nx, <15cm de la marge anale) le même concept de "TNT" avec une séquence différente : un bras standard de Radiochimiothérapie concomittante versus un bras expérimental comportant une Chimiothérapie d induction avec 3 mois de Folfirinox (6cycles) suivie de Radiochimiothérapie concomittante puis chirurgie 7 semaines plus tard, suivie en adjuvant de 3 mois de FOLFOX (ou capécitabine). Les patients étaient âgés entre 18 ans et 75 ans, en bon état général (PS0 dans 77% -1) avec un adénocarcinome rectal évalué à l IRM : cT3 dans 80% des cas, T4 dans 17%, cN+ dans 90% des cas. 92% des patients ont pu achever les 6 cycles de chimiothérapie dans le bras TNT avec des toxicités gérables habituelles de neutropénie et diarrhée. La réponse histologique complète était améliorée dans le bras TNT (27,85% vs 12,1%). Paradoxalement, la chimiothérapie adjuvante était mieux tolérée dans le bras TNT. La survie sans maladie à 3 ans était de 75,7% dans le bras TNT vs 68,5% dans le bras standard (HR 0.69, p = 0.034). La survie sans métastase à 3 ans était aussi significativement améliorée dans le groupe TNT

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

(78.8% vs 71.7% ; HR 0.64, p=0.017) avec une bonne qualité de vie pour le bras TNT (moins d impuissance sexuelle relative à une bonne chirurgie). Il n y avait pas de différence significative sur le taux de récidive locale (4,3 % vs 5,7 %) ni sur la survie globale à 3 ans (bien que proche de la significativité : 90,8 % pour le groupe TNT vs 87,7, HR 0,65 [0,40-1,05], p=0,077).

2. Dans la maladie métastatique:

Plusieurs protocoles de chimiothérapies ont démontré leur efficacité en première ligne métastatique dans le cancer colo-rectal (FOLFOX 4, FOLFIRI, XELOX) [25-30].

Il a été démontré que l adjonction du Bevacizumab au XELOX et FOLFIRI améliorait de manière significative la survie sans progression pour le XELOX et la survie globale pour le FOLFIRI [31-32].

Le Bevacizumab a également été testé en association à l Oxaliplatine, en 2ème ligne, chez des patients en progression sous une chimiothérapie de première ligne métastatique à base d irinotécan sans Bevacizumab. Il avait démontré un bénéfice du bras FOLFOX (5FU perfusion continue+ Oxaliplatine) + Bevacizumab versus FOLFOX-placebo, avec une augmentation significative de la survie globale (SG) : 12,9 mois versus 10,8 mois [33].

L étude TML, avait démontré la supériorité de la poursuite du Bevacizumab en association avec une deuxième ligne de chimiothérapie après échappement à une première ligne de chimiothérapie et bevacizumab versus chimiothérapie seule. La survie globale était significativement améliorée (11,2 mois verus 9,8 mois ; HR : 0,81, p=0,0062) [34].

Deux anticorps monoclonaux anti-EGFR sont actuellement validés dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS sauvage (non muté), qui correspond à environ 50% des patients porteurs d un cancer colorectal métastatique. L efficacité antitumorale du Cetuximab a d abord été démontrée en troisième ligne métastatique. Le premier essai, dénommé BOND, avait été réalisé dans une population réfractaire à la chimiothérapie (oxaliplatine et irinotecan), et avait comparé la combinaison cetuximab et irinotécan avec le Cetuximab en monothérapie. Le bras combiné améliorait significativement le taux de RO ainsi que la SSP (4,1 contre 1,5 mois) ($p < 0,001$) [35]. L essai EPIC avait évalué l association FOLFIRI-Cetuximab versus irinotecan seul, en 2ème ligne après progression sous chimiothérapie à base d oxaliplatine, démontrant un bénéfice en SSP pour le bras avec Cetuximab [36]. De même l adjonction du Cetuximab au FOLFIRI en première ligne thérapeutique, chez les patients porteurs d un statut RAS sauvage non muté, améliorait significativement la survie globale des patients dans l essai CRYSTAL [37].

Le panitumumab, un anticorps monoclonal anti-EGFR entièrement humain, a également démontré son efficacité dans des essais de phase III randomisés en première ligne (en association au FOLFOX) [38], en deuxième ligne (en association au FOLFIRI) [39] et en énième ligne en monothérapie [40]. Le panitumumab également n étant efficace que chez les patients porteurs d une tumeur avec un statut RAS sauvage.

Deux autres anti-angiogéniques, l Aflibercept [41] et le Ramucirumab [42] ont également été testés en association à la chimiothérapie en 2ème ligne thérapeutique avec un bénéfice en survie globale par rapport à la chimiothérapie seule.

Deux grands essais thérapeutiques ont essayé de répondre à la question de la meilleure option thérapeutique en première ligne chez les patients RAS sauvage : Bevacizumab + Chimiothérapie ou anti-

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

EGFR + chimiothérapie : l essai allemand FIRE-3 [43] et l essai du CALGB/SWOG 80405 [44]. Dans FIRE 3, le bevacizumab + FOLFIRI a été comparé au cetuximab + FOLFIRI, l objectif primaire était la réponse objective chez la population en intention de traiter. Cet objectif n a pas été atteint, avec aucune différence en RO entre les deux bras mais il y avait un avantage significatif en SG en faveur du bras cetuximab+ FOLFIRI (objectif secondaire). Le deuxième essai avait comparé bevacizumab + chimiothérapie versus cétuximab + chimiothérapie ; il n y avait aucune différence en survie globale entre les deux bras. Dans cet essai, l objectif primaire était la survie globale qui est beaucoup plus approprié que la RO dans cette situation clinique. Selon ces deux essais concernant la séquence thérapeutique : Chez les patients RAS sauvage (50% CCR), il n est pas clair que l ordre d administration des thérapeutiques ciblées (bevacizumab versus anti-EGFR) compte. Les deux options thérapeutiques sont à utiliser de façon séquentielle. D autres facteurs peuvent entrer en ligne de compte pour le choix entre les deux classes thérapeutiques anti-EGFR versus Bevacizumab en première ligne, notamment la localisation de la tumeur : colon gauche versus droit, et l objectif de la chimiothérapie : palliative versus conversion en maladie résécable. En effet il a été démontré que la localisation de la tumeur était un facteur pronostique, le cancer du côlon droit étant de plus mauvais pronostic. Les données de plusieurs études et méta-analyses ont également suggéré, le caractère prédictif de la latéralité du cancer [45,46] : efficacité des anti-EGFR dans les cancers du côlon gauche et du bevacizumab dans les cancers du côlon droit. Cet élément peut être pris en compte pour le choix thérapeutique. Par ailleurs, en cas de statut RAS sauvage, les anti-EGFR peuvent être proposés en première ligne si la résécabilité est un objectif attendu car semblent apporter un meilleur taux de réponse, si l objectif est palliatif ils seront recommandés en 1ère ou 3ème ligne. Des données d études de phase II suggèrent une moindre efficacité en 2ème ligne [47,48].

Les patients sont exposés aux traitements et à leurs toxicités de façon prolongée. En conséquence, les questions d une maintenance thérapeutique avec allègement du traitement ou d une pause thérapeutique complète ont été testées dans plusieurs essais thérapeutiques [49]. Pour les patients recevant un traitement d induction par bevacizumab, plusieurs options ont été testées dans des essais de phase II et III: bevacizumab seul, bevacizumab plus erlotinib, bevacizumab plus fluoropyrimydine (5FU or capécitabine). Un traitement de maintenance par bevacizumab (+ 5FU ou capécitabine) est l option thérapeutique la plus validée; une pause thérapeutique complète est inférieure en survie sans progression et ne pourrait être proposée que dans des cas très sélectionnés. Les données à propos de la maintenance après traitement d induction par anti-EGFR étaient non concluantes. L étude VALENTINO, présentée à l ASCO en 2018, avait testé une chimiothérapie d induction par FOLFOX + panitumumab suivie d un traitement d entretien par panitumumab en monothérapie ou en association avec 5-FU/leucovorine. Le panitumumab en monothérapie n a pas pu démontrer son non infériorité à l association 5- FU + leucovorine + panitumumab, ce dernier peut être considéré comme l option préférable en entretien [50].

L actualité marquante de l année 2020, était l introduction de l immunothérapie anti-check point dans l arsenal thérapeutique du cancer colorectal métastatique avec un statut MSI élevé, en première ligne métastatique. L étude KEYNOTE-177 [51], présentée en session plénière de l ASCO en 2020 puis publiée, est une étude de phase III randomisée, en ouvert, testant le Pembrolizumab versus chimiothérapie standard ± bevacizumab ou cetuximab en tant que traitement de première ligne pour le cancer colorectal métastatique (mCCR) avec instabilité des microsatellites (MSI-H) /déficit de réparation des mésappariements de l ADN (d-MMR). Cette situation concerne 4 à 7% des mCCR. Le testing MSI était réalisé par Immunohistochimie ou PCR (Polymerase chain reaction). 307 patients, avec un PS 0 ou 1 ont été randomisés 1:1, au pembrolizumab en première ligne 200mg/3 semaines, jusqu'à 2 ans versus au choix de l'investigateur mFOLFOX6 ou FOLFIRI

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

toutes les 2 semaines ± bevacizumab (70%) ou cetuximab (11%). Les patients recevant une chimiothérapie pouvaient passer au pembrolizumab jusqu'à 35 cycles après progression confirmée. Les critères d'évaluation principaux étaient la SSP et SG. Le Pembrolizumab était supérieur à la chimiothérapie pour la SSP (médiane 16,5 mois vs 8,2 mois ; HR 0,60; IC à 95%, 0,45-0,80; P = 0,0002). Les taux de SSP à 12 et 24 mois étaient de 55,3% et 48,3% avec Pembrolizumab vs 37,3% et 18,6% avec chimiothérapie. Le taux de RO était de 43,8% contre 33,1% ; la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (2,3+ à 41,4+) avec Pembrolizumab vs 10,6 mois (2,8 à 37,5+) avec chimiothérapie. Les taux d'événements indésirables (EI) liés au traitement de grade 3 à 5 étaient en faveur de l immunothérapie : de 22% vs 66% pour Pembrolizumab vs chimiothérapie. Par ailleurs la survie globale n a pas été améliorée, celle-ci était probablement affectée par le taux de cross-over qui s élevait à 60%. Le pembrolizumab est un nouveau standard thérapeutique en traitement de première ligne des patients présentant un mCCR MSI-H/d-MMR.

Les cancers colorectaux métastatiques avec mutation de BRAF V600 sont considérés comme étant de mauvais pronostic, ils représentent environ 8% des cas. L essai TRIBE avait démontré un bénéfice en réponse objective et survie globale du Bevacizumab + FOLFIRINOX versus Bevacizumab + FOLFIRI, en particuliers dans le sous-groupe des cancers du côlon droit et BRAF mutés, faisant de ce protocole thérapeutique la meilleure option dans les cancers du côlon droit et /ou BRAF mutés [52]. La 2ème étude importante dans les BRAF mutés est l étude BEACON CRC [53] : une étude de phase III randomisée à 3 bras testant le triplet Encorafenib (anti-BRAF) + Binimetinib (anti-MEK) + Cetuximab (anti-EGFR) versus le doublet Encorafenib + Cetuximab versus un bras contrôle : Cetuximab + FOLFIRI ou irinotecan chez des patients présentant un mCCR avec mutation BRAF V600E. Les patients inclus avaient progressé après 1-2 lignes antérieures. Le doublet et le triplet ont démontré un bénéfice en SG par rapport au bras contrôle : la SG médiane était de 9,3 mois pour le triplet, 9,3 mois pour le doublet et 5,9 mois pour le bras contrôle. Le taux de RO était de 26,8% pour le triplet, 19,5% pour le doublet et 1,8% pour le bras contrôle. Ainsi l association Encorafenib+Cetuximab est actuellement le standard thérapeutique dans mCCR avec mutation BRAFV600E, au-delà de la première ligne.

Deux molécules, sont indiquées dans cancers colorectaux métastatiques chez des patients lourdement prétraités. Il s agit du Regorafenib [54], petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase, multicibles, administré per os, ayant démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins de support chez des patients lourdement prétraités. La Trifluridine/tipiracil [55] est un dérivé de fluoropyrimidine, également testé chez des patients lourdement prétraités versus soins de support avec un bénéfice en survie globale.

Par ailleurs d autres options thérapeutiques semblent également intéressantes dans les cancers colorectaux métastatiques multitraités tels que le rechallenge des anti-EGFR. Ce concept a été testé dans 2 essais de phase II : l essai cricket avec le cetuximab [56] et l essai Chronos avec le panitumumab [57]. Dans les 2 études les patients avaient reçu un traitement à base d anti-EGFR et chimiothérapie suivi à la progression d une ligne de traitement n incluant pas d anti-EGFR, puis un rechallenge par anti-EGFR. Ces deux études ont retrouvé un taux de réponse et de contrôle de la maladie très encourageant chez des patients qui avaient un statut RAS sauvage sur biopsie liquide au moment du rechallenge. Il y a également un nouveau sous-groupe moléculaire du mCCR qui semble bénéficier d un traitement personnalisé, qui est celui des patients Her2 positifs qui représentent 2% des mCCR, notamment avec des donnnées récentes avec le trastuzumab-Deruxtecan [58].

L indication de ces différents protocoles de chimiothérapies varie en fonction de différents facteurs : reliés au patient (performance status, co-morbidités, traitements préalablement reçus, préférences du patient),

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

à la tumeur (résécabilité des métastases, latéralité de la tumeur, étendue de la maladie), et au profil moléculaire (statut RAS, BRAF, MSI, Her2).

Selon les différentes recommandations internationales, nous pouvons globalement subdiviser les CCR métastatiques en : maladie d emblée résécable, potentiellement résécable et jamais résécable.

Lorsque les métastases sont potentiellement résécables, il faut privilégier un protocole dit de « conversion » donnant un taux de réponse élevé dans l optique d une résécabilité secondaire : soit une Biothérapie associée à un triplet de chimiothérapie ou une biothérapie associée à un doublet de chimiothérapie.

Des protocoles à base de trichimiothérapie (association du 5-Fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine) donnant un taux de réponse élevé, peuvent être également proposés dans l optique d une résécabilité secondaire [59,60] et sont une option thérapeutique efficace chez les patients BRAF mutés. L essai TRIBE avait démontré un bénéfice en réponse objective et survie globale du Bevacizumab + FOLFIRINOX versus Bevacizumab + FOLFIRI, en particuliers dans le sous-groupe des cancers du côlon droit et BRAF mutés, faisant de ce protocole thérapeutique un nouveau standard thérapeutique en particuliers dans les métastases potentiellement résécables, mais également dans les cancers du côlon droit et /ou BARF mutés [52].

Pour les patients présentant des métastases d emblée résécables, le FOLFOX4 en péri- opératoire est l option thérapeutique la plus validée en se basant sur l essai de l EORTC qui avait démontré un bénéfice en SSP à 3ans (objectif primaire de l étude) chez les patients ayant bénéficié de cette stratégie thérapeutique versus chirurgie seule [61]. La prise de décision dans cette situation prendra en ligne de compte d autres paramètres : métastase unique infracentimétrique difficile à réséquer et à repérer et l agressivité biologique de la maladie (métastases synchrones versus métachrones, taux d Antigène carcino-embryonaire, taille et nombre des métastases, statut N+ de la tumeur primitive), toujours sen réunion de concertation pluridisciplinaire.

- **Pour les métastases d emblée résécables, le protocole recommandé est le FOLFOX péri-opératoire (6 mois au total) (Niveau de recommandation de grade C):**
  - 3 mois de FOLFOX4 simplifié avant la chirurgie et 3 mois après la chirugie: Acide folinique 400 mg/m2 en 2 h puis 5 FU 400 mg/m2 en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m2 en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85mg/m2 (tous les 14 jours)

- **Pour les métastases potentiellement résécables (Recommandation de grade B):**
  - Bevacizumab + FOLFIRINOX (Niveau de Recommandation de grade B): Beva- cizumab 5mg/kg + irinotécan 165 mg/m2 puis oxaliplatine 85 mg/m2en 2 h, acide folinique 400 mg/m2 (ou l-folinique 200 mg/m2) puis 5 FU 3200 mg/m2 en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)
  - Ou Biothérapies + doublet de chimiothérapie : suivre les recommandations des métastases jamais résécables :
  - Statut RAS sauvage : anti-EGFR+doublet (Niveau recommandation de grade B)
  - Statut RAS muté : Bevacizumab+doublet (Niveau de Recommandation de grade C)

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

❖ **Pour les métastases jamais résécables :**

Les protocoles recommandés en première ligne sont :

- XELOX Bevacizumab ou FOLFOX-Bevacizumab (quel que soit le statut RAS) (Niveau de Recommandation de grade B) :
- XELOX Bevacizumab : Capécitabine 1g/m2 x 2/ j pdt 14 j + Oxaliplatine 130mg/ m2 + Bevacizumab 7,5 mg/Kg (tous les 21 jours)
- Ou FOLFOX + Bevacizumab: Acide folinique 400 mg/m2 en 2 h puis 5 FU 400 mg/m2 en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m2 en perfusion continue de 46 h dans un infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable + Oxaliplatine 85mg/m2 + Bevacizumab 5 mg/Kg (tous les 14 jours)
- FOLFIRI-Bevacizumab (quel que soit le statut RAS (Niveau de Recommandation de grade B) : Acide folinique 400 mg/m2 en 2 h puis 5 FU 400 mg/m2 en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m2 en perfusion continue de 46 h + Irinotecan 180mg/m2 + Bevacizumab 5 mg/Kg (tous les 14 jours)
- Bevacizumab + FOLFIRINOX (Niveau de Recommandation de grade B) : (en particuliers dans les tumeurs du colon droit et /ou BRAF mutés, patients pouvant tolérer ce protocole : accord d experts): Bevacizumab 5mg/kg + irinotécan 165 mg/m2 puis oxaliplatine 85 mg/m2en 2 h, acide folinique 400 mg/m2 (ou l-foli- nique 200 mg/m2) puis 5 FU 3200 mg/m2 en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)
- Panitumumab-FOLFOX ou Panitumumab-FOLFIRI (statut RAS sauvage): Panitu- mumab 6 mg/kg + FOLFOX ou FOLFIRI (tous les 14 jours) (Niveau de Recomman- dation de grade B)
- Cetuximab-FOLFIRI ou FOLFOX (statut RAS sauvage): Cetuximab 500mg/m2 + FOLFIRI ou FOLFOX (tous les 14 jours) (Niveau de Recommandation de grade B)
- Panitumumab+FOLFIRINOX ou Cetuximab+FOLFIRINOX (statut RAS sauvage): en particuliers dans les métastases hépatiques potentiellement résécables (Niveau de Recommandation de grade B)
- Pembrolizumab 200mg tous les 21 jours si MSI positif (Niveau de Recom- mandation de grade A)

Les protocoles recommandés en Deuxième ligne sont :

- FOLFIRI + Bevacizumab : si FOLFOX en 1ère ligne (Niveau de Recommandation de grade A)
- Ou FOLFOX + Bevacizumab : si FOLFIRI en 1ère ligne (Niveau de Recommanda- tion de grade A)
- Ou Aflibercept 4mg/kg +FOLFIRI : si FOLFOX en 1ère ligne (Niveau de Recom- mandation de grade A)
- Les protocoles recommandés en troisième ligne sont (si statut RAS non muté, pa- tient non préalablement traité par anti-EGFR):
- Cetuximab 500mg/m2-Irinotecan 180mg/m2 (tous les 14 jours) (Niveau de Recommandation de grade B) ou Panitumumab en monothérapie 6 mg/kg tous les 14 j (Niveau de Recomman- dation de grade B)

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Protocoles recommandés au-delà de la 2ème ligne :

- Regorafénib 120mg per os par jour, augmenter à 160mg si bonne tolérance (Ni- veau de Recommandation de grade A)
- Trifluridine/tipiracil : 70 mg/m2/j J1-J5, J8-J12, per os, tous les 28 jours (Niveau de Recommandation de grade A)

Tous les protocoles sont poursuivis jusqu à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, sauf l oxaliplatine dont la durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois continus pour limiter le risque de neuropathie invalidante (après arrêt de l oxaliplatine, un traitement de maintenance est poursuivi : thérapie ciblée utilisée en induction + et fluoropyrimidine

Références :

1. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343 51.
2. Kuebler JP, Wieand HS, O Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2198 204.
3. Haller D, Tabernero J , Maroun Jet al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/ XELOXA study) European Journal of Cancer Supplements, Vol. 7, No 3, September 2009.
4. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 26 Mai 2021.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines : Colon cancer. Version 2.2021
6. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taieb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct; 31(10):1291-1305.
7. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370:2020-2029.
8. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). J Clin Oncol.1999;17:1349-55.
9. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27:3109-16
10. Bachet JB, Rougier P, Gramont AD, André T. Rectal cancer and adjuvant chemotherapy: which conclusions? Bull Cancer 2010;97:107-22.
11. Petersen SH et al. Cochrane Data Base Sys Rev 2012; 3 : CD0040078.
12. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T.Duration of Adjuvant Chemotherapy for

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Stage III Colon Cancer.N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1177-1188
13. Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. Ann Oncol. 2021;32:77-84.
14. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al: Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with high-risk stage II colorectal cancer. J Clin Oncol. 2019;37(suppl.15):Abstract 3501.
15. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6:547-51.
16. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 5 : Cancer du rectum, version 07/05/2021
17. B. Glimelius, E. Tiret, A. Cervantes & D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Prac- tice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supple- ment 6): vi81 vi88, 2013
18. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol. 2006;24:4620-5.
19. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1114-112
20. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: re- sults of the phase III trial ACCORD 12/0405-Pro- dige 2. J Clin Oncol. 2010;28(10):1638-44.
21. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Lae- chelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkhol- der I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lan- cet Oncol. 2012 Jun;13(6):579-88.
22. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. Lancet Oncol 2021
23. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for highrisk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. Radioth Oncol 2020; 147: 75 83.
24. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42.
25. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Ran- domized phase III study of capecitabine

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008; 26 (12):2006-12.

26. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. Lancet 2000 ; 355 : 1041-7.
27. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22:229-37.
28. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Home- rin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47
29. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343:905-14.
30. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.. J Clin Oncol 2007;25:4779-86.
31. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, François E, Boucher E, Chauffert B, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study) (abstract). J Clin Oncol 2009;27(Suppl15S): 4086a
32. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26:2013-9
33. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-44.
34. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 29 37.
35. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351:337-45.
36. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2311 2319.
37. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408 17.
38. Douillard JY, Siena S. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first 2011 line metas- tatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2011; 29: abstr 3510.
39. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second- line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4706-13.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

40. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-64
41. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. J Clin Oncol 2012
42. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16:499 508. doi: 10.1016/S1470- 2045(15)70127-0.
43. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stint- zing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Sep;15(10):1065-75.
44. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5FU/Leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. ASCO Meeting Abstracts 2014; 32: LBA3
45. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Hei- nemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clini- cal trials. Eur J Cancer. 2017 Jan;70:87-98.
46. Loupakis F, Hurwitz HI, Saltz L, Arnold D, Grothey A, Nguyen QL, Osborne S, Talbot J, Srock S, Lenz HJ. Impact of primary tumour location on efficacy of bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2018 Dec;119(12):1451-1455. doi: 10.1038/s41416-018-0304-6. Epub 2018 Nov 29.
47. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S et al. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bévacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorec- tal Cancer 2015 ;14:72-80
48. Hiret S et al. Bévacizumab or cétuximab plus chemotherapy after progression with bévacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A ran- domized phase II study (Prodige 18 Accord 22). J Clin Oncol 2016; 34 (suppl): abstr 3514
49. Senellart H, Hiret S, Guerin-Meyer V, Bennouna J. Use of maintenance therapy and complete discontinuation for therapeutic management of non-resectable metas- tatic colorectal cancer.. Bull Cancer. 2014 Jun;101(6):619-25.
50. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al: First- line FOLFOX plus panitumumab followed by 5-FU/LV plus panitumumab or single-agent panitumumab as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic co- lorectal cancer: The VALENTINO study. 2018 ASCO Annual

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Meeting. Abstract 3505. Pre- sented June 5, 2018.

51. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020; 383:2207-2218
52. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Fal- cone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorec- tal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1306-15.
53. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
54. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
55. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECOURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015 May 14;372(20):1909-19
56. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, Busico A, Pietrantonio F, Danesi R, Aprile G, Tamburini E, Barone C, Masi G, Pantano F, Pucci F, Corsi DC, Pella N, Bergamo F, Rofi E, Barbara C, Falcone A, Santini D. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Mar 1;5(3):343-350.
57. Andrea Sartore-Bianchi, Filippo Pietrantonio, Sara Lonardi, Benedetta Mussolin, Francesco Rua, Elisabetta Fenocchio, Alessio Amatu, Salvatore Corallo, Chiara Manai, Federica Tosi, Paolo Manca, Francesca Daniel, Valter Torri, Angelo Vanzulli, Giovanni Cappello, Caterina Marchiò, Anna Sapino, Silvia Marsoni, Salvatore Siena, Alberto Bardelli. Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 3506-3506
58. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, Yamaguchi K, Nishina T, Fakih M, Elez E, Rodriguez J, Ciardiello F, Komatsu Y, Esaki T, Chung K, Wainberg Z, Sartore-Bianchi A, Saxena K, Yamamoto E, Bako E, Okuda Y, Shahidi J, Grothey A, Yoshino T; DESTINY-CRC01 investigators. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):779-789.
59. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorou- racil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Sep 28 ; 62:195-201
60. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegri- ni G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25:1670-6.
61. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Periopera- tive chemotherapy with FOLFOX4 and sur- gery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised control- led trial. Lancet 2008;371:1007-16

B. CANCERS DE L'ESTOMAC

1. Dans la maladie localisée

1.1. En péri-opératoire:

La chimiothérapie périopératoire est un standard thérapeutique dans les cancers de l estomac d emblée résécables.

Les deux essais randomisés historiques sont : l essai anglais MAGIC et celui de la fédération française de cancérologie digestive, les deux ont démontré un bénéfice en survie globale [1,2]. Les patients inclus dans ces études avaient des stades II ou plus. Trois cycles de chimiothérapie étaient administrés en préopératoire et 3 autres en post-opératoire. Les deux protocoles utilisés étaient l association Epirubicine-Cisplatine-5FU (ECF), et l association du 5fluorouracile (en perfusion continue) et cisplatine.

La survie sans maladie et la survie globale étaient améliorées de manière significative par la chimiothérapie péri-opératoire.

Néanmoins, les standards actuels ont été établi par une étude récente comparant l ECF selon les modalités publiées dans l étude initiale à l association de trois drogues le 5 FU, Oxaliplatine, Docétaxel (FLOT, 4 cures) pré et postopératoire montre une supériorité du schéma FLOT sur la réponse histologique complète (16%versus 6%), la survie sans récidive (30 versus 18 mois) et la survie globale (50 versus 35 mois soit 45% versus 36% de survie à 5 ans, dans une population de patients avec tumeur avancée (81% de T 3/T4, 80% N+) et dont 25% avait plus de 70 ans [3]. L analyse des sous-groupes suggère le bénéfice pour les petites tumeurs, les tumeurs sans envahissement ganglionnaire et les tumeurs à cellules indépendantes

A ce titre, le protocole FLOT devient le nouveau standard chez les patients éligibles. De plus, il s agit du seul protocole avec une efficacité démontrée chez les patients avec des tumeurs à cellules indépendantes.

Il est à signaler, que le protocole FLOT original comprend le 5FU en perfusion de 24H. Dans le contexte national, en absence des pompes de 24H, les pompes sur 48H pourront être utilisées.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques doivent être discutés.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Les associations thérapies ciblées plus FLOT sont une piste prometteuse mais reste du domaine de l investigation. Dans l'essai randomisé de phase 2 PETRARCA, l'ajout de trastuzumab et du pertuzumab au FLOT en périopératoire a amélioré le taux de réponse pathologique complète (35 % contre 12 %) et le taux de négativité ganglionnaire (68 % contre 39 %) chez patients atteints d'adénocarcinome gastro- sophagien résécable HER2-positif. [4]

Ces résultats sont été précédés par un essai similaire négatif (JACOB) [5] et justifient un grand essai randomisé (En cours). Dans le même sens, dans l étude randomisée de phase 2 RAMSES/FLOT7 l'ajout de ramucirumab à FLOT a amélioré les taux de résection R0 (pas de cancer résiduel) (97 % contre 83 %) mais n'a pas eu d'impact sur la réponse pathologique [6]

Ainsi les protocoles recommandés sont

- FLOT : Docetaxel 50 mg/m2 J1, Oxaliplatine 85 mg/m2 J1, Leucovorine 200 mg/m2 J1 et 5FU 2600 mg/m2 J1 en 24 H. (8 cycles au total : 4 cycles pré-opératoires et 4 cycles post-opératoires):
- ECX : Epirubicine 50mg/m2, CDDP 60mg/m2, Capécitabine 625 mg/m2 x 2 par jour per os de J2 à J21 (6 cycles au total : 3cycles pré-opératoires et 3 cycles post-opératoires):
- CF (perfusion continue) : 5-FU 800 mg/m2/j x5jours (en perfusion continue) + Cisplatine 100 mg/m2 (tous les 28 jours)
- Ou CX : Capécitabine 1g/m2 2x/j pdt 14jours + Cisplatine 80 mg/m2 (tous les 21 jours)

1.2. En adjuvant:

La radiochimiothérapie adjuvante a été évaluée dans l essai de phase III de Mac Donald et al [7]. Celle-ci testait une chimiothérapie (FUFOL) encadrant une radiochimiothérapie (FUFOL + 45 Gy) et mettait en évidence un bénéfice, en terme de survie sans récidive (48 vs 31 %) et survie globale (50 vs 41 %) à 3 ans. Deux tiers des malades étaient classés T3 ou T4 et 85% étaient N+.

Une étude rétrospective française avait montré que le FUFOL pouvait être remplacé par un protocole de type LV5FU2 avec une moindre toxicité. La capécitabine, qui mime une perfusion continue de 5 Fluorouracile, étant également une option tout à fait valide en adjuvant et en concomitant avec la radiothérapie. L analyse de sous-groupes de l étude de MacDonald suggère que la radiochimiothérapie postopératoire n est pas efficace chez les femmes avec tumeur à cellules indépendantes. [7-8]

La chimiothérapie adjuvante seule (sans radiothérapie) est une option thérapeutique en cas de contre-indication à la radiochimiothérapie, en se basant sur les données d une méta-analyse ayant démontré un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à base de 5 Fluorouracile et d un essai de phase III randomisé asiatique comparant XELOX versus surveillance ayant également objectivé un bénéfice en survie globale [9-10].

Le protocole recommandé en adjuvant est (en association à la radiothérapie) :

- **Capécitabine :**
- Cycle 1 : Capécitabine 1g/m2 2x/J
- En concomitant avec la radiothérapie : Capécitabine 825g/m2 2x/J 5J/7 pdt 5semaines
- Cycles 2 et 3 : Capécitabine 1g/m2 2x/J

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

- Ou 5 cycles de LV5FU2 (en association à la radiothérapie), selon le schéma suivant:
  - Acide folinique 400 mg/m2 en 2 h puis 5 FU 400 mg/m2 en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m2 en perfusion continue de 46 h dans un infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable au J1 et J15 (J1=J28)
  - Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de LV5FU2.
  - Un mois après la fin de la radio-chimiothérapie : 2 cycles de LV5FU2 (J1 et J15 J1=J28
- Une chimiothérapie adjuvante de type XELOX (cf cancer colorectal) ou LV5FU2 (6mois) est une option thérapeutique en cas de contre-indication à la radio-chimiothérapie.

2. Dans la maladie métastatique

La chimiothérapie palliative du cancer de l estomac est un standard thérapeutique depuis les années 90, ayant démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins palliatifs [11-21].

Différents protocoles de chimiothérapie ont été validés dans le traitement du cancer de l estomac métastatique :

Le protocole ECF (épirubicine, cipslatine, 5-Fluorouracile), certes de maniement difficile, est un standard thérapeutique, ayant démontré sa supériorité en survie par rapport au protocole historique FAMTX .

L essai REAL de Cunningham et al avait démontré une équivalence entre les protocoles ECF, ECX (capécitabine au lieu du 5FU), EOF (oxaliplatine à la place du cisplatine) et EOX (épirubicine, oxaliplatine et capécitabine).

L association 5-Fluorouracile et cisplatine est une option tout à fait valide [15, 16].

La capécitabine a obtenu l AMM européenne dans le traitement de l adénocarcinome gastrique. Sa maniabilité permet de simplifier le protocole ECF (nécessitant une perfusion de 5FU sur 21 jours) ou CF (cisplatine + 5FU en perfusion continue sur 4jours) en l utilisant pour remplacer le 5FU continu .

Le protocole FOLFOX ou XELOX sont également des options thérapeutiques en se basant sur les données d un essai de phase III ayant démontré la non-infériorité du FOLFOX par rapport au 5fu + Cisplatine .

Le protocole TCF (docetaxel, 5-Fluorouracile et cisplatine) avait démontré un bénéfice en réponse objective, survie sans progression et survie globale, par rapport à l association 5-Fluorouracile et cisplatine, dans un essai de phase III randomisé, néanmoins avec une toxicité hématologique importante, nécessitant des facteurs de croissance hématopoïétiques en prophylaxie primaire . Le protocole TCF est à réserver à des patients PS 0 à 1.

L essai de stratégie thérapeutique comparant la séquence ECX-FOLFIRI (5FU + Irinotecan) versus FOLFIRI-ECX, présenté au congrès de l ESMO (European society of medical oncology) en 2010, avait conclu à un meilleur profil de tolérance du FOLFIRI en première ligne par rapport à l ECX, pour ce qui concerne les toxicités hématologiques [20]. Ces résultats avaient permis de valider le FOLFIRI comme une option thérapeutique en première ligne dans le cancer de l estomac ou du cardia évolué malgré le fait que l irinotecan n a pas obtenu l AMM dans cette localisation. Le FOLFIRI demeure essentiellement une option pour les sujets âgés. [11-21].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Quinze à vingt pourcent des patients présentant un cancer de l estomac surexprimant l Her 2 neu. L essai TOGA, présenté à l ASCO en 2009, avait randomisé les patients présentant un adénocarcinome de l estomac métastatique, surexpriment l Her 2 neu entre une chimiothérapie à base de Capécitabine ou 5FU + cisplatine versus la même chimiothérapie en association au Trastuzumab. Le bras de traitement associant le trastuzumab avait permis une réduction du risque de décès de 26% (HR 0,74), validant l adjonction du trastuzumab chez les patients surexprimant l Her 2 neu [22].

Après progression sous une première ligne de chimiothérapie, indiquer une seconde ligne ne devrait être discuté pour les patients Fit. Plusieurs phases II ou phases III ont montré un bénéfice en survie plutôt modeste pour les taxanes, l irinotecan, le ramucirumab, le TAS102 et le trastuzumab deruxtecan (Pour les HER positifs). A noter que le ramucirumab dispose deux études de phase III en association avec le paclitaxel en 2ème ligne ou en monothérapie en 3ème ligne et au-delà. [23, 24,25]

Concernant l immunothérapie dans le cancer gastrique, de nombreuses études en 2/3ème lignes puis en 1er ligne ont fait l objet de communications orales et/ou de publications.

Tout d abord, le nivolumab, non disponible au Maroc, avait démontré un bénéfice dans l'essai de phase 3 ATTRACTION-2 par rapport au placebo chez des patients lourdement prétraités atteints d'adénocarcinome gastrique avancé (5,3 contre 4,1 mois). Cette étude a été réalisée dans une population asiatique et sans sélection par l'expression de PD-L1. Le Nivolumab est maintenant approuvé au Japon pour le cancer gastrique avancé réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle, quelle que soit l'expression de PD-L1.[26]

En 1ère ligne, CheckMate-649 essai de phase 3 évaluant nivolumab plus chimiothérapie ou nivolumab plus ipilimumab versus chimiothérapie seule a démontré une amélioration de la SG chez les patients avec PD-L1 CPS ≥5 recevant nivolumab plus la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (14,4 contre 11,1 mois) lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie et une amélioration de la SSP (7,7 contre 6,1 mois) lors de l'analyse finale. Il s'agit d'une étude qui pourrait changer la pratique clinique en attendant l avis des autorités règlementaires américaines et européennes. [27]

L étude de phase 3 KEYNOTE-062 comparant le pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie à la chimiothérapie pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro- sophagienne PD-L1 positif (CPS ≥1). Par rapport à la chimiothérapie, le pembrolizumab était non inférieur pour la SG chez les patients qui avaient un CPS ≥ 1, Chez ceux qui avaient un CPS ≥ 10, le pembrolizumab a amélioré la SG par rapport à la chimiothérapie mais cette différence n est statistiquement significative. Le pembrolizumab en association à la chimiothérapie n'a pas amélioré la SG ou la SSP chez les patients qui avaient une CPS ≥ 1 ou ≥ 10. [28]

Il est intéressant de préciser que les tumeurs de la Jonction sogastrique (y compris le cardia) ont était inclus avec les carcinomes épidermoïdes et Adénocarcinomes de l sophage dans l'étude KEYNOTE-590. Dans cet essai, la combinaison Pembrolizumab plus chimiothérapie surclasse la chimiothérapie seule dans la SG, avec une médiane de 13,9 mois dans le premier groupe et de 8,8 mois dans le second pour les patients avec un CPS supérieur ou égal à 10. Pour le pool global des patients, la SG médiane sous Pembrolizumab plus chimiothérapie était de 12,4 mois contre 9,8 mois pour ceux sous chimiothérapie seule [29]

Rappelons enfin, que les toutes les tumeurs digestives MSI sont candidatées à un traitement par pembrolizumab. [30]

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Suite à cette revue de la littérature, pour le choi x des protocoles nous suggérons :

❖ **Les patients surexprimant l Her 2-neu (15%) :**

- 6 cycles 5FU 800 mg/m2 en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable ou Capécitabine 1g/m2 2x/j pdt 14 jours + Cisplatine 80 mg/m2 (toutes les 3semaines) + Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) jusqu à progression

❖ **Les patients ne surexprimant pas l Her 2-neu (85%) :**

Notre choix va vers un triplé ou un doublé incluant une fluoropyrimidine et un sel de platine en fonction de l état général, des comorbidités, de l existence de vomissements liés à la tumeur primitive.

- 6 cycles de CX ou CF : 5FU 800 mg/m2 en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable ou Capécitabine 1g/m2 2x/j pdt 14jours + Cisplatine 80 mg/m2 (toutes les 3semaines) si contre-indications à l épirubicine
- FOLFOX : Acide folinique 400 mg/m2 en 2 h puis 5 FU 400 mg/m2 en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m2 en perfusion continue de 46 h dans un infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable + Oxaliplatine 85mg/m2 (J1 et J15 avec J1=J28)
- FOLFIRI pour les patients fragiles (OMS 2, âgés≥70ans) LV5FU2+ Irinotécan 180 mg/m2 toutes les 2 semaines
- 6 cycles d ECX ou ECF modifié (Option valable mais peu utilisée)
  Epirubicine 50mg/m2, Cisplatine 60mg/m2, Capécitabine 625 mg/m2 x 2 par jour per os de J2 à J21 ou 5FU 800 mg/m2 en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable
- Si possibilité d accès : Nivolumab plus chimiothérapie type FOLFOX ou XELOX si PD-L1 CPS ≥5 Si possibilité d accès : Pembrolizumab plus chimiothérapie 5FU /Cisplatine si CPS ≥ 10 (Uniquement pour la JOG)
- Si possibilité d accès et statut MSI : Pembrolizumab 200mg en monothérapie

Références

1. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer N Engl J Med 2006; 355:11-20
2. Ychou M, Boige V, Pignon JP., Conroy T., Bouché O., Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715-21
3. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM and all.LBA-008Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

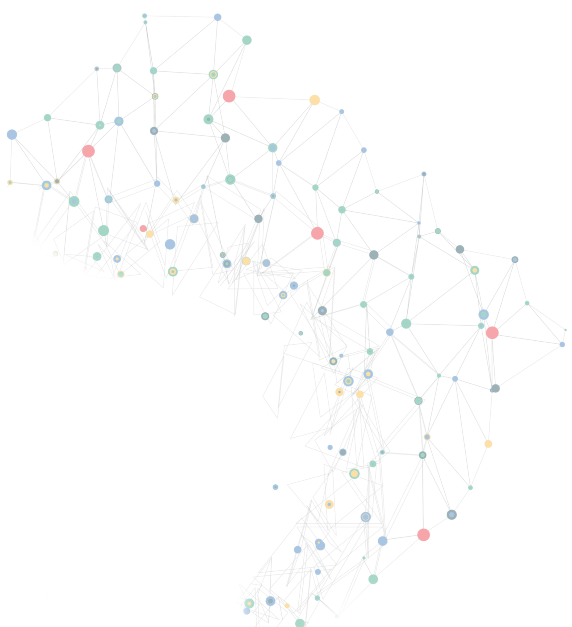
(German Gastric Group at AIO).Ann Oncol. 2017 Jun 1;28(suppl_3)
4. S Al Batran et al. Final results and subgroups analysis of the PETRARCA randomized phase II Aio Trial. Annals of oncology 2O2O: suppl S841-S873
5. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, Song C, Wu H, Eng-Wong J, Kim K, Kang YK. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):1372-1384. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217672.
6. S Al Batran et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4501 Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 4501-4501
7. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725-33
8. Dahan L, Atlan D, Bouche O, Mitry E, Ries P, Artru P et al. Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of adenocarcinoma of the stomach : can we reduce the toxic effects of Mac Donald regimen by using LV5FU2 ? Gastroenterol Clin Biol 2005; 29:11-5
9. The GASTRIC Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. JAMA 2010;303: 1729-37.
10. Bang Y, Kim YW, Yang H, Chung HC, Park Y, Lee K et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer : results of the phase III CLASSIC trial. J Clin Oncol 2011;29 (suppl) abstr.LBA4002
11. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. Cancer 1993;72:37 41.
12. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with nonresectable gastric cancer. Br J Cancer 1995;71:587 91.
13. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1997;8:163 8.
14. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after Epitubicin, Cisplatin and Fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. Br J Cancer 1999; 80: 269-72.
15. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36 46.
16. Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Oliviera J et al. Efficacy of combined 5- fluorouracil and cisplatinum in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. Eur J Cancer 1994; 30: 1263-9
17. Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Ann Oncol 2004 ; 15 (5) : 765-9.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

18. Kang Y, Kang WK, Shin DB et al. Randomized phase III trial of capecitabine/ cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2006; 24: LBA4018.
19. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008;26:1435-42
20. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24:4991-7
21. R. Guimbaud, C. Louvet, F. Bonnetain, F. Viret, E. Samalin, J. Gornet, T. André, C. Rebischung, O. Bouché, J.L. Jouve. Final results of the intergroup FFCD-GERCOR-FNCLCC 03-07 phase III study comparing two sequences of chemotherapy in advanced gastric cancers. Ann Oncol 2010; 21 (suppl_8) : viii3 - viii463. Abstract Book of the 35th ESMO Congress Milan, Italy 8-12 October 2010: n° 8010
22. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
23. Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, Zampino MG, Fazio N. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 ; 8428 :30044-5.
24. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, Alsina M, Ghidini M, Faustino C, Gorbunova V, Zhavrid E, Nishikawa K, Hosokawa A, Yalçın Ş, Fujitani K, Beretta GD, Cutsem EV, Winkler RE, Makris L, Ilson DH, Tabernero J. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21. Erratum in: Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):e668. PMID: 30355453.
25. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
26. Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017 2;390(10111):2461-2471.
27. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

28. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ el al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020 1;6(10):1571-1580.
29. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398:759-771.
30. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

C. CANCERS DE L SOPHAGE

1. Dans la maladie localisée

La chimiothérapie est utilisée en situation curative dans deux types de protocoles :

Les protocoles de radio-chimiothérapie concomitante [1,2].

L essai princeps est celui de Herskovic [1] qui avait démontré la supériorité en termes de survie globale d une radio-chimiothérapie concomitante (à base de 5-Fluorouracile et cisplatine) versus radiothérapie seule dans les cancers de l sophage inopérables et non métastatiques.

Le protocole de Herskovic utilisait une chimiothérapie à base de cisplatine 75 mg/m2 et du 5-fluorouracile en perfusion continue sur 4 jours à la dose de 1000 mg/m2.

Un essai de phase III avait comparé le FOLFOX en concomitant à la radiothérapie versus 5 fluorouracile et cisplatine, et avait démontré une non infériorité de ce protocole avec une moindre toxicité [3]. L association paclitaxel et carboplatine a été également validée par l étude de Van Hagel. A noter que la RCC dans ce protocole dit CROSS était considérée comme étant néo-adjuvante à une chirurgie et que cette étude a inclus aussi bien des adénocarcinomes que des épidermoïdes.

Les protocoles de péri-opératoire : Environ 10% des patients inclus dans les essais de chimiothérapie péri-opératoire des cancers sogastriques avait des adénocarcinomes sophagiens. Il est licite de discuter cette stratégie devant un adénocarcinome du tiers inférieur de l sophage.

Il existe des données sur la chimiothérapie néo adjuvante et adjuvante mais la qualité des études est très critiquable.

La grande nouveauté fut L étude CHECKMATE-577 première phase III multicentrique randomisée, en double aveugle contre placebo, à évaluer l efficacité d une immunothérapie par anti-PD-1 en post-opératoire chez des patients atteints de cancers de l sophage stade II ou III ayant eu une résection (R0) après une RCT néoadjuvante et qui avaient une maladie pathologique résiduelle. 794 patients ont été randomisés avec un ratio 2:1 entre Nivolumab (240 mg toutes les 2 semaines, maximum 1 an, n = 532) ou un placebo (n = 262). Environ 60 % avaient un cancer de l sophage, 70 % de type adénocarcinome et près de 60 % avaient un statut ganglionnaire ≥ ypN1 dans pour ces 2 entités. La SSM médiane était doublée (22,4 versus 11,0 mois) tandis que les événements indésirables (EI) liés au traitement étaient de grade 1 ou 2. Uniquement 9 % des patients ont présenté des EI graves sévères conduisant à l arrêt du traitement. (8)

Dans notre contexte, nous proposons un protocole simplifié de radiothérapie et chimiothérapie concomitante à base de cisplatine hebdomadaire :

- Le protocole proposé est le suivant : Cisplatine 40 mg/m2 hebdomadaire

Le protocole recommandé en péri-opératoire est :

- CF (perfusion continue) : 5-FU 750 à 800 mg/m2/j x5jours (en perfusion continue) + Cisplatine 100 mg/m2 (tous les 28 jours)

Discuter, si accès possible, le nivolumab en adjuvant si pas maladie résiduelle sur pièce opératoire post RCC

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2. Dans la maladie métastatique

L impact de la chimiothérapie palliative sur la survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer de l sophage métastatique a été peu étudié. Aucun essai randomisé de chimiothérapie n a démontré un gain significatif en survie.

Dans ce contexte orphelin, le protocole le plus utilisé est l association d une chimiothérapie 5Fu-cisplatine [6]. L utilisation d une des variantes du protocole FOLFOX peut être envisagée.

Par contre, l immunothérapie a connu de grandes avancées et a fait l objet de plusieurs présentations lors des congrès internationaux.

Chez les patients atteints d un carcinome épidermoïde de l sophage (CEO) avancé non préalablement traité, l immunothérapie permet d obtenir des améliorations significatives de la survie, comparativement à la chimiothérapie seule, avec un profil de sécurité d emploi tolérable.

Les associations nivolumab/ipilimumab et nivolumab/chimiothérapie constituent deux options thérapeutiques potentielles innovantes qui pourraient modifier la pratique. Malheureusement, ces deux molécules ne sont pas disponibles au Maroc. Il est néanmoins intéressant de comparer les résultats en 1ère ligne du Nivolumab et du Pembrolizumab:

L étude CheckMate-649 a testé dans les adénocarcinomes sogastriques HER négatif en première ligne l'association du nivolumab à la chimiothérapie. Les patients étaient inclus quel que soit l expression de PD-L1 mais le double critère principal d évaluation était la survie globale (SG) et la survie sans progression était restreint à la population ayant un score combiné positif (CPS) PD-L1 ≥ 5. Parmi les 1 581 patients inclus, la SG des 955 (60 %) présentant un CPS PD-L1 ≥ 5 était améliorée de façon significative (14.4 vs 11.1) (9)

De son côté, le Pembrolizumab a montré des résultats intéressants dans l'étude KEYNOTE-590. Dans cet essai, la combinaison Pembrolizumab plus chimiothérapie surclasse la chimiothérapie seule dans la SG, avec une médiane de 13,9 mois dans le premier groupe et de 8,8 mois dans le second pour les patients avec un CPS supérieur ou égal à 10. Pour le pool global des patients, la SG médiane sous Pembrolizumab plus chimiothérapie était de 12,4 mois contre 9,8 mois pour ceux sous chimiothérapie seule (10)

Rappelons enfin, que les toutes les tumeurs digestives MSI sont candidatées à un traitement par pembrolizumab. [11]

Le protocole proposé est le suivant :

- Cisplatine 75 mg/m2 + FU 750 mg/m2/j sur 5 jours en perfusion continu toutes les trois à quatre semaines.
- Si accès : proposer le Pembrolizumab en 1ère ligne métastatique d un carcinome épidermoïde ou adénocarcinome (CPS >ou= 10) en association avec une chimiothérapie

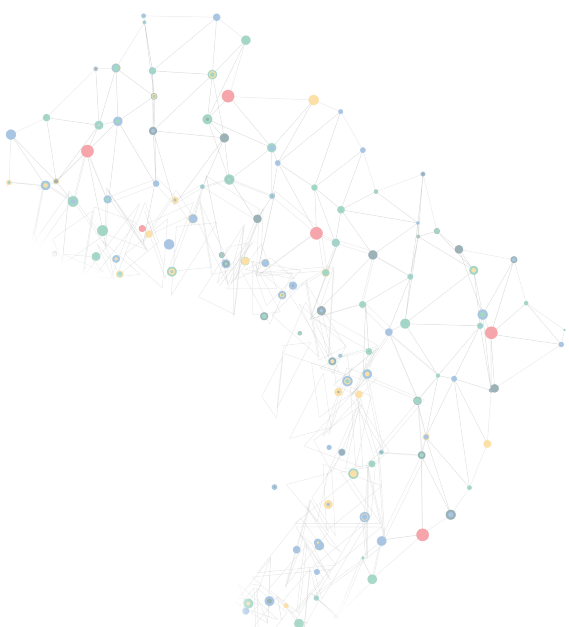
Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992;326:1593-8. Version :16/12/2009
2. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius V, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer : an intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:277-84.
3. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA4003)
4. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer N Engl J Med 2006; 355:11-20
5. Ychou M, Boige V, Pignon JP., Conroy T., Bouché O., Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29:1715-21
6. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH,and al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997 Jul;33(8):1216-20.
7. van Hagen P1, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP and all. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2074-84.
8. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootscholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021 1;384(13):1191-1203.
9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40
10. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398:759-771.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

11. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

D. CANCERS DU CANAL ANAL

1. Dans la maladie localisée

Jusqu à 1970 l amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive était le traitement principal mais cette attitude altérait la qualité de vie et exposait les patients à des récidives locorégionales.

Depuis les études de Nigro et Cummings la radio-chimiothérapie concomitante est devenue le standard thérapeutique associant une radiothérapie externe à une chimiothérapie à base de 5fluorouracile 1000mg/m2/jour en perfusion continue sur 4jours et Mitomycine-C à 10mg/m2 en bolus, avec un bénéfice en termes de diminution du taux de rechute et de survie avant colostomie [1,2]. La poursuite de la radio-chimiothérapie concomitante après la fin de la première séquence est décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de la réponse tumorale.

Un essai de phase III a comparé le protocole standard à base de 5FU/mitomycine versus 5FU/cisplatine en concomitant avec une radiothérapie. La conclusion était que le cisplatine ne faisait pas mieux que la mitomycine C, voire était inférieur étant donné la nécessité de plus de cycles de chimiothérapie en comparaison avec la mitomycine C [3]. La capécitabine a montré son équivalence au 5Fluorouracile dans un essai de phase II [4]. La mitomycine n étant pas disponible au Maroc, c est le protocole 5FU+Cisplatine qui sera retenu.

2. Dans la maladie métastatique

Le cancer du canal anal étant rare avec uniquement 10à 20% de patients métastatiques, les données concernant le traitement systémique dans cette situation sont limitées. La polychimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile était la plus utilisée [5]. Ce protocole peut être remplacé par le LV5FU2-Cipslatine, le 5-Fluorouracile peut être substitué par la capécitabine.

Des données d études de phase II récentes ont démontré une efficacité intéressante des protocoles TCF (docetaxel, cisplatine et 5-Fluorouracile) modifié et Paclitaxel-carboplatine [6-9]. Une étude française de phase II [9] a testé le protocole TCF ou TCM modifié, chez des patients en bon état général, la survie sans progression était à 17% à 1 an (objectif principal de l étude), et le taux de réponse à 86% dont 44% de réponse complète, avec une meilleure tolérance du TCF modifié. Ce dernier étant considéré actuellement comme un standard dans les recommandations internationales chez des patients en bon état général, OMS 0 et 1 [10,11].

Une étude randomisée de phase II [7] a comparé l association considérée comme standard 5FU et cisplatine versus paclitaxel et carboplatine. Cette étude avait inclus 91 patients, le taux de réponse objective (RO) était de 57% pour cisplatine et 5-FU versus 59% pour carboplatine-paclitaxel. La survie médiane était significativement améliorée dans le bras carboplatine et paclitaxel : 12.3 versus 20 mois (hazard ratio 2.00; 95% CI 1.15-3.47, P =0.014). Les recommandations des différentes sociétés savantes internationales placent le carboplatine et paclitaxel comme nouveau standard [10,11].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983; 51: 1826 1829.
2. Cummings BJ, Keane TJ, O Sullivan B, Wong CS et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 1115 1125.
3. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 199: 1914 1921.
4. Glynne-Jones R, Meadows H. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Sep 1;72(1):119-26.
5. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Am J Clin Oncol. 1993 Dec;16(6):536-40.
6. Kim R, Byer J, Fulp WJ, et al. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. Oncology. 2014;87(2):125-132.
7. Rao S, Sclafani F, Gronlie Guren M, Adams RA, Benson A, Sebag-Montefiore D, et al. InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. Ann Oncol 2018;29:viii715-viii716
8. Kim S, Jary M, Mansi L, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5- fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. Ann Oncol. 2013;24(12):3045- 3050. 69.
9. Kim S, Francois E, Andre T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018; 19(8):1094-1106.
10. Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, Borg C, Francois E, Goere D, Huguet F, Peiffert D, Siproudhis L, Ducreux M, Bouché O. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). Dig Liver Dis. 2017 Aug;49(8):831-840
11. S. Rao, M. G. Guren, K. Khan, G. Brown, A. G. Renehan, S. E. Steigen, E. Deutsch, E. Martinelli & D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2021)

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

E. CANCERS DU PANCREAS

Après le bilan d extension loco-régional et à distance, l adénocarcinome du pancréas peut être classé en plusieurs catégories : résécable, borderline, localement advancé ou métastatique. Le protocole thérapeutique varie selon la caétgorie et doit également tenir compte de l état général et nutritionnel.

1. Dans la maladie localisée Dans la Maladie localisée résécable

La chimiothérapie adjuvante est un standard thérapeutique dans les cancers du pancréas réséqués tous stades confondus.

Au total 3 essais randomisés [1, 2, 3,4] et deux méta-analyses [5, 6] ont démontré un gain significatif en survie sans maladie et en survie globale en faveur d une chimiothérapie adjuvante versus observation.

Globalement les protocoles de chimiothérapies ayant montré ce bénéfice sont le FUFOL Mayo Clinique dans la cadre de l essai ESPAC-1 [3] avec un gain en survie de 6 mois, et la Gemcitabine dans le cadre de l étude CONKO [4] où la survie globale estimée à 3 ans est passée de 20.5% dans le bras contrôle à 34% dans le bras gemcitabine.

L analyse de sous-groupe dans l essai CONKO [4] a montré que l effet de la gemcitabine sur la survie sans récidive était significatif que les patients soient R0 ou R1.

Le choix entre ces deux protocoles a été tranché grâce aux résultats d un essai randomisé de phase III (ESPAC-3) [7] qui a comparé FUFOL (x 6 mois) versus Gemcitabine (x 6 mois). Celui-ci n a pas démontré de différence significative entre les deux protocoles en terme d efficacité, par contre le profil de tolérance et donc de compliance étaient meilleurs avec la gemcitabine. La Gemcitabine s est donc imposée comme Gold standard dans le traitement adjuvant des cancers du pancréas.

Une étude de phase III récente, ESPAC 4, avait démonté une supériorité en survie globale de l association capécitabine et Gemcitabine versus gemcitabine seule [8]. Cependant ce protocole ne figure que dans les recommendations américaines NCCN et n a toujours pas intégré les recommnadations européennes.

A l ASCO 2018, l étude de phase III PRODIGE 24 a été présentée. La Gemcitabine, a été comparée au FOLFIRINOX modifié pendant 6 mois (12 cycles), démontrant une amélioration de la SSM (médiane: 21,6 vs. 12,8 mois, HR: 0,58, p<0.0001) et de la SG (médiane: 54,4 vs. 35 mois, HR=0,64, p=0,003) chez les patients OMS 0-1 sans diarrhée majeure ni contre-indication cardiaque au 5-FU [9]. En revanche, l étude de phase III APACT n a pas montré de supériorité de l association gemcitabine plus nab-paclitaxel sur la gemcitabine seul [10]

> Le FOLFIRINOX modifié reste donc le standard thérapeutique dans les adénocarcinomes du pancréas, en situation adjuvante.

2. Dans la Maladie localisée borderline

La tumeur sera considérée comme résécable s il y a une bonne réponse à la chimiothérapie. Plusieurs séries retrospectives et prospectives ont démontré une amélioration du taux de résection R0 et des résultats de survie prometteurs avec une stratégie néo-adjuvante [11]. Le protocole FOLFIRINOX (utilisé dans la maladie métastatique), a donné des résultats prometteurs dans des petites séries de patients avec une résécabilité borderline, entrainant des taux de réponses objectives de 30% 45% [12-14].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

3. Dans la maladie métastatique

Lorsque le patient n a pas de métastases et la tumeur n est pas considérée borderline, la tumeur du pancréas devient localement avancée

Pour les patients ayant un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, la chimiothérapie est un standard thérapeutique chez des patients en bon état général. Des études ayant comparé chimiothérapie versus un traitement de support ont rapporté un allongement de la survie globale [15, 16]. Le 5FU a été largement étudié dans cette indication depuis les années 50 avec des réponses objectives très variables pouvant aller de 0 à 68%. Dans l étude randomisée de Burris [16] pour des patients avec cancer du pancréas métastatique, une chimiothérapie hebdomadaire par 5FU (600 mg/m² en bolus) a été comparée à un traitement par gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion de 30 min, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 = schéma de Burris). La gemcitabine avait démontré sa supériorité en terme de survie globale (4,4 versus 5,6 mois) et dès lors était devenue un standard thérapeutique dans les cancers du pancréas avancés.

Un doublet de chimiothérapie, associant la gemcitabine au cisplatine, ou oxaliplatine ou capécitabine, a été testé dans plusieurs essais de phase III, compilés dans deux méta analyses récentes ayant démontré un bénéfice marginal en survie globale, uniquement chez les patients en excellent état général au prix d une majoration significative de la toxicité [17-20]. L association Erlotinib et gemcitabine avait également démontré un bénéfice en survie globale significatif mais considéré comme faible (6,2 mois vs 5,9 mois; p = 0,038) [21]. Deux grands essais de phase III randomisés ont permis d obtenir deux standards thérapeutiques internationaux dans l adénocarcinome du pancréas métastatique : Gemcitabine plus Nabpaclitaxel (non disponible au Maroc) et FOLFIRINOX. L essai randomisé IMPACT a démontré un bénéfice significatif en survie globale de la Gemcitabine plus Nabpaclitaxel versus Gemcitabine seule (6,6 mois versus 8,7mois, p<0,0001) chez 861 patients traités pour adénocarcinome du pancréas métastatique en première ligne [22]. Dans un essai multicentrique de phase III (PRODIGE 4/ACCORD 11) le schéma FOLFIRINOX a montré une amélioration significative de la SG en comparaison à la gemcitabine en monothérapie (11,1 versus 6,8mois p<0,001), avec une toxicité importante néanmoins gérable [23]. Le schéma FOLFIRINOX (+ facteurs de croissance) représente un standard thérapeutique actuel chez des patients avec un performance status à 0-1 et un taux de bilirubine <1,5xnormale.

Par ailleurs, les résultats de l étude de phase II randomisée PANOPTIMOX présentés à l ASCO 2018 suggèrent que la maintenance par LV5FU2 après 4 mois de chimiothérapie d induction par FOLFIRINOX pourrait être une option [24].

Chez les patients ayant une mutation germinale BRCA 1/2. L étude POLO a comparé en maintenance un inhibiteur de l enzyme PARP, l olaparib, ou un placebo après 3 4 mois de chimiothérapie d induction avec un platine. Elle a montré une supériorité de l olaparib sur la SSP (7,4 vs. 3,8 mois ; HR : 0,53 ; p=0,004) [25]. L olaparib n a pas encore l AMM au Maroc dans cette indication.

Très récemment, l association de l irinotécan nanoliposomal encapsulé (non disponible au Maroc), avec le 5FU, et l acide folinique a démontré un bénéfice en survie globale (6.1 versus 4.2 mois), survie sans progression et réponse objective versus 5-FU/LV seul, en 2ème ligne métastatique [26].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Ainsi, les protocoles recommandés sont :

- Gemcitabine 1000mg/m2 J1, J8, J15 tous les 28 jours x 6 cures
- FOLFIRINOX : Oxaliplatine 85mg/m2, irinotecan 180mg/m2, acide folinique 400mg/m2, 5FU bolus 400mg/m2 suivi de 5 FU en perfusion continue sur 48h 2400mg/m2 (uniquement chez les patients PS 0-1, sans maladie coronarienne et taux de bilirubine < 1,5x normale) + GCSF 1 inj sous cutanée par jour de J7à J 11 de la cure. Une maintenance par LV5FU2 jusqu à progression après 4 mois de FOLFIRINOX est une option

Références

1. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study.
2. Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, Kambestad B. Eur J Cancer. 1993; 29A(5):69 Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez- Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. Lancet. 2001; 358(9293):1576.
3. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez- Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2004; 350(12):1200
4. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. JAMA. 2007; 297(3):267
5. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Metaanalysis Group. Br J Cancer. 2005; 92(8):1372.
6. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijl JH, Büchler MW, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-Analysis Group. Arch Surg. 2008;143(1):75
7. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. JAMA. 2010; 304(10):1073
8. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluyi O, O Reilly DA,

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

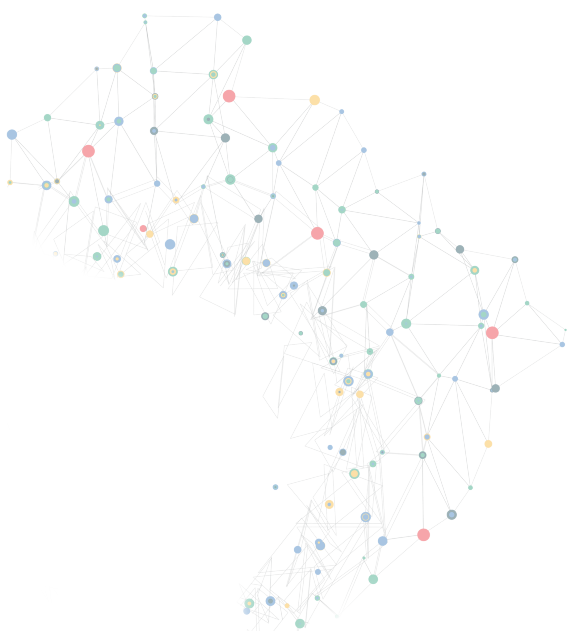
Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthoney A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Lancet. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024

9. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Abdelghani, M. B., Chia-chi Wei, A., Raoul, J. L., . . Bachet, J. B. (2018). Unicancer GI PRODIGE 24/ CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. J Clin Oncol, 36 suppl, abstr LBA4001
10. Assifi MM, Lu X, Eibl G et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta- analysis of phase II trials. Surgery 2011;150: 466 473. 33.
11. Tempero M, Reni M, Riess M, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter J M. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma.
12. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Aitini E, Barni S. Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell Apparato D. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. Pancreas. 2015;44:515 521
13. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, Zureikat AH, Lembersky BC, Gibson MK, Stoller RG, Zeh HJ, Bahary N. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. J Surg Oncol. 2013;108:236 241
14. Yoo C, Kang J, Kim KP, Lee JL, Ryoo BY, Chang HM, Lee SS, Park DH, Song TJ, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Park JH, Hwang DW, Song KB, Lee JH, Kim SC. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: improved efficacy compared with gemcitabine- based regimen. Oncotarget. 2017 Jul 11;8(28):46337-46347
15. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996; 7:593-600.
16. Burris HA3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403-13.
17. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler M, Gonnermann M, Schonekas A, Rost H et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2006 ; 20:3946-52.
18. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2009 27:5513-8.
19. Ciliberto D1, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, Tagliaferri P. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer. 2013 Feb;49(3):593-603. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.019. Epub 2012 Sep 16.
20. Sun C, Ansari D, Andersson R, Wu DQ. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

pancreatic cancer? World J Gastroenterol. 2012 Sep 21; 18(35):4944-58.

21. Moore MJ, Golstein D, Hamm J, A. Figer, J. Hecht, S. Gallinger et al. Erlotinib improve survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcima. A phase III trial. The National Cancer of Canada Clinical Trials Group (NCI-CTG). J Clin Oncol 2007 20;25:1960-6.
22. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1691-703
23. Conroy T1, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa- Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011 May 12; 364(19):1817-25.
24. Dahan, L., Phelip, J. M., Le Malicot, K., Williet, N., Desrame, J., Volet, J., . . . Francois, E. (2018). FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). J Clin Oncol, 36 suppl, abstr 4000
25. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):317-327.
26. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, openlabel, phase 3 trial. Lancet 2016; 387: 545 557.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

F. CANCERS DES VOIES BILIAIRES

1. En situation palliative (métastatique ou localement avancée non résécable) :

1.1. 1ère Ligne thérapeutique :

L étude ABC- 02 était le premier essai de phase III, ayant démontré un bénéfice d une chimiothérapie palliative à base de Gemcitabine + Cisplatine (GEMCIS) versus Gemcitabine seule, chez des patients porteurs d un cancer des voies biliaires (vésicule biliaire ou voie biliaire principale) [1].

L association Gemcitabine + Oxaliplatine (GEMOX) est une alternative au schéma (GEMCIS) [2] selon une revue systématique de 33 études où la médiane de SG était de 9,5 mois dans le groupe (GEMOX) et de 9,7 mois dans le groupe (GEMCIS) s élevant dans ce dernier à 11,7 mois dans une analyse restreinte aux études avec un schéma de cisplatine (25-35 mg/m2 jours 1 et 8), mais au prix d une toxicité restant supérieure à celle des schémas GEMOX.

1.2. 2ème Ligne thérapeutique :

L essai de phase III britannique ABC-06 a comparé un schéma FOLFOX aux soins de support chez 162 patients avec cancer biliaire avancé, en bon état général et dont la maladie avait progressé sous (ou après) GEMCIS. Les patients traités par FOLFOX ont eu une amélioration de la SG (OBJECTIF Ire) (6,2 vs. 5,3 mois, HR : 0,69, p=0,031) [3]

Les résultats préliminaires de l étude NIFTY présentés à l ASCO 2021 ont objectivé un bénéfice en SSP et en SG de l association 5FU Irinotecan nanoliposomal (Nal-Iri) par rapport au 5FU seul [4]. Par ailleurs, la thérapie ciblée par Ivosidénib [5]et Larotrectinib [6] a démontré une efficacité dans les cancers des voies biliaires IDH 1 muté et NTRK réarrangé respectivement. En attendant la disponibilité et l AMM de ces nouvelles thérapies au Maroc le standard après échec du GEMCIS est le schéma FOLFOX.

2. En situation adjuvante

Jusqu en 2017 aucun essai n avait démontré l intérêt d une chimiothérapie. Le seul essai retrouvé était une phase III randomisée de Takada et al (5FU + mitomycine C) uniquement pour les cancers de la vésicule biliaire (survie à 5 ans de 26 % vs 14 % ; p = 0,036). Il n y avait pas de bénéfice dans le groupe des cholangiocarcinomes des voies biliaires (41 % vs 28 %, NS). L essai est très controversé du fait du caractère hétérogène (voies biliaires et vésicules biliaires associées à des cancers ampullaires et des cancers du pancréas) [7].

En 2017, L essai de phase III anglais BILCAP a comparé 6 mois de Capecitabine (1250 mg/ m2 X2/j - 8 cycles) versus la surveillance chez un total de 447 patients opérés, avec pour objectif principal la SG. La Capecitabine a été associée à une amélioration de la survie globale (51,1mois vs 36,4 mois). De ce fait, la capécitabine est devenue le nouveau standard thérapeutique [8].

L essai ESPAC-3 est le seul essai adjuvant de phase III disponible pour les cancers péri-ampullaires (428 patients dont 297cancers ampullaires). La SG a été de 43,1 mois avec la chimiothérapie (bras 5FU et gemcitabine groupés) contre 35,2 mois sans (HR : 0,86 ; p=0,25). La significativité statistique a été atteinte (HR : 0,75; p=0,03) après ajustement sur l âge, cancer biliaire, différenciation tumorale faible, statut N+ [9].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

3. En situation palliative:

Les protocoles recommandés (en première ligne) sont :

- Gemcitabine 1g/m2 j1-j8 + Cisplatine 25mg/m2 j1-j8 toutes les 3 semaines
- Gemcitabine 1g/m2 j1 + Oxaliplatine 100 mg/m2 j1 toutes les 2 semaines si contre-indication au cisplatine

Le protocole recommandé (après échec du CISGEM) est :

- FOLFOX : Oxaliplatine 85 mg/m2 en 2h, Acide folinique 400 mg/m2 (ou acide l-folinique 200 mg/m2), puis 5FU 400 mg/m2 puis 5FU 2400 mg/m2 en perfusion continue sur 46 h.

4. En situation adjuvante:

Le protocole recommandé est :

- Capécitabine 1250mg/m2 x2 /j x 14 jours pendant 8 cycles

Dans les cancers péri-ampullaires N+. Le protocole sera adapté selon le phénotype immunohistochimique:

- Intestinal : FOLFOX ou CAPOX ;
- Pancréato-biliaire : FOLFIRINOX modifié, gemcitabine ou capécitabine.

Références

1. JW Valle et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine versus for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010 ; 362 (14) : 1273-1281.
2. Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard M-J, Kim S, Demarchi M, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. Cancer Med 2014 Dec;3(6):1502 11
3. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):690-701.
4. Changhoon Yoo, Kyu-Pyo Kim, Ilhwan Kim, Myoung Joo Kang, Jaekyung Cheon, Byung Woog Kang, Hyewon Ryu, Jae Ho Jeong, Ji Sung Lee, Kyung Won Kim, and Baek-Yeol Ryoo. Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): Multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY). Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 4006-4006
5. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, et al. ClarIDHy: A global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

(IDH1) mutation. Ann Oncol 2019;30(Suppl_5):LBA10
6. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018 22;378(8):731 9.
7. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. Cancer 2002;95: 1685-95.
8. Primrose JN. et al., ASCO® 2017 - Abstract 4006
9. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. JAMA 2012 Jul 11;308(2):147 56.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

G. CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

Le CHC est une pathologie chimiorésistante, aucune chimiothérapie conventionnelle n ayant démontré un bénéfice en survie dans les CHC avancés [1].

Un essai phase III randomisé (essai SHARP, 602 malades inclus), avait démontré un bénéfice en survie globale du sorafenib (thérapeutique ciblée, anti-VEGFR, anti-PDGFR, anti-BRAF) versus placebo chez des patients atteints de CHC évolué appartenant à la classe A de Child-Pugh [2]. L indication a été étendue aux patients Child B dans les recommandations européennes [3]. Le sorafénib est ainsi indiqué chez les patients non éligibles pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, ou chimioembolisation), ou en récidive après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A.

Le lenvatinib (un inhibiteur VEGFR 1 à 3, FGFR 1 à 4, PDGFR, RET et KIT) avait démontré sa non infériorité au sorafenib dans un essai de phase III récent : dans les CHC stade B ou C de la classification BCLC, Child A, et un PS 0-1. La SG médiane était de 13,6 mois (lenvatinib) vs 12,3 mois (sorafenib). Il y avait une amélioration significative de la SSP (7.4 vs 3.7 mois, HR 0.66) ainsi que du taux de réponses objectives (24% vs 9%). Le lenvatinib est considéré comme une alternative au sorafenib en première ligne [4].

Récemment, les résultats publiés de l étude de phase III IMbrave 150 [5] comparant l'association de l'atézolizumab et du bévacizumab au traitement par sorafénib chez des patients atteints de CHC (OMS 0/1 et score de CHILD A) ont montré un bénéfice significatif en SG (19.2 vs 13.4 mois, HR 0.66, p < 0.0009), en SSP (6,9 contre 4,3 mois, HR 0,65, p=0.0001) et en taux de réponse selon RECIST 1.1 (30 % vs 11) en faveur de l association. Le temps à détérioration de la qualité de vie est significativement allongé par l association atezolizumab-bévacizumab. Le risque de saignement par rupture de varices sophagiennes est majoré sous bévacizumab (11 % vs 2 %) imposant un bilan endoscopique et traitement préventif de rupture des varices avant l instauration du traitement.

En 2ème ligne : trois thérapies ciblées ont prouvés leur efficacité contre placebo, dans des CHC Child A, pré-taités par Sorafenib [6-8].

Le Regorafenib, a augmenté significativement la SG par rapport au placebo dans l étude RESORCE (10,6 mois versus 7,8 months). Le Cabozantinib, à la dose de 60mg per os par jour, testé dans l essai CELESTIAL, a démontré un bénéfice du cabozantinib en SG (10,2 versus 8 mois ; HR = 0,76 ; IC95 : 0,63-0,92 ; p = 0,0049) et en SSP (5,2 versus 1,9 mois ; HR = 0,44 ; IC95 : 0,36-0,52 ; p < 0,0001). Le Ramucirumab a augmenté également la SG par rapport au placebo (8,5 mois vs 7,3 mois, HR : 0,710; p=0·0199) particulièrement chez les patients ayant une aFP > 400 selon l étude REACH2.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Le traitement recommandé en 2ème ligne

- Après traitement par sorafénib : Régorafénib à 160mg/jour trois semaines sur 4 chez des patients ayant un CHILD A, OMS <2, non intolérants sous sorafénib (En attendant l AMM Marocaine du Cabozantinib et Ramucirumab)
- Après traitement par atézolizumab-bévacizumab : Sorafénib en attendant l AMM des autres TKI.

Références :

1. J.-C. Barbare.Traitement du carcinome Hépatocellulaire. EMC 2008, 7-038-A-20
2. JM. Llovet et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008 359; 4 : 378-390
3. C. Verslype, O. Rosmorduc & P. Rougier, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, tre atment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii41 vii48, 2012
4. Cheng A.L., R.S. Finn, S.Qin, K-H.Han, K.Ikeda, F.Piscaglia, et al. (2017) Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC).Journal of Clinical Oncology 35,(15)_ suppl 40014001.
5. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
6. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al; RESORCE Investigators (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. Jan 7;389(10064):56-66
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5; 379(1):54-63.
8. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):282-296.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

H. TUMEURS NEUROENDOCRINES

1. Tumeurs neuroendocrines bien différenciées

(Grade 1 et Tumeurs neuroendocrines bien différenciées (Grade 1 et Grade 2) : rade 2)

Ce sont des tumeurs rares, la majorité des recommandations émanent d avis d experts, en dehors d essais de phase III récents ayant introduit le sunitinib et l everolimus dans l arsenal thérapeutique [2,3,4].

1.1. Dans la maladie localisée :

- Il n y a aucune indication de traitement médical adjuvant. Par contre, en cas de syndrome sécrétoire un traitement médical pourra précéder la chirurgie.

1.2. Dans la maladie métastatique :

- En cas de syndrome carcinoïde : Le traitement de première intention repose sur les analogues de la somatostatine.
- Le choix préférentiel est : Lanréotide LP 120 mg (Somatuline) en injection tous les 28 jours.
- A défaut, l Octréotide 150 à 250µg 2x/jour en sous cutané peut être une solution à court terme.
- En cas de métastases hépatiques résécables RO, une chirurgie du primitif et des métastases doit être discutée systématiquement.
- En cas de maladie métastatique asymptomatique, avec un envahissement hépatique <25-50%, un traitement par somatuline LP 120 mg J1 J28 à visée anti tumorale ou à défaut une surveillance rapprochée, peuvent être envisagée.
- En cas de métastases progressives et /ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique, et/ou envahissement hépatique > 50 % et/ou métastases osseuses et/ou Ki67 > 10 % :

1.2.1. En 1ère ligne :

La chimiothérapie est le choix préféré.

En absence de streptozotocine, deux protocoles peuvent être envisagés en priorité :

- 5FU + Dacarbazine : Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % et dacarbazine 400 mg/m² en 2 h dans 250ml de SG 5% J1 et J2 rincer. Puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % à J1 et J2 5 FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % dans infuseur portable à J1 (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable Tous les 21 jours

- Capecitabine+Temozolomide : Capecitabine 750 mg/m² per os matin et soir (soit 1500 mg/m²/j) de J1 à J14+ Temozolomide 200 mg/m² per os le soir au coucher de J10 à J14. Tous les 28 jours

1.2.2. Pour les lignes ultérieures et en fonction de la disponibilité :

Les thérapies ciblées (éverolimus et sunitinib) sont indiquées :

- Everolimus 10mg/j en continu
- Sunitib 37,5mg/J en continu

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2. Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de G3 (KI > 20%) .

Cette entité ne fait pas l objet d un consensus ferme néanmoins la tendance est à traiter comme les Carcinomes neuroendocrines peu différenciés (voir sous chapitre 3)

3. Carcinomes neuroendocrines peu différenciés :

Q Le protocole de référence dans les formes métastatiques est : O Etoposide : 120 mg/m2 J1 à J3 + Cisplatine : 75 à 100mg/m2 J1 (tous les 21jours) si la fonction rénale le permet. O Option : dans les formes localisées après chirurgie 4 cycles de chimiothérapie adjuvante par Etoposide+Cisplatine Références éférences : 1- Recommandations FFCD version 2017 2- JC Yao et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. NEJM 2011, 364 (6):514-523 3- E Raymond et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. NEJM 2011, 364 (6):501-513 4- Yao JC et al. Everolimus in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group.Lancet. 2015. Version Juin 2019 ersion Juin 2019 75

I. GIST : TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES

Les GIST sont des tumeurs chimiorésistantes. Elles représentent le premier exemple de la preuve du concept en oncologie, l identification des lésions génétiques causales (mutations c kit et du PDGFR) a permis d administrer une thérapie moléculaire ciblée, l imatinib, qui a révolutionné le pronostic de ces tumeurs.

1. Dans la maladie localisée

La résection chirurgicale R0 en monobloc est le seul traitement potentiellement curatif.

Un essai de phase III randomisé (ACOZOG Z900) avait retrouvé un bénéfice en survie sans récidive d un traitement adjuvant par Imatinib (thérapeutique ciblée, anti-ckit) à 400mg/ jour pendant une année versus Placebo, pour des GIST réséqués de plus de 3cm, le bénéfice était plus marqué dans le sous-groupe à haut risque de rechute [1]. Une analyse de sous- groupes en fonction du génotype avait révélé, un bénéfice significatif en survie sans récidive en cas de mutation de l exon 11 (60 % des patients), mais pas en cas de mutation de l exon 9 ou dans les GIST wild type, en particuliers en cas de neurofibromatose. En cas de mutation PDGFRA, le risque de récidive spontané était très faible, et il n y avait aucun bénéfice de l imatinib en cas de mutation D842V de l exon 18 (20% des GIST gastriques) [2]. Ainsi la détermination du génotype de la tumeur avant le traitement adjuvant, est recommandée.

L imatinib a eu l AMM en Europe en 2009 dans le traitement adjuvant des GIST c Kit + (CD117) à haut risque de rechute. La classification de Miettinen est la plus adaptée pour l évaluation du risque [3].

Concernant la durée du traitement adjuvant, une étude phase III présentée à l ASCO en 2011 a comparé 1 an versus 3 ans d imatinib dans les GIST à haut risque de rechute. La survie sans récidive et la survie globale étaient significativement meilleures pour les patients inclus dans le bras 3 ans [4].

Concernant les GIST de risque intermédiaire, la discussion se fait au cas par cas, en RCP, une durée de 1an versus 3 ans n est pas clairement établie [5,6].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2. Dans la maladie localement avancée [5,6] :

Dans les tumeurs où la chirurgie R0 est non faisable ou difficile et mutilante, un traitement néoadjuvant par imatinib est indiqué, suivi de chirurgie lorsque la réponse est maximale (6 à 12 mois de traitement). Le traitement est mis en place après génotypage et détermination des mutations de sensibilité : ainsi il ne pourra pas être indiqué en présence de la mutation de résistance D842V, et la dose d imatinib sera de 800mg si mutation de l exon 9.

3. Dans la maladie métastatique

L imatinib est devenu un standard dans les GIST avancés inopérables et métastatiques à partir d un case report et d essais de phases II qui avaient montré des résultats spectaculaires en survie. Deux études de phase III ont comparé la dose de 400 mg versus 800 mg [7,8], la métaanalyse de ces 2 études ne montrait pas de différence en survie sans progression ni en survie globale ; un seul facteur prédictif de réponse à la dose de 800 mg était la présence de mutation Kit sur l exon 9 [9].

Par ailleurs, certaines données suggèrent que les GIST ayant une mutation de l exon 18 de PDGFRA de type D842V sont résistants à l imatinib, ainsi qu aux autres inhibiteurs tyrosine kinase [10]. Ces patients sont préférentiellement inclus dans des essais cliniques, ou traités par Imatinib ou sunitinib [5,6].

Concernant la durée du traitement, un essai phase III de l EORTC a comparé chez les patients stables ou répondeurs sous imatinib après 1-3ans et 5 ans, une maintenance ou un arrêt de traitement, les résultats étaient en faveur du bras maintenance [11].

En cas de progression la dose est augmentée de 400mg à 800mg, ce qui permet une stabilisation transitoire de la maladie. L interruption du traitement n est pas recommandée lors de la progression du fait de l accélération évolutive possible et l existence de clones toujours sensibles à l imatinib.

En 2ème ligne, le sunitinib a démontré son efficacité dans une étude de phase III [12], il a obtenu ainsi l AMM en 2006 dans les GIST réfractaires, résistants ou intolérants à l imatinib.

En 3ème ligne : le regorafenib a prouvé son efficacité dans l étude de phase III GRID présentée à l ASCO 2012, qui a montré une amélioration de la survie sans progression [13]. Le sorafenib peut également être proposé en 3ème et 4ème ligne sur la base d essais de phase II [14]. L imatinib peut être réintroduit en 3ème ligne comme l a démontré l essai RIGHT présenté à l ASCO 2013, qui a montré une amélioration de la survie sans progression, les résultats de la survie globale étaient à la limite de la significativité [15]. D autres thérapeutiques moléculaires ciblées sont actuellement approuvées aux Etats-Unis et certaines d entre elles en Europe : il s agit du ripretinib en 4ème ligne [16], L avapritinib dans les GIST avec mutations PDGFRA D842V avec un taux de réponse de 91% [17] et le larotrectinib dans les GIST avec fusion du gène NTRK (sans mutation kit ni PDGFRA) [18].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. DeMatteo RK, Owzar KR, Maki R et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumour (GIST): North American intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. ASCO Annual Meetings Proceedings Part I. J Clin Oncol 2007; 25 (18 Suppl): 10079.
2. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. J Clin Oncol 2014; 32:1563-70
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83
4. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor : a randomized trial. JAMA 2012; 307:1265-1272
5. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 12 : Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), version : 25/01/2021
6. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, , Blay JY; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.. Ann Oncol. 2018 Oct 1; 29 (Supplement_4):iv267.
7. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointesti- nal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol 2008; 26: 626 632. 29. Verweij J,
8. Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 2004; 364: 1127 1134. 30.
9. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stro- mal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751 1757. 31.
10. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. J Clin On- col 2010; 28: 1247 1253.
11. Farag S, Somaiah N, Choi H et al. Clinical characteristics and treatment outcome ina large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinalstromaltumourpatients. EurJCancer2017;76:76 83.
12. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 942 949. Farag S, Somaiah N, Choi H et al. Clinical characteristics and treatment outcome ina large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mugastrointestinalstromaltumourpatients. EurJCancer2017;76:76 83.
13. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329 1338.
14. Demetri GD et al. efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international multicentre randomized placebo controlled phase 3 trial. Lancet 2013 jan 26

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

15. Park SH et al. sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal tumors who failed two or more prior thyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. Invest new Drugs 2012
16. Decang YK et al. resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomized placebo controlled phase 3 trial. Lancet Oncol.2013 Nov
17. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): adouble-blind,randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:923-934.
18. Heinrich MC, Jones RL, von Mehreb M, et al. Clinical activity of avapritinib in ≥ fourth-line (4L+) and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST).. Journal of Clinical Oncology 2020; 38: suppl abstract 826
19. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018 22;378:731-739.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

IV. CANCERS PULMONAIRES

A. CANCERS PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES (CNPC)

1. Dans la maladie localisée

La chimiothérapie adjuvante est un standard thérapeutique dans les CNPC stades II et III, optionnelle dans les stades IB > 4cm [1].

En effet la méta-analyse LACE, incluant 5études randomisées (4584 patients), avait démontré un bénéfice significatif en survie globale d une chimiothérapie adjuvante à base de Cisplatine, l association cisplatine-vinorelbine étant la plus efficace en adjuvant [2].

En Option, Une chimiothérapie adjuvante par cisplatine-pemetrexed peut être proposée dans les histologies non épidermoïdes: Bien que cette étude de phase III (JIPANG) n'ait pas atteint le critère d'évaluation principal, PEM/CDDP avait montré sa non-infériorité à VNR/CDDP avec une meilleure tolérance comme chimiothérapie adjuvante postopératoire chez les patients sans mutation de l'EGFR [37]

Pour les stades réséquées avec mutation EGFR : L essai ADAURA a testé un traitement par osimertinib pendant 3 ans (contre placebo), après chirurgie et chimiothérapie adjuvante dans les CBNPC non-épidermoïdes de stades IB, II et IIIA réséqués, PS 0-1, mutation EGFR L858R ou Del19: la survie sans maladie était significativement plus longue chez ceux qui ont reçu l'osimertinib. l Osimertinib n a pas encore l AMM au Maroc dans cette indication [38].

Les stades localement avancés sont traités par une radiothérapie et chimiothérapie concomitante, l association cisplatine-vinorelbine peut être administrée en concomitant avec la radiothérapie (avec une réduction des doses).

Les inhibiteurs des checkpoints immunitaires en particulier les inhibiteurs de CTLA4, PD1, et PDL-1 constituent actuellement une avancée majeure dans la prise en charge du cancer pulmonaire non à petites cellules. Le durvalumab, un inhibiteur de PD-L1, a démontré un bénéfice significatif en survie globale quand il est donné en adjuvant après une RCC par rapport à la RCC seule et est considéré actuellement un standard dans cette indication [3]. Et plus récemment, dans les stades localisés:

- l'Atezolizumab dans une étude phase III a démontré un bénéfice en survie sans maladie en adjuvant par rapport au placebo après chimiothérapie adjuvante chez les patients avec un CPNPC de stade II-IIIA réséqué surtout dans le sous-groupe PD-L1 TC ≥ 1 %. [50]

- le Nivolumab + chimiothérapie en situation néo adjuvante dans une étude phase III a permis une amélioration significative de la pCR pour les patients atteints d'un CPNPC résecable de stade IB à IIIA. [51]

2. Dans la maladie métastatique :

2.1. En première ligne

Les CBNPC avancés sans drivers oncogéniques

Dans le CNPC métastatique, les doublets à base de platines représentent le standard. Plusieurs drogues peuvent être associées aux sels de platines : le paclitaxel, le docetaxel, la gemcitabine, le pemetrexed, la vinorelbine. Ces drogues ont démontré leur équivalence dans différents essais de phase III [4-9].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Le Bevacizumab associé aux doublets à base de platines ou le Pemetrexed + Cisplatine sont particulièrement efficaces dans les carcinomes non épidermoides [10,11].

Le Pembrolizumab, un inhibiteur de PD1, a démontré un bénéfice en survie globale en première ligne versus chimiothérapie classique à base de cisplatine chez les patients atteints d un CBNPC avancé avec une expression de PDL1 ≥ 50% et constitue actuellement un standard chez cette population [12]. De même, dans l étude IMpower 110, l atezolizumab s est révélé supérieur à une chimiothérapie à base de platine en terme de survie globale chez les patients présentant un CBNPC avec forte expression de PDL1 indépendamment du type histologique [39].

D autres stratégies combinant inhibiteur PD1 (pembrolizumab) et PDL1 (atezolizumab) avec la chimiothérapie ont été testées en première ligne et ont démontré leur supériorité versus chimiothérapie classique indépendamment de l expression de PDL1 et du type histologique [13, 14, 40, 41]. Ces protocoles constituent un standard thérapeutique validé quelque soit l expression de PDL1. Quand ce dernier est fortement exprimé, la combinaison immuno-chimiothérapie sera indiquée en particulier quand il s agit d un patient symptomatique avec un gros volume tumoral.

Une autre approche consistant en une combinaison d anti PD1 et anti CTLA4 soit seuls soit en association à deux cycles de chimiothérapie a également démontré une supériorité en survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de platine [42, 43]. Cependant, cette stratégie se heurte à certains obstacles notamment l absence de ces drogues au Maroc, la toxicité, l absence de marqueur prédictif validé .

Les CBNPC avancés avec drivers oncogéniques

a) Mutation EGFR

Chez les patients présentant une mutation de l EGFR, les inhibiteurs tyrosine kinase de l EGFR de première et deuxième génération (Erlotinib, gefitinib, afatinib) ont démontré un bénéfice en survie sans progression par rapport aux doublets à base de platines en première ligne [15-18]. L afatinib et le dacomitinib sont un peu plus efficace que le gefitinib en première ligne mais au prix d une toxicité considérable [44, 45] L osimertinib est un inhibiteur tyrosine kinase de l EGFR de troisième génération qui a démontré dans une large étude de phase III, une plus grande efficacité (en survie sans progression et survie globale) et meilleure tolérance par rapport aux TKI de première génération [19]. De plus, l efficacité de l osimertinib est encore plus importante au niveau du système nerveux central ce qui le rend un standard thérapeutique en première ligne chez les patients avec mutation activatrice de l EGFR.

D autres nouvelles approches sont également intéressantes incluant la combinaison de TKI EGFR de première génération soit avec les anti-angiogéniques (bevacizumab et ramucirumab) [46,47] soit avec la chimiothérapie [48]. Ces combinaisons se sont avérées plus efficaces que les TKI EGFR seuls et représentent une option thérapeutique en première ligne.

b) Translocation ALK

Une fraction de 3 à 5% des adénocarcinomes pulmonaires est porteuse d'un réarrangement du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) aboutissant à un gène de fusion gène EML4-ALK. Le crizotinib, un inhibiteur puissant d ALK, a prouvé son efficacité aussi bien en deuxième ligne qu en première ligne par rapport à une chimiothérapie classique en prolongeant significativement la survie sans progression [20]. L alectinib, un inhibiteur ALK de deuxième génération, s est révélé supérieur au crizotinib en termes d efficacité et de

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

tolérance en première ligne [21]. Le ceritinib, un autre TKI deuxième génération, inhibiteur d ALK a démontré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie classique en première ligne [22]. Récemment, le lorlatinib a été comparé au crizotinib chez les patients porteurs d un CBNPC ALK positive et a démontré sa supériorité en terme de survie sans progression mais aussi en terme de réponse au niveau cérébral [49].

c) Fusion de ROS1

La fusion de ROS1 est retrouvée chez 1% des patients porteurs de CNPC. Le traitement standard chez cette population est le crizotinib plus le larotrectinib*. [23]

- **Les protocoles recommandés en première ligne sont :**

  Chimiothérapie seule :

  - **Carcinome épidermoide :** Vinorelbine 25mg/m2 j1 et j8 + Cisplatine 80mg/m2 (tous les 21 jours) x 4 à 6cycles
  - **Carcinome non épidermoide** : paclitaxel 175mg/m² J1 + carboplatine AUC5 + Bevacizumab 15mg/kg x 6cycles ou Pemetrexed 500mg/m2 + cisplatine 75mg/m2 x 4 à 6 cycles.

  Si accessibilité et pas de contre-indications à l immunothérapie

  - Indépendamment du type histologique si PDL1 ≥ 50% : pembrolizumab 200mg J1-J21 x 2 ans ou atezolizumab 1200 mg J1-J21*
  - Indépendamment du statut PDL1, combinaison pembrolizumab et chimiothérapie (pembrolizumab pemetrexed et platine dans les non épidermoides et pemetrexed paclitaxel carboplatine dans les épidermoides) ou atezolizumab et chimiothérapie (atezolizumab bevacizumab paclitaxel et carboplatine ou atezolizumab paclitaxel platine dans les non epidermoides).
  - En cas de mutation de l EGFR : options thérapeutiques : Gefitinib 250 mg/j ou erlotinib 150 mg/j ou afatinib 40mg/j ou osimertinib* 80mg/j
  - En cas de translocation d ALK : options thérapeutiques : Crizotinib 250mg deux fois par jour ou alectinib 600mg deux fois par jour ou ceritinib* 750mg par jour ou lorlatinib* 100mg par jour.
  - En cas de fusion de ROS1 = : Crizotinib 250mg deux fois.

* Protocole indiqué scientifiquement mais la molécule n a pas actuellement l AMM au Maroc

- **En deuxième ligne**

Dans le cancer du poumon non à petites cellules Wild type ayant progressé sous un doublet à base de platines, la règle est de proposer un traitement de deuxième ligne si l état général le permet. Le docetaxel est la première molécule à être validée dans cette indication après avoir démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins de support [24]. Le pemetrexed a été comparé au docetaxel dans un essai randomisé, construit comme une étude de non-infériorité [25].

Suite aux résultats positifs de cet essai (absence de différence significative entre les deux bras en termes de survie globale), le pemetrexed a obtenu son autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne de traitement en cas d histologie non épidermoide. L erlotinib reste une option dans cette indication quelque soit l histologie après avoir démontré sa supériorité sur le placebo, en termes de survie sans

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

progression et de survie globale dans l essai BR21 [26], il sera surtout indiqué si il existe une mutation de l EGFR ou en cas d état général limite.

Plusieurs nouvelles approches ont été récemment validées suite à l amélioration du pronostic par rapport aux molécules précédemment citées. Il s agit de l immunothérapie comme le nivolumab et atezolizumab quelque soit le taux d expression de PD-L1 et le pembrolizumab si PDL1 ≥ 1% toutes ces molécules ont démontré un bénéfice en survie globale versus docetaxel chez les patients porteurs de CBNPC progressif après une chimiothérapie à base de platine [27-29]. Une autre approche moins pertinente est la combinaison de docetaxel avec an anti-angiogénique (ramucirumab, nintedanib).

- **Ainsi, le protocole recommandé en deuxième ligne est :**
  - Si accessibilité et pas de contre-indications à l immunothérapie : Atezolizumab 1200mg/21j ou Nivolumab* 3mg/kg/15j quelque soit l expression de PD-L1 ou pembrolizumab 200mg/21j si PDL1 ≥ 1%
  - Docetaxel 75mg/m2 (tous les 21 jours)
  - En cas de mutation de l EGFR : options thérapeutiques : Gefitinib 250 mg/j ou erlotinib 150 mg/j ou afatinib 40mg/j ou osimertinib* si mutation T790M + (si non reçus en première ligne)
  - En cas de translocation d ALK (TKI non reçu en première ligne): option thérapeutique : Crizotinib 250mg deux fois par jour ou alectinib 600mg deux fois par jour ou ceritinib* 750mg par jour ou lorlatinib* 100mg par jour. Si progression sous crizotinib : alectinib 600mg deux fois par jour. Si progression sous alectinib : lorlatinib* 100mg par jour.

  * Protocole indiqué scientifiquement mais la molécule n a pas actuellement l AMM au Maroc

B. CANCERS PULMONAIRES A PETITES CELLULES(CPC)

1. Chimiothérapie de première ligne :

La chimiothérapie des cancers à petites cellules permet une augmentation très importante de la survie médiane (de l ordre d un facteur 5). De nombreuses combinaisons de cytotoxiques induisent des taux de réponses objectives de 80 à 90%, avec 30 à 40 % de réponses complètes. Parmi l ensemble de ces combinaisons, le doublet étoposide-cisplatine peut être considéré comme un traitement de référence [30]. Deux méta-analyses fondées sur les études randomisées publiées dans la littérature internationale, démontrent une réduction du risque de décès lors de l utilisation du cisplatine (hasard ratio : 0.72) ou de l étoposide (hasard ratio : 0.74) [31,32].

L ajout de l atézolizumab au doublet étoposide-platine a permis d améliorer la survie globale par rapport au doublet seul dans une étude de phase III publiée récemment (IMPOWER -133) (33). Aussi l'étude CASPIAN (platine-Etoposide + durvalumab) a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression à ajouter une immunothérapie à la chimiothérapie standard dans les cancers à petites cellules étendus (34).

Dans les formes localisées, ce même doublet (etoposide+ cisplatine) est utilisé en concomitant avec la radiothérapie

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2. Chimiothérapie de seconde ligne et ultérieure:

Selon le délai de survenue de la rechute, on distingue les patients « hautement sensibles" si la ré-évolution survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne, "sensibles" entre 3 et 6 mois, "résistants" en cas de rechute avant 3 mois pour ceux ayant présenté une réponse initiale, ou "réfractaires" en cas de progression sous traitement.

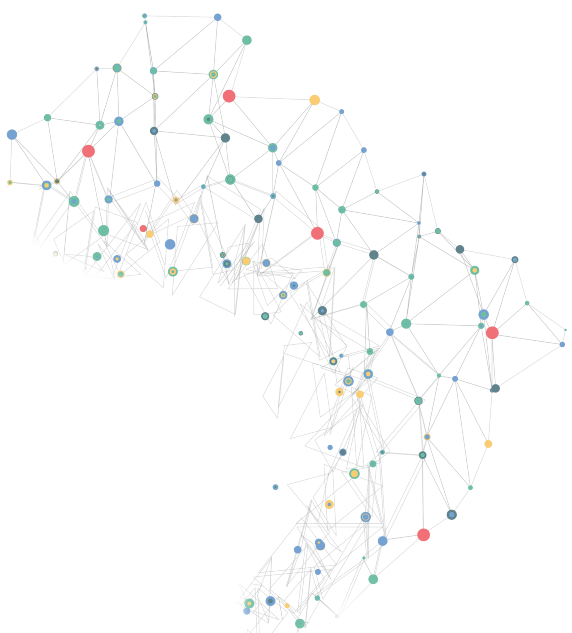
Ces patients peuvent bénéficier d une chimiothérapie de 2ème ligne, qui dépend de l état du patient, de ses comorbidités et de la réponse à la 1ère ligne.

2.1. Chez les patients « hautement sensibles » et « sensibles » : Reprise du schéma cisplatine ou carboplatine et étoposide. Chez les patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie à base de sels de platine et étoposide n est pas appropriée, le topotecan a démontré son efficacité. Les associations CAV et carboplatine-paclitaxel peuvent aussi être utilisées.

2.2. Chez les patients « résistants » Il n y a pas de traitement standard. Les options possibles sont le topotécan ou le CAV (35).

2.3. Chez les patients « réfractaires » En l absence de traitement standard, la thérapeutique devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

NB: Récemment la lurbinectédine (non encore disponible au Maroc) est une option en deuxième ligne pour les patients ayant progressé en cours ou après une chimiothérapie de première ligne (36).



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Pignon J, Tribodet H, Scagliotti G, Douillard J, Shepherd F, Stephens R, Le Chevalier T: Lung adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. J Clin Oncol 2006 ; 24 : 7008.
2. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, Johnstone E, Johnson E, D. Harpole, H. Gillenwater, D. Watson, D. Sugarbaker, R. Schilsky, E. Vokes, M. Green. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 2008; 26:5043 5051.
3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809697
4. Kelly K, Crowley J, Bunn P, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001; 19: 3210 8.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346:92 8.
6. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20:4285 91.
7. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group EORTC 08975. J Clin Oncol 2003; 21:3909 17.
8. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, Phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21:3016 24.
9. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gan- dara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemet- rexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(21):3543-51
10. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:2542-50.
11. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Moore N, Manegold C. J Clin Oncol. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non squamous non-small-cell lung cancer: AVAil. 2009 Mar 10; 27(8):1227-34.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-2092.
14. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301
15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carbopla- tin-

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

paclitaxel in pulmonary adenocarci- noma. New England Journal of Medicine 2009;361(10):947-57.
16. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJ-TOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncology 2010;11(2):121-8.
17. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
18. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib ver- sus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):213-22.
19. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, er al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125
20. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al. N Engl J Med 2014 ; 371:2167-77
21. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829-838
22. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):917-929
23. S. Novello, F. Barlesi, R. Califano, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v1-v27
24. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R., et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy J Clin Oncol 2000 ; 18 : 2095-2103
25. 2Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V., et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1589-1597
26. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciu- leanu T.< Erlotinib in previously treated non- small-cell lung cancer N Engl J Med 2005 ; 353 : 123-132
27. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933.
28. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
29. erbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non- small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50
30. Perry MC, Lally B, Urbanic J, Blackstock W, Mil- ler A and Perry M. Small Cell Lung Cancer: Have We Made Any Progress Over the Last 25 Years? Oncologist 2007;12:1096-1104
31. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomised trials of a cisplatin-containing regimen versus a re-

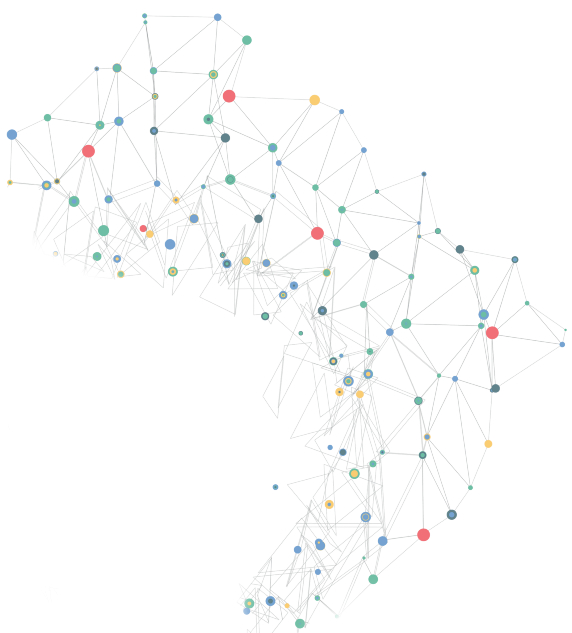
Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

gimen without this alkylating agent. Br J Cancer. 2000 ; 83:8-15.
32. Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, et al. Etoposide and cisplatin merit their key role in chemotherapy for small cell lung can- cer: a meta-analysis with a methodology assessment by the European lung cancer working party. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18:A1830.
33. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJ-Moa1809064
34. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 23 nov 2019;394(10212):1929 39
35. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 20 mai 2007;25(15):2086 92
36. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol. mai 2020;21(5):645 54.
37. Hirotsugu Kenmotsu: Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIA non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study
38. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 29 oct 2020;383(18):1711-23
39. Roy S Herbst, Giuseppe Giaccone, Filippo de Marinis et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 2020 Oct 1;383(14):1328-1339
40. Howard West, Michael McCleod, Maen Hussein, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019 Jul;20(7):924-937
41. Luis Paz-Ares, Alexander Luft, David Vicente et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018; 379:2040-2051
42. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019; 381: 2020 2031
43. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. J Clin Oncol 2020; 38(15_suppl): 9501
44. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 2018; 36: 2244 2250
45. Paz-Ares L, Tan EH, O Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol 2017; 28: 270 277
46. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2014; 15: 1236 1244

47. Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1655 1669.
48. Nakamura A, Morita S, Hosomi Y et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). J Clin Oncol 2018; 36(Suppl): abstr 9005
49. Alice T. Shaw, Todd M. Bauer, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-positive Lung Cancer. N Engl J Med 2020; 383:2018-2029
50. HeatherA, Wakelee : Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC): ASCO 2021
51. Spicer, Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): ASCO 2021



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

V. TUMEURS ORL

A. UCNT du cavum

1. Dans la maladie localisée

Deux études testant la radio -chimiothérapie concomitante versus radiothérapie seule ont montré une différence significative de la survie globale à 5ans en faveur du bras combiné. La première étude randomisée est celle d Al Saraf regroupant 147 patients présentant des cancers du cavum stade III et IV[1]. Le bras expérimental consistait en l administration de cisplatine (100mg/m2 tous les 21 jours) concomitant à la radiothérapie suivi par trois cycles adjuvants de cisplatine (100mg/m2) et fluorouracile (1g/m2 de J1 à J5). La survie sans récidive (SSR) à 5ans (29 versus 58%, p<0,001) et la survie globale (SG) à 5ans (37 versus 67%, p=0,005) étaient significativement plus importantes dans le bras RCC.

Une deuxième étude randomisée asiatique a regroupé 284 patients stade III et IV, tous originaires d une zone d endémie, dont 93% étaient OMS de type 2 et 3, randomisés en deux bras[2]. Le bras expérimental consistait en l administration d une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie faite de : cisplatine 20mg/m2/jour associé au 5-fluorouracil 400mg/m2/jour administrés en perfusion continue sur 96 heures à la première et la cinquième semaine de la radiothérapie. Les résultats de cette étude démontraient clairement une supériorité de la radio-chimiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule que ce soit en termes de SSR à 5ans (53% versus 71,6%, p=0,0012) ou de SG à 5ans (54,2% versus 72,3%, p=0,0022).

Une méta-analyse, incluant 8 essais avec 1753 patients, avait mis en évidence un bénéfice absolu de SG à 5ans de 6% pour la chimiothérapie dans les UCNT du cavum, ce bénéfice était particulièrement observé lorsque la chimiothérapie était administrée de manière concomitante [3].

En se basant sur ces résultats, le traitement actuellement recommandé pour les cancers du cavum localement avancés est la radio-chimiothérapie concomitante.

Le bénéfice de l adjonction d une chimiothérapie néo-adjuvante n est pas certain, elle permettrait une amélioration de la survie sans métastases, mais sans bénéfice prouvé en SG. Plusieurs études (majoritairement des phases II) ont exploré la stratégie de chimiothérapie néo-adjuvante suivie de radio-chimiothérapie concomitante [4]. Récemment, une étude asiatique de phase III a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans recidive sans toxicité surajoutée pour l association de chimiothérapie type Gemcitabine-Cisplatine en schéma d induction comparée a la RCC avec cisplatine seul. [11].

Ainsi, une chimiothérapie d induction à base de gemcitabine et de cisplatine est indiquée dans le traitements des UCNT du cavum localement avancés.

QProtocole de radio-chimiothérapie concomitante (RCC) (standard) :

- Cisplatine 100 mg/m2 toutes les 3 semaines
- OCisplatine hebdomadaire 40 mg/m2/semaine

QProtocole de chimiothérapie d induction standard

- O3 cycles de cisplatine + gemcitabine suivis de la RCC : Cisplatine 80 mg/m2 J1 + gemcitabine 1000 mg/m2 J1et J8, J1=J21.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2. Dans la maladie métastatique

Les drogues actives en monothérapie sont : cisplatine, carboplatine, 5FU, capécitabine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine.

On ne disposait pas d essais randomisés comparant les différentes associations de chimiothérapie. Les taux de réponses objectives obtenues dans des phases II en première ligne métastatique varient entre 50 et 70% avec une survie médiane de 8-12 mois [5-8]. Une étude de phase III récente comparant 2 protocoles de chimiothérapie a démontré une supériorité de schéma gemcitabine cisplatine par rapport au 5FU et cisplatine en survie sans progression. Le schéma qu on peut donc considérer comme un nouveau standard en phase métastatique est le schéma gemcitabine cisplatine [12]. Les études précoces des traitements d immunothérapie par anti PDL1 dans les carcinomes du nasopharynx récidivants ou métastatiques montrent des résultats très encourageants [9]. L étude KENYOTE-028 est une étude phase Ib réalisée chez des patients PD-L1 positive (1% ou plus) a montré des réponses objectives de 26,3%, avec un bon profil de tolérance [10]. Un autre anti PDL1 a fait l objet d une phase III à l ASCO 2021, c est le Toripalimab qui a démontré une amélioration de la survie sans progression en association à une chimiothérapie à base de gemcitabine et cisplatine en comparaison à une chimiothérapie seule dans la carcinomes nasopharyngés métastatiques et récidivants [13].

QEn première ligne, un doublet à base de platines est indiqué, si l état général le permet (OMS 0-1) :

- le standard : gemcitabine 1000mg/m2 J1 et J8+ cisplatine 80 mg/m2 (j1=j21)

Options :

Chez les patients métastatiques d emblée, une radiothérapie locale doit être considérée car elle permet un meilleur contrôle local ainsi qu un bénéfice en survie globale [14].

En deuxième ligne métastatique : Il n existe pas de standard les drogues actives sont

- Paclitaxel, docetaxel ,5Fu, capecitabine, irinotecan, vinorelbine, ifosfamide, doxorubucine, oxaliplatine, utilisés en monothérapie ou en associations.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 16:1310 1317, 1998.
2. Jin-Ching Lin, Jian-Sheng Jan, Chen-Yi Hsu, et al. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy versus Radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: Positive effect on overall and progression-free survival. J.ClinOncol2003 21(4): 631-637
3. B Baujat, H Audry, J Bourhis, A Chan, H Onat, D Chua, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int. J. Rad. Oncol Biol. Phys. 2006 ; 64 : 47 56.
4. Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, Mo F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial ofconcurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Jan 10;27(2):242-9.
5. Li YH, Wang FH, Jiang WQ, Xiang XJ, Deng YM, Hu GQ, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin combination as first-line chemotherapy in Chinese patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer ChemotherPharmacol. 2008 Aug; 62(3).
6. Chua DT, Sham JS, Au GK. A phase II study of docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2005 Jul;41(6):589-95. Epub 2005 Apr 14.
7. Ngan RK, Yiu HH, Lau WH, Yau S, Cheung FY, Chan TM, et al. Combination gemcitabine and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma: report of a phase II study. Ann Oncol. 2002 Aug; 13(8):1252-8].
8. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, Xu F, Peng PJ, Guan ZZ. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. Cancer ChemotherPharmacol. 2008 Jan;61(1):33-8. Epub 2007 Mar 20.
9. Hsu C, Lee SH, Erraji S, et al. Antitumor activity and safety of Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive nasopharyngeal carcinoma : Interim results from a phase 1b study. Ann Oncol 2015 ; 26 (suppl 9) : 93- 102
10. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. safety and antitumor activity and of Pembrolizumab in patients with PD-L1 positive nasopharyngeal carcinoma, result of the KENYOTE-028 stady, Jclin Oncol 2017:35:4050-4056.
11. Yuan Zhang , Lei Chen , Guo-Qing Hu et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma.N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1124-1135.
12. Li Zhang, Yan Huang, Shaodong Hong et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma : a multicentre, randomised , open label, phase 3 trial. The lancet , august 23, 2016
13. Rui-hua XuHai et al. JUPITER-02: Randomized, double-blind, phase III study of toripalimab or placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC). JCO.2021.39.15_suppl.LBA2
14. M. Chen1 , R. You1 , L. You-Ping1 , P-Y. Huang1 , X. Zou1 , G-P. Shen2 , H-D. Zhang3 1 Chemotherapy plusl ocal-regional radiotherapy versus chemotherapy alone in primarymetastaticnasopharyngeal carcinoma:A randomized, open-label, phase III trial

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

B. CARCINOMES EPIDERMOÏDES ORL

1. Dans la maladie localisée

La chimio-radiothérapie concomitante (RCC) est actuellement la stratégie thérapeutique la plus active chez les patients non-opérables. L association concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie permet d améliorer le contrôle local et de réduire le risque de dissémination métastatique des tumeurs avancées (stades III et IV). Elle est également une alternative possible comme traitement exclusif des tumeurs du pharyngolarynx qui relèvent d une laryngectomie totale.

La méta-analyse de l IGR qui a inclus 10741 patients randomisés entre 1965 et 1993 confirme le bénéfice obtenu par la RCC avec 8 % d augmentation absolue de survie globale, comparativement à une radiothérapie seule [1].

La chimiothérapie d induction a montré un intérêt dans la préservation laryngée, des cancers avancés du larynx et de l hypopharynx, en permettant un taux de préservation laryngée de l ordre de 40 à 60 %n avec une survie inchangée [2].

Les modalités actuelles reposent soit sur l administration classique de cisplatine et de 5-Fluorouracile, selon 3 cycles (protocole PF), soit sur une combinaison de docetaxel, cisplatine et 5 Fluorouracile, selon 3 ou 4 cycles (TPF) [3,4].

Le protocole TPF suivi de radiothérapie est significativement supérieur au protocole PF suivi de radiothérapie en termes de taux de réponse, de survie sans progression de la maladie et de survie globale [3]. L efficacité du protocole TPF en induction a été confirmée avant radiochimiothérapie (avec carboplatine) en terme de survie sans progression [4]. Le protocole TPF s impose actuellement comme le nouveau standard quand une chimiothérapie d induction est indiquée.

L association radiothérapie et Cetuximab a également démontré sa supériorité à la radiothérapie seule dans les CE ORL localement avancés. Ce protocole est essentiellement utilisé chez des patients présentant une contre-indication au cisplatine [5]

QProtocole de radio-chimiothérapie concomitante (standard) :

- OCisplatine hebdomadaire 40 mg/m2/semaine
- OCisplatine 100 mg/m2 toutes les 3 semaines
- En cas de CI au cisplatine : Cetuximab 400 mg/m2 en dose de charge puis 250mg/m2
    - (j1,j8 et j15).

QProtocole de chimiothérapie d induction 3 cycles (option):

- OTPF : Docetaxel 75mg/m2 + Cisplatine 75 mg/m2 + 5FU 750 mg/m2 J1 à j5e [+ GCSF de J7 à J11], toutes les 3 semaines, ou
- OPF : Cisplatine (100mg/m²) + 5 FU 1000mg/m2 J1 à J4(ou j5) en perfusion continue

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

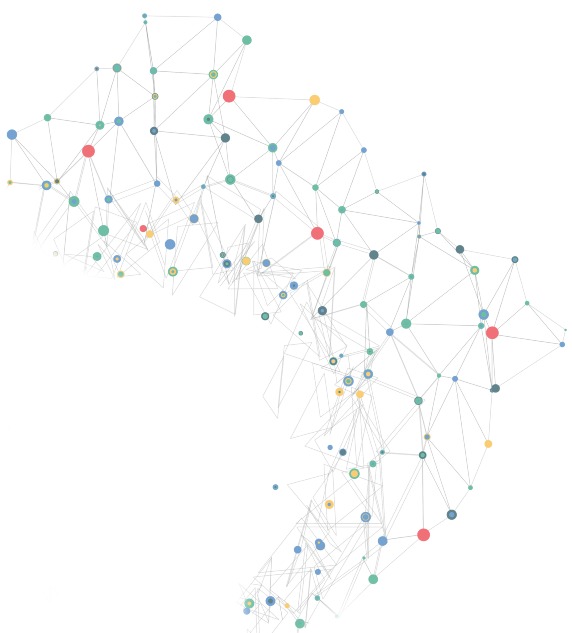
Références :

1. Pignon J, Bourrhis J, Domenge C. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous carcinoma : three meta-analyses of up-dayed individual data MACH-NC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet 2000, 355: 949-55.
2. The department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 1991; 324: 1685-90.
3. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
4. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winquist EW, et al. TAX 324 Study Group. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation.Ann Oncol. 2009 May; 20(5):921-7. Epub 2009 Jan 29.
5. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al.Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9; 354(6):567-78.
6. Saxman S, Mann B, Canfield V, Loehrer P, Vokes E. A phase II trial of vinorelbine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.Am J ClinOncol. 1998 Aug;21(4):398400.
7. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, de Mulder P, Judson I, Sessa C, et al. A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol. 1994 Jul;5(6):543-7.
8. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, Hanauske A, Piccart M, Wanders J, Franklin H, Le Bail N, Clavel M, Kaye SB. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. Ann Oncol. 1994 Jul; 5(6):533-7.
9. [Specht L, Larsen SK, Hansen HS. Phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or disseminated squamouscell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol. 2000 Jul; 11(7):845-9.
10. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J ClinOncol. 2005 May 20;23(15):3562-7.
11. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 Sep 11;359(11):1116-27.
12. [Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol. 2007 Jun 1; 25(16):2171-7.
13. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. J.Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1941-1947.

14. Barbara Burtness, Kevin J Harrington , Richard Greil et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet . 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.
15. Ezra E. W. Cohen , et al.KEYNOTE-040: A phase III randomized trial of pembrolizumab versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer.journal of Clinical Oncology 33, no. 15_supp
16. R.L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, et al. Nivolumab for Recurrent SquamousCell Carcinoma of the Head and Neck.nejm. org November 10, 2016



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

C. CANCERS DE LA THYROÏDE :

Ce sont des cancers rares, globalement de bon pronostic. Pour les stades avancés où la chirurgie et l irathérapie ne sont plus de mise, la chimiothérapie a montré des résultats peu satisfaisants. Mais les connaissances en oncogénétique thyroïdienne ont évolué de façon importante ces dernières années ce qui a permis l émergence de thérapies ciblées dans la maladie métastatique.

1. Cancers différenciés de la thyroïde :

Dans les cancers différenciés de la thyroïde réfractaires à l irathérapie (600mCi) et si progression RECIST (>de 20% en 6 à 15 mois), un traitement par inhibiteurs thyrosine kinase est indiqué.

Un essai phase III (essai DECISION) a comparé chez 417 patients présentant un cancer différencié de la thyroïde localement avancé ou métastatique, réfractaire à l irathérapie (arrivant à 600mCi) et en progression morphologique selon les critères RECIST, sorafenib à la dose de 800mg par jour versus placebo. L objectif principal de l étude a été atteint avec une amélioration très significative de la survie sans progression des patients traités par sorafenib. La survie sans progression médiane était de 10,8 vs 5,8 mois avec un hasard ratio de 0,587 et un p < 0,0001 [1]. Un autre inhibiteur de tyrosine kinase a prouvé son efficacité dans le cancer thyroïdien différencié métastatique réfractaire à l iode, il s agit du Lenvatinib qui a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (18.6 mois vs 3.6) chez des patients atteints d un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l iode radioactif par rapport au placebo dans une étude phase III randomisée (essai SELECT) [2].

D autres molécules antiangiogéniques ont prouvé leur efficacité (avec des réponses objectives intéressantes) dans des essais de phase II, c est le cas du pazopanib et du cabozantinib [3-4]. Mais n ont pas l AMM dans cette indication.

QLe protocole recommandé dans les cancers différenciés de la thyroïde localement évolués ou métastatiques réfractaires à l iode est :

- Sorafenib : 400 mg matin et 400 mg le soir en continu jusqu à progression O si possible : Lenvatinib 24 mg une fois par jour, en continu jusqu à progression.

2. Cancers médullaires de la thyroïde :

Le cancer médullaire de la thyroïde est caractérisé essentiellement par la présence de la mutation RET, d où le développement des inhibiteurs thyrosine kinase ciblant cette anomalie.

Le Vandetanib est le premier TKI approuvé à la dose de 300 mg/ jour pour le traitement des patients suivis pour un carcinome médullaire de la thyroïde inopérable, localement avancé ou métastatique.

Le traitement à long terme avec vandétanib a démontré une différence statistiquement significative en survie sans progression (30,5 vs 19,3 mois pour le placebo ; p = 0,001) dans une étude de phase III randomisée menée chez des patients atteints d un carcinome médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique. La réponse objective était de 45% versus 13% pour le placebo (p=0.001), le contrôle de la maladie (87% versus 71 %; p=0.001), et la réponse du taux de calcitonine (69% versus 3%; p =0.001) [5].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

En outre, le vandétanib a également été actif même chez les patients atteints de maladie sporadique sans mutations RET, ce qui suggère que la présence d une mutation de RET n est pas une condition préalable pour bénéficier de ce traitement.

Une autre étude de phase III randomisée a testé le cabozantinib à la dose de 140 mg/j versus placebo chez 330 patients ayant un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique. La PFS était de 11.2 mois pour le cabozantinib versus 4 mois pour le placebo. La réponse objective était de 28% pour le cabozantinib versus 0% pour le placebo. Une analyse approfondie des résultats de cette étude a montré que la mutation RET et RAS sont significativement liées à une meilleure réponse au traitement [6]. En Novembre 2012, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé le cabozantinib pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde métastatique. Ces deux molécules n étant pas disponibles au Maroc. D autres traitements anti RET sont en cours d étude avec des résultats intéressants.

QLe protocole recommandé dans les cancers médullaires de la thyroide métastatiques chez des patients en progression RECIST ou symptomatiques est :

- OVandetanib : 300 mg par jour en continu (voie orale) si possible ou cabozantinib 140 mg si possible

En cas d inaccessibilité à ces 2 molécules, une chimiothérapie à base de 5FU et dacarbazine reste une option thérapeutique

- O5FU+ Dacarbazine : 5FU 400mg/m2 bolus puis 2400mg/m2 en perfusion continu sur 48h + Dacarbazine 400 mg/m2 J1et J2

3. Cancers anaplasiques :

Il s agit d une urgence thérapeutique, le but du traitement est essentiellement le control local. Ce sont des cancers agressifs et leur pronostic est sombre.

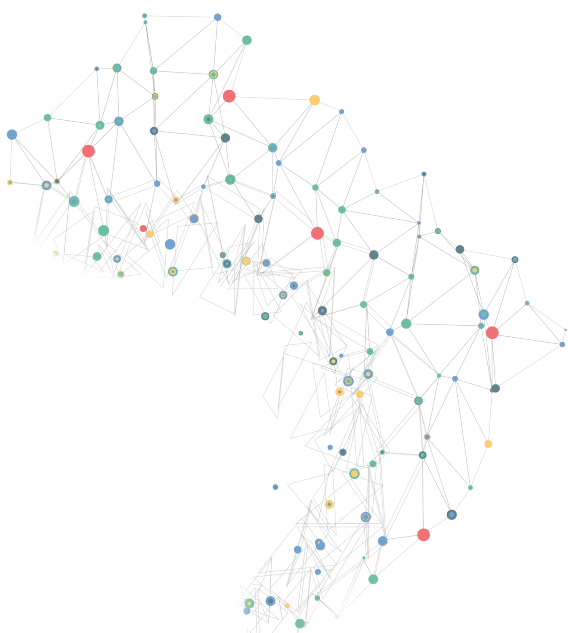
Au stade localisé le traitement est la chirurgie + /- radiochimiothérapie.

Au stade métastatique, le traitement local (si tumeur en place) garde une place importante ; la chimiothérapie donne très peu de réponses et les thérapies ciblées et l immunothérapie sont en cours d essais. L association dabrafenib et trametinib semble donner des résultats intéressants chez les patients ayant une mutation BRAF dans un essai de phase II [7], cette association a été approuvé par la FDA aux états unis chez les patients BRAF mutés.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Brose MS et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial.Lancet. 2014 Jul 26;384(9940):319-28.
2. Schlumberger M et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer.N Engl J Med. 2015 Feb 12;372(7):621-30.
3. Keith C Bible1Michael E Menefee et al. An International Phase 2 Study of Pazopanib in Progressive and Metastatic Thyroglobulin Antibody Negative Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. thyroid 2020 Sep;30(9):1254-1262.
4. Maria E Cabanillas et al. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. J Clin Oncol. 2017 Oct 10;35(29):3315-3321.
5. Wells SA J, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J ClinOncol. 2012;30:134 41.
6. EliseiR,et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer.J ClinOncol. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
7. Vivek Subbiah 1, Robert J Kreitman 1, Zev A Wainberg et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Oncol 2018 Jan 1;36(1):7-13.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

VI. SARCOMES

A. SARCOMES DES TISSUS MOUS

1. Dans la maladie localisée

Le traitement standard des sarcomes des tissus mous (STM) localisés est la résection carcinologique complète, en monobloc, sans effraction tumorale. En cas de chirurgie non R0, une reprise chirurgicale doit être systématiquement discutée ; (pourrait être précédée par un traitement néoadjuvant dans certains cas).

Cette résection n est cependant pas toujours réalisable. La variabilité de la situation anatomique de ces sarcomes, la présence d un envahissement des organes adjacents ou des paquets vasculo-nerveux critiques, la taille parfois volumineuse des tumeurs primitives rend leur exérèse complète parfois difficile, voire impossible [1].

Une chimiothérapie néoadjuvante est ainsi potentiellement utile dans certaines situations:

- Dans le cas où une résection carcinologique (macroscopiquement complète) conservatrice du membre ou de la fonction est impossible (cas d une chirurgie mutilante)
- Dans le cas où la résection carcinologique (macroscopiquement complète, R0 ou R1) est impossible on parle alors de tumeur localement avancée leur pronostic est identique à celui des tumeurs métastatiques et d autres moyens thérapeutiques peuvent être discuté en plus de la chimiothérapie néoadjuvante tels que la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie et la perfusion isolée du membre.
- Dans le cas des tumeurs résécables d emblée, la chimiothérapie néoadjuvante n est pas un standard, et il n est pas démontré qu elle améliore la survie dans ce cas, mais reste une option dans certaines indications (idem que chimiothérapie adjuvante, notamment les tumeurs à progression rapide, de haut grade et chimiosensibles).

Il n existe pas de protocole de chimiothérapie néoadjuvante standard dans les STM. Dans la mesure où l objectif principal dans cette situation est le taux de réponse, la préférence doit être donné aux protocoles de polychimiothérapie (association anthracyclines et ifosfamide). Très peu d études randomisées comparent deux protocoles de chimiothérapie en situation néoadjuvante dans une population spécifique de patients porteurs de tumeurs localement avancées sans métastase détectable [1,2]. Les études de phases II ou III randomisées mélangent des patients inopérables porteurs de tumeurs localement avancées et métastatiques [1]. Une étude de phase III récente, comparant un protocole de chimiothérapie néoadjuvante adapté à l histologie à un protocole standard (association anthracycline et ifosfamide), montre qu il n y a pas d avantage en survie du protocole adapté par rapport au standard y compris dans les leiomyosarcomes [15].

L objectif de la chimiothérapie néoadjuvante est alors de faire réduire la taille de la tumeur pour autoriser une résection carcinologique. Dans ces conditions, les chimiothérapies de choix sont celles donnant le meilleur taux de réponse, et par conséquent incluant une association anthracyclines et ifosfamide [3-8].

En effet, une méta-analyse des études comparant une association de doxorubicine et ifosfamide versus des protocoles à base de doxorubicine dans la maladie métastatique ou localement avancée, avait démontré une amélioration significative du taux de réponse objective par l adjonction de l ifosfamide (RR, 1.52, p = 0.009), sans impact sur la survie globale [9].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

L AI 50 (ifosfamide à 5g/m2 et doxorubicine 50mg/m2) a été comparé à l AI 75 (ifosfamide à 5g/m2 et doxorubicine 75mg/m2), dans un essai de phase III, portant sur plus de 300 patients : il n y avait aucune différence ni en termes de réponse objective ni en termes de survie globale [10].

La combinaison des trois substances les plus actives (protocole MAID : associant de j1 à j3 Mesna à 2,5 g/m2, adriamycine à 20 mg/m2, ifosfamide à 2,5 g/m2 et dacarbazine à 300mg/m2), a été testée dans un essai de phase II, démontrant une efficacité remarquable, avec 47 % de réponses objectives et 16 mois de médiane de survie, mais au prix d une myélotoxicité considérable avec 33 % de leuconeutropénie de grade 4, nécessitant l adjonction systématique de G-CSF [11].

Les taux de réponse objectives, des combinaisons de doxorubicine et ifosfamide, rapportés en situation néoadjuvante atteignaient 25 à 40 %, un geste chirurgical conservateur a été possible dans 61 à 80 % des cas selon les séries [1]. La survie à 2 ans des patients traités par chimiothérapie systémique néoadjuvante est proche de 65 % [1].

Q Le protocole recommandé en néoadjuvant quel que soit l histologie :

- AI : Ifosfamide 3000 mg/m2/J J1 à J3, MESNA 3000 mg/m2 J1 à J3 et doxorubicine 60 mg/m2 J1 (avec facteurs de croissance).
- Ou Epirubicine 60mg /m2 /J J1 et J2 et Ifosfamide 3g/m2/j J1, J2, J3 toutes les 3 semaines avec facteurs de croissance.
- **Concernant la chimiothérapie adjuvante, elle n est pas standard. C est une option dans les tumeurs de haut grade, > 5cm, profonde, sous type chimiosensible, R1. Le protocole utilisé dans ces cas est : 4 à 6 cycles d AI**

2. Dans la maladie métastatique :

Jusqu à aujourd hui toutes les études comparant une poly chimiothérapie à une mono chimiothérapie par doxorubicine ont échoué à mettre en évidence un avantage en survie en dépit d une différence en taux de réponses objectives.

En effet, une méta-analyse des études comparant une association de doxorubicine et ifosfamide versus des protocoles à base de doxorubicine dans la maladie métastatique ou localement avancée, avait démontré une amélioration significative du taux de réponse objective par l adjonction de l ifosfamide (RR, 1.52, p = 0.009), sans impact sur la survie globale [9].

Actuellement grâce aux avancées de la biologie moléculaire, il y a une meilleure caractérisation des STM. Les phases II ont commencé à évaluer l efficacité des antimitotiques en fonction du type histologique ouvrant ainsi l ère du traitement à la carte, et d autres drogues émergent dans les STM en dehors de la doxorubicine et de l ifosfamide : (dacarbazine, taxanes, gemcitabine, navelbine, trabectidine)

Plus récemment, des essais phase II et III ont permis de positionner des thérapies ciblées dans l arsenal thérapeutiques des STM métastatiques. Ainsi l imatinib a montré des réponses objectives de l ordre de 80% dans deux essais de phase II dans les dermatofibrosarcomes protuberans, devenant un standard dans cette indication [12,13].

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Le pazopanib est la première thérapie à activité antiangiogénique ayant démontré un bénéfice en PFS dans un essai phase III, chez des patients ayant un STM métastatique prétraité [14]. Cette drogue a obtenu l AMM dans cette indication.

Par conséquent : pour des patients métastatiques considérés comme définitivement inopérables, une mono chimiothérapie doit être privilégiée. Pour des patients métastatiques « potentiellement opérables » ou très symptomatiques, la recherche d une réponse maximale et rapide doit faire préférer une poly chimiothérapie.

Q Monothérapie si maladie non résécable :

O Standard en 1ère ligne :

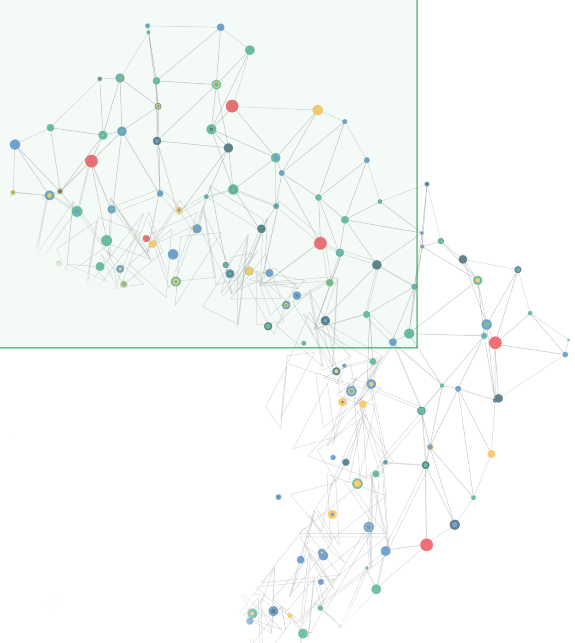
- U Doxorubicine 75mg/m²/j /3semaines
- U Dermatofibrosarcome protuberans : imatinib à 800mg/j

O Option en 1ère ligne :

- **U Angiosarcome** : Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m2 j1, j8, j15 (j1=j28) ou Gemcitabine 900mg/m2 J1 et J8+/-docetaxel 100 mg/m2 J1
- **U Tumeurs desmoides** : Vinorelbine hebdomadaire 30 mg/m2 J1, J8, j15 ou MTX 30mg/m² + vinblastine 5mg/m² hebdomadaire pendant 06 mois puis toutes les 2 semaines ou des inhibiteurs de tyrosine kinases ; sorafenib, pazopanib, Imatinib
- Q Poly chimiothérapie si maladie résécable, ou patient très symptomatique (Nécessité d une RO rapide) :
- AI : Ifosfamide 3000 mg/m2/J J1 à J3 + MESNA 3000 mg/m2/J J1 à J3 + doxorubicine 60 mg/m2 J 1
- Option : doxorubicine 60mg/m2+ Dacarbazine 300mg /m2 J1 à J3 (dans leiomyosarcome non sensibles à l ifosfamide)

Q En 2ème ligne :

- Ifosfamide 3g/m²/j pdt 3j /3 semaines (sauf en cas de leiomyosarcome car activité très faible)
- Ifosfamide haute dose : 12- 14g/m2
- Gemcitabine 1200 mg/m2 J1, J8
- Dacarbazine 1000mg/m2 (leiomyosarcome) j1=j21
- Association gemcitabine et docetaxel
- Association gemcitabine et déticène
- Eribuline (liposarcomes) : 1,23 mg/m2 j1 et j8 (j1=j21)
- Pazopanib (exception : liposarcome) : 800mg par jour



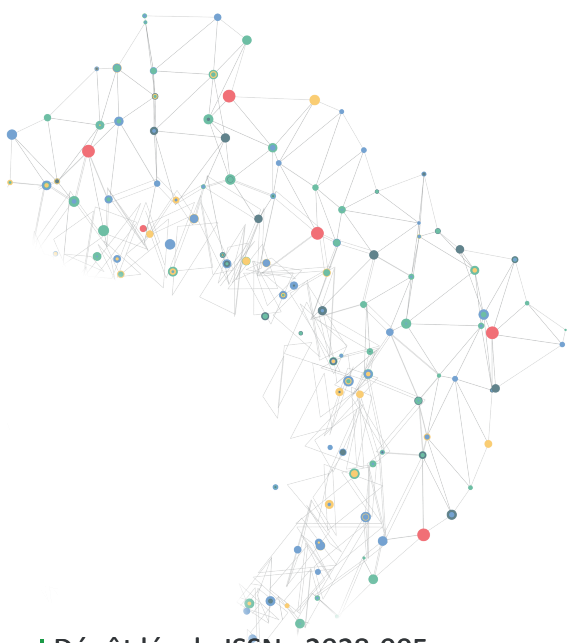
Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Blay J-Y, Bonvalot S, Fayette J, Stockle E, RayCoquard I, Coindre J-M, Duffaud F, Taieb S, Sunyach M-P, Ranchere D, Meeus P, Le Cesne A, Bui B N. Chimiothérapie néoadjuvante des sarcomes. Bull Cancer 2006 ; 93 (11) : 1093-8
2. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol 2004 ; 15 : 307-15.
3. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993 ; 11 : 1276-85.
4. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1993 ; 11 : 1269-75.
5. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, Enterline HT, Shiraki MJ, Creech RH, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1987 ; 5 : 840-50.
6. Baker LH, Frank J, Fine G, Balcerzak SP, Stephens RL, Stuckey WJ, et al. Combination chemotherapy using adriamycin, DTIC, cyclophosphamide, and actinomycin D for advanced soft tissue sarcomas : a randomized comparative trial. A phase III, Southwest Oncology Group Study (7613). J Clin Oncol 1987; 5 : 851-61.
7. Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, Ritch PS, Shiraki M. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. Cancer 1990 ; 66 : 862-7.
8. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler Jr. WC, CreasmanW, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). Cancer 1985 ; 55 :1648-53.
9. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes A, Blackstein M, On behalf of the Members of the Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario s Program in Evidence-Based Care. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. Cancer Treatment Reviews (2008) 34, 339 347.
10. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. (2000) Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide vs high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colonystimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 14: 2676-84.
11. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. (1995) Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to Maid chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. J Clin Oncol 13: 2629-36.
12. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ et al. Imatinib mesylate in advanced
13. dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials.
14. J Clin Oncol 2010; 28: 1772 1779.
15. Stacchiotti S, Pedeutour F, Negri T et al. Dermatofibrosarcoma protuberansderived
16. fibrosarcoma: clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib.
17. Int J Cancer 2011; 129: 1761 1772.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

18. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue
19. sarcoma (PALETTE): a randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial.
20. Lancet 2012; 379: 1879 1886
21. Gronchi et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial.
22. Lancet Oncol 2017



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

B. OSTEOSARCOMES

1. Dans la maladie localisée

Jusqu au début des années 1980, le pronostic des ostéosarcomes était redoutable sur le plan fonctionnel et vital avec des taux de survie à cinq ans inférieurs à 20 %.

Depuis plus de 25 ans, les progrès de la chimiothérapie pour la prophylaxie des métastases et l amélioration des techniques chirurgicales permettant des interventions de résection- reconstruction conservatrices ont considérablement amélioré la prise en charge de ces patients, permettant actuellement d obtenir des taux de survie sans récidive à cinq ans aux alentours de 60 à 70%

En fait, ce type d approche a plusieurs avantages : il permet d effectuer précocement le traitement général prophylactique des métastases, la diminution de la taille de la tumeur primitive facilitant la résection conservatrice, et la réponse histologique constitue l un des facteurs pronostiques les plus importants [1].

Les protocoles utilisés chez l enfant incluent en majorité du méthotrexate haute dose (HDMTX), avec d excellents résultats [1].

La tolérance du HDMTX semble moins bonne chez l adulte que chez l enfant, ce qui a conduit certaines équipes à tester des protocoles sans méthotrexate.

Une étude de phase II de l association API-AI (doxorubicine/ cisplatine/ifosfamide à j1 et j28 et doxorubicine/ifosfamide) a été menée à l institut Gustave-Roussy chez des patients adultes [2]. Les patients bons répondeurs (< 5 %de cellules tumorales résiduelles) recevaient deux cures d API en situation adjuvante et les mauvais répondeurs, trois cures de chimiothérapie associant étoposide et ifosfamide à fortes doses. Le taux de bonne réponse histologique a été de 47 %. Le taux de survie sans événement à cinq ans était de 65 % et le taux de survie globale de 69 %.

Ce protocole a été évalué dans une étude multicentrique du Groupe sarcome français et de la FNCLCC. Le taux de patients avec bonne réponse histologique était de 37 %, la survie sans événement et la survie globale à deux ans étaient respectivement de 74 et 86 % [3].

Le protocole API/AI en induction, étant actuellement recommandé dans la majorité des centres anti-cancéreux, chez les patients adultes porteurs d ostéosarcomes.

Q Chimiothérapie néoadjuvante : API-AI (J1=J15) : 4 cycles (2API et 2AI)

- API : Doxorubicine 60mg/m2 + CDDP 100mg/m2 + Ifosfamide 3g/m2/J x2j (j2 et j3) + MESNA 3g/m2/j x2j + G-CSF de J6 à J 12
- AI : Doxorubicine 60mg/2 + Ifosfamide 3 g/m2/j pdt 2 jours J1 et J2 + MESNA 3g/ m2 /J x2j + G-CSF de J6 à J12

Q Chimiothérapie adjuvante : Continuer 2 à 3 cures d API

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2. Dans la maladie métastatique :

Il faut distinguer les formes métastatiques résécables (métastase isolée ou métastases pulmonaires résécables) où la stratégie est identique aux formes localisées (but curatif), comprenant une chirurgie encadrée par une chimiothérapie néoadjuvante ; contrairement aux formes polys métastatiques non chirurgicales où la chimiothérapie est palliative.

La chimiothérapie en cas d ostéosarcome métastatique fait appel aux mêmes agents que ceux utilisés dans la chimiothérapie néoadjuvante.

Q **Le protocole de référence est une polychimiothérapie associant les drogues actives selon les schémas suivants :**

- API : Doxorubicine 60mg/m2 + CDDP 100mg/m2 + Ifosfamide 3g/m2/j j2 et j3 +
- MESNA 3g/m2/j x2j + G-CSF de J6 à J12, tous les 21jours
- Protocole AP (sans ifosfamide) : doxorubicine + Cisplatine

Q Pour les formes réfractaires (en 2ème ligne), pas de standard, les protocoles qui peuvent être utilisés sont :

- O Gemcitabine 675 mg/m2 J1J8- Docetaxel 75-100 mg/m2 J8 + GCSF à partir de J9, un cycle toutes les 3 semaines (Navid, Cancer 2008)
- OIfosfamide 4g/m2 J1J2J3 + Mesna 4g/m2 J1J2J3 -Etoposide 100 mg/m2 J1J2J3 + GCSF 5ug/kg de J6 à J11, un cycle toutes les 3 semaines
- OCyclophosphamide 4000 mg/m2 J1 + Mesnq 4000 mg/m2 J1+ Etoposide 100 mg/m2/12h J2 J3 J4, un cycle toutes les 3 semaines, 2 cycles maximum. (Berger, Cancer 2009)
- OSorafenib 400 mg peros deux fois par jours en continu, jusqu à progression ou survenue d une toxicité inacceptable. (Gignani Ann Oncol 2012)
- ORégorafenib 160 mg/j peros pendant 3 semaines, un cycle tous les 28 jours., jusqu à progression ou toxicité inacceptable. (Duffaud et al ; Lancet Oncol 2018)

Références :

1. L. Brugières, S. Piperno-Neumann. La chimiothérapie des ostéosarcomes. Oncologie (2007) 9: 164 169
2. Assi H, Le Deley M, Missenard G, et al. (2005) Intensive induction chemotherapy without methotrexate in adult patients with localized osteosarcoma : results of the Institut Gustave Roussy phase II trial, C clin Oncol
3. Piperno-Neumann S, Bui B, Blay J, et al. (2006) A multicentric prospective study of intensive induction chemotherapy (API-AI) in localized osteosarcoma patients: results of a phase II trial coordinated by the French Sarcoma Group (FSG) and the FNLCC BECT, ASCO

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

C. Sarcomes d Ewing

1. Dans la maladie localisée [1]

Le pronostic des sarcomes d Ewing (SE) a considérablement évolué grâce à l introduction du traitement systémique dans le traitement multimodal (chirurgie+/- radiothérapie), avec une SG à 5ans qui est passée de moins de 10% à plus de 60%.

La majorité des essais actuels utilisent une polychimiothérapie d induction de 4 à 6 cycles, suivie d un traitement de la tumeur primitive, clôturée par une chimiothérapie de consolidation (6 à 10 cycles), pour une durée totale de 8 à 12mois.

Les drogues actives dans le SE sont représentées par : la doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, actinomycine D et l étoposide.

Les protocoles utilisés se basent sur l utilisation de 4 à 6 drogues actives en association (avec au moins un agent alkylant et la doxorubicine).

Le premier essai randomisé conduit par le groupe IESS entre 1973 et 1978 avait confirmé le bénéfice de la chimiothérapie et démontré un rôle majeur de la doxorubicine [2].

L incorporation de l ifosfamide et l étoposide dans les protocoles avait permis une amélioration du pronostic des patients non métastatiques, selon une étude de phase III randomisée, menée entre 1988 et 1992 (VDCA versus VDCA-IE) [3]. Les Américains décrivent l association VAC-IE comme traitement standard.

Les régimes à dose dense avec réduction de la durée de l intervalle VAC/IE 15 j vs 21j, a été testé dans une étude nord-américaine prospective, avec résultats prometteur, une survie sans événement à 5 ans de 73 vs 65%, et sans majoration de la toxicité [4].

Les groupes européens et plus récemment américains se sont réunis dans le cadre d un essai international : le protocole Euro-Ewing 99, qui utilise une chimiothérapie d induction à base de : vincristine-ifosfamide-doxorubicine et étoposide, et pose plusieurs questions essentielles, notamment la comparaison des toxicités de l ifosfamide et du cyclophosphamide, place de la chimiothérapie haute dose avec support de cellules souches périphériques dans les tumeurs d Ewing de haut risque, en particulier en comparaison à la radiothérapie bipulmonaire dans les formes métastatiques aux poumons. Ainsi l association Busulfan-Melphalan a montré une réduction importante et significative du risque de rechute et de décès versus VAI , et un profil de toxicité acceptable si les critères d éligibilité sont bien respectés : patients âgés de moins de 50 ans , avec une mauvaise réponse histologique (≥ 10 % de cellules viables) après recevoir de la vincristine, de l'ifosfamide, de la doxorubicine et de l'étoposide (six cures); ou avait un volume tumoral au diagnostic ≥ 200 ml si non réséqué, ou initialement réséqué, ou réséqué après radiothérapie.

La survie sans rechute a significativement augmenté par l utilisation du Bu-Mel par rapport à VAI : 67% contre 53% à trois ans, avec une différence qui persiste au-delà de trois ans. La survie globale a également été significativement améliorée par le Bu-Mel : 78% contre 70% à trois ans.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Q Le protocole de référence sera administré selon un schéma séquentiel ; VDC IE

- J1= Vincristine 2mg dose totale + Doxorubicine 75mg/m² + Cyclophosphamide 1200mg/m² + MESNA 1200mg/m² + Actinomycine 1.25mg/m² (après avoir atteint la dose cumulée de doxo de 373mg/m2). J21= Ifosfamide 1800 mg/m2 x5j + MESNA 1800 mg/m2 x5j + Etoposide 100mg/m² x5j
- Le régime à dose dense avec réduction de la durée de l intervalle VAC/IE 15 j : J1 VAC, J15 : IE avec G-CSF.

2. Dans la maladie métastatique

En dehors d essais cliniques spécifiques, le traitement des SE métastatiques est calqué sur celui de la maladie localisée, avec un traitement local approprié pour les métastases.

Q En cas de rechute, les protocoles les plus utilisés en deuxième ligne sont :

- Cyclophosphamide 250 mg/m2/j pendant 5 jours de J1 à J5 + Topotecan 0.75 mg/m2 pendant 5 jours de J1 à J5 + GCSF, un cycle toutes les 3 semaines
- Temozolomide 100 mg/m2/j pendant 5 jours de J1 à J5 + Irinotecan 20 mg/m2/j pendant 5 jours de J1 à J5, un cycle toutes les 3 semaines ;
- Docetaxel + Gemcitabine (cf. ostéosarcome)
- ICE : Ifosfamide 1800 mg/m²/j pendant 5 jours J1 à J5+ Mesna 1800 mg/m²/j pendant 5 jours J1 à J5 + Carboplatine 400 mg/m2/j pendant 2 jours J1J2 + Etoposide 100 mg/m²/j pendant 5 jours J1 à J5 + GCSF, Un cycle toutes les 3 semaines

Références :

1. P. Marec-Bérard1, F. Chotel2, L. Claude PNET/Ewing tumours: current treatments and future perspectives. Bull Cancer 2010; 97 (6).
2. Burgert Jr EO, Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing s sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1664-74.
3. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing s sarcoma and primitive neuroectodermal tumour of bone. N Engl J Med 2003 ; 348 : 694-701
4. Richard B. Womer, Daniel C. West, Mark D. Krailo, Paul S. Dickman, Bruce R. Pawel, Holcombe E. et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children s Oncology Group . J Clin Oncol 2012 ; 30:4148-4154

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

VII. CANCERS UROLOGIQUES

A. TUMEURS GERMINALES DU TESTICULE

Les tumeurs germinales sont des tumeurs guérissables dans 90 à 95% des cas, d où l importance de bien maitriser les effets secondaires des traitements proposés, surtout à long terme. Leur prise en charge doit être bien codifiée puisque toute prise en charge non conforme entraîne une perte de chance de guérison pour le patient. Schématiquement, elles sont divisées en 2 groupes selon leur histogenèse : des tumeurs germinales séminomateuses (TGS): 45% et des tumeurs germinales et non séminomateuses (TGNS) : 55%. Elles sont classées en 3 stades : un stade I limité au testicule et des marqueurs normaux ou normalisés, stade II avec des ganglions lombo-aortiques et un stade III qui regroupe toute autre atteinte. Sur le plan thérapeutique, 2 groupes pronostiques qui s individualisent : Formes localisées, représentées par les stades I, de faible ou de haut risque en fonction du type anatomopathologique (TGS et TGNS) et des facteurs histopathologiques. Formes avancées, Stade II-III (TGNS et TGS), réparties en 3 groupes pronostiques selon le type anatomopathologique (TGS et TGNS), le site du primitif et des métastases, le taux des marqueurs tumoraux (ù HCG, ĮFP et LDH)

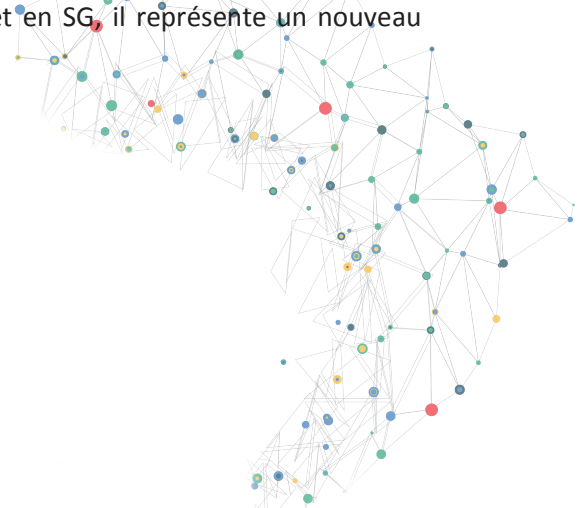
1. Chimiothérapie des stades avancés

La chimiothérapie est indiquée en première intention et permet de guérir plus de 50% des patients. En cas de rechute elle permet de rattraper 20% des patients, d où l intérêt de bien traiter ces patients dès la première ligne. Le protocole standard est le BEP qui a montré sa supériorité à l ancien standard PVB en terme de survie à 2 ans dans le groupe de mauvais pronostic : 78% vs 48%. D autres drogues peuvent être utilisées: Ifosfamide, Paclitaxel, Oxaliplatine, Gemcitabine, avec une activité intéressante mais sont réservées aux échecs du protocole BEP.

1.1. Chimiothérapie des TGNS avancées :

Classiquement, le traitement comporte 2 étapes successives : la chimiothérapie, puis l exérèse chirurgicale des masses métastatiques résiduelles persistantes

Le protocole de référence est le BEP dont le nombre de cycles est déterminé par la catégorie pronostique de la classification pronostique internationale IGCCCG97. On distingue 3 groupes pronostic des TGNS. Pour les formes de mauvais pronostic un schéma dose dense a été testé dans une phase III (GETUG 13). Les patients sont randomisés, en fonction de la décroissance des marqueurs tumoraux après 1 cure de BEP, en 3 autres BEP pour les bon répondeurs et soit un schéma séquentiel dose dense ou 3 autres BEP pour les mauvais répondeurs. Le schéma dose dense était supérieur en SSP et en SG, il représente un nouveau standard.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Protocole recommandé :

- **Formes de bon pronostic** : 3 cures de BEP, 4 EP est une option thérapeutique en cas d inéligibilité à la Bléomycine.
- **Formes de pronostic intermédiaire ou mauvais**:4 cures de BEP.
- **Formes de mauvais pronostic** : un schéma séquentiel dose dense peut être proposésuite à une dégression défavorable des marqueurs après une cure de BEP : 2 cures du protocole T-BEP-Oxaliplatine puis 2 cures de cisplatine, Bléomycine et Ifosfamide

1.2. Chimiothérapie des TGS avancées :

Pour les tumeurs séminomateuses pures, on distingue seulement deux groupes pronostiques :

- Formes de bon pronostic : 3 cures de BEP.
- Formes de pronostic intermédiaire: 4 cures de BEP

2. Chimiothérapie des stades localisés

2.1. TGS stade I :

3 options thérapeutiques en fonction de l existence de facteurs pronostiques : Surveillance, radiothérapie et chimiothérapie. Un cycle de carboplatine AUC7 a été comparé à une radiothérapie dans une étude randomisée MRC/EORTC phase III. Les 2 options sont équivalentes.

Protocole recommandé : Carboplatine AUC 7

2.2. TGNS stade I :

Trois possibilités en fonction du risque :

- Faible risque : surveillance : option préférée
- Haut risque : chimiothérapie adjuvante 2 BEP, surveillance ou curage en cas de contre-indication à la chimiothérapie

3. Chimiothérapie de rattrapage de 2ème ligne

Deux protocoles sont proposés en cas de récidive après obtention d une première rémission (VeIP et TIP)

Ainsi les protocoles recommandés sont :

- Protocole BEP : Bléomycine 30 mg dose totale J1 J8 J15, Etoposide 100 mg/m2 J1 à J5, Cisplatine 20 mg/m2 J1 à J5, J1 = J21
- Protocole VeIP /TIP (protocole de rattrapage) : Vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2 ou paclitaxel 175 mg/m2 J1, Ifosfamide 1 200 mg/m2 J1 à J5, Cisplatine 20 mg/m2 J1 à J5, + G-CSF, J1=J21

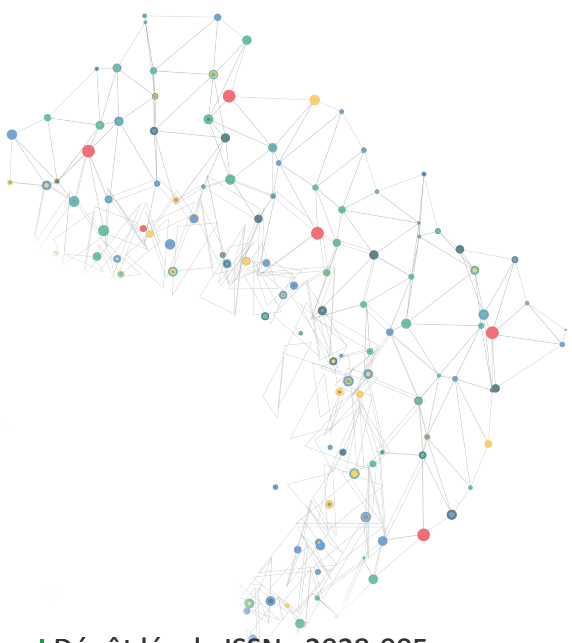
Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Protocole séquentiel dose dense :

- 2 cures de T-BEP-Oxaliplatin: Paclitaxel 175 mg/ m2 à J1, BEP puisoxaliplatin 130 mg/ m2 à J10, G-CSF de J6 à 7, J9, J11 à 14, J16 à 20. J1=J21
- Puis 2 cures de Cisplatin, bleomycine etifosfamide: Cisplatin 100 mg/ m2 à J1, Bleomycin 25 units/J en perfusion continue de 5J (J10 à J14), Ifosfamide 2 g/ m2 à

Références:

1. Warde P1, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J ClinOncol. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
2. Oliver RT1, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP; MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus singledose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet. 2005 Jul 23-29;366(9482):293-300.
3. Culine S1, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, Bui NB, Pény J, Caty A, Delva R, Biron P, Fizazi K, Bouzy J, Droz JP; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center (GETUG T93BP). Refining the optimal chemotherapy regimen for goodrisk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Can- Version Juin 2019 ersion Juin 2019 107



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

B. CANCERS DU REIN.

Le cancer du rein représente 2% des tumeurs malignes de l adulte dont 70% à 80% sont des tumeurs à cellules claires. Les autres sous-types histologiques sont rares. Un tiers des patients est diagnostiqué d emblée au stade métastatique et environ 30% vont développer des métastases après une néphrectomie. Avant l année 2005, les cytokines : interleukine 2 et interféron étaient la seule option thérapeutique proposée dans les stades métastatiques pour un amélioration clinique modeste mais au prix d une toxicité élevée. L interleukine 2 permet d avoir des réponses thérapeutiques durables et garde toujours sa place dans les indications pour des patients sélectionnés. A partir de 2006, les standards thérapeutiques dans le cancer du rein à cellules claires métastatique et localement avancé ont évolués grâce aux thérapies moléculaires ciblées (antiangiogéniques les inhibiteurs mTOR) et aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Devant un cancer à cellules claires (CCR) du rein avancé, le traitement systémique doit être initié devant une maladie non résécable, métastatique ou localement avancée. La décision de démarrer un traitement systémique et la sélection du ou des agents dépendent des symptômes liés à la maladie, des co-morbidités des patients et de la stratification du risque tumoral.

Initialement, le choix thérapeutique a été basé sur la classification du MSKCC qui distingue 3 groupes puis remplacé par les critères de HENG ou le modèle d IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) qui ont été validés pour les patients traités par thérapeutiques ciblées: Un indice de Karnofsky moins de 80%, taux d hémoglobine inferieur à la normale, hypercalcémie (>10mg/dl) , un intervalle entre le diagnostic et le traitement moins de 1 an, une thrombocytose, une hyperleucocytose à Polynucléaires neutrophiles.

Selon ces facteurs pronostiques, les patients vont être classés en 03 groupes de risque :

- **0 facteur Risque favorable (SM: 22 mois)**
- **1-2 facteurs Risque intermédiaire (SM: 12 mois)**
- **>3 facteurs Haut risque (SM: 6 mois).**

Les Carcinome à cellule rénale :

Pour une maladie à risque favorable :

Une surveillance active avec un traitement différé devant une progression, représente une option thérapeutique pour déterminer le rythme de la maladie (Grade 2C).

Un scanner thoracique et abdominopelvien trimestriel la 1ére année, quadrimestriel la deuxième année et semestriel la troisième année. La surveillance permet de retarder le traitement jusqu à une progression documentée de la maladie.

L Alternative incluent soit une immunothérapie plus axitinib ou un traitement antiangiogénique seul (Sunitinib ou Pazopanib)

Pour les patients atteints de RCC avancé naïf de traitement chez qui un traitement systémique est indiqué, l'immunothérapie par inhibiteur de point de contrôle plutôt qu un traitement antiangiogénique seul est préféré (grade 1B).

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Pour une maladie à, risque intermédiaire ou élevé

Un traitement antiangiogénique associée à un inhibiteur de point de contrôle immunitaire est indiqué, plusieurs associations existent pembrolizumab plus Axitinib (KEYNOTE-426), nivolumab plus cabozantinib (Check Mate 9ER), lenvatinib plus pembrolizumab (CLEAR).

D autres options sont discutables : nivolumab plus ipilimumab (Check Mate 214) , Avelumab plus Axitinib (JAVELIN 101) , ou un traitement antiangiogénique à base d un inhibiteur de la tyrosine kinase du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) sunitinib ou Pazopanib .

En cas de non accès ou intolérance à la nouvelle immunothérapie, une thérapie ciblée type cabozantinib ou lenvatinib plus évérolimus ou sunitinib ou Pazopanib est indiquée.

En rattrapage, le choix de la deuxième ligne thérapeutique dépend du traitement antérieur :

Si Immunothérapie antérieure :

- Un inhibiteur du VEGFR est indiqué. Les options comprennent axitinib, cabozantinib, sunitinb, pazopanib et lenvatinib plus évérolimus.

Si Immunothérapie antérieure plus un inhibiteur de VEGFR :

- Un inhibiteur de VEGFR est proposé. Les options comprennent l Axitinib, cabozantinib, le Tivozanib ou l association de lenvatinib et évérolimus.

Si inhibiteur du VEGFR seul

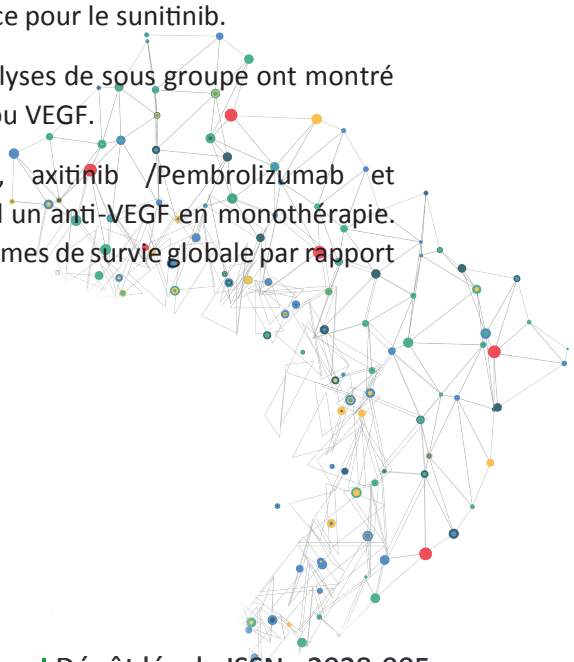
- Un inhibiteur de point de contrôle est proposé nivolumab plutôt (Grade 2C), ou un anti mTor l everolimus.

Les Carcinomes non à cellule rénale :

Quant aux autres sous types histologiques, en raison de leur rareté, il n existe pas d essais de phase III ainsi les recommandations ont un niveau de preuve bas. Sur la base d une revue systématique comprenant des analyses de sous-groupe de ESPN, RECORD-3, et d autres essais de phase II (ASPN), le sunitinib et l évérolimus restent une option dans cette population avec une préférence pour le sunitinib.

Dans le sous groupe de tumeurs rénales de type sarcomatoides, des analyses de sous groupe ont montré des résultats intéressants de l association des inhibiteurs PDL1 et CTLA4 ou VEGF.

Les associations bevacizumab/atezolizumab, Ipilimumab/Nivolumab, axitinib /Pembrolizumab et Axitinib/avelumab peuvent être proposé dans ces situations à la place d un anti-VEGF en monothérapie. Ces options thérapeutiques ont montré un bénéfice impressionnant en termes de survie globale par rapport au Sunitinib.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

En 1ère ligne :

Faible risque :

- Surveillance
- Sunitinib ou pazopanib
- Pembrolizumab plus axitinib

Risque intermédiaire et haut risque IMDC :

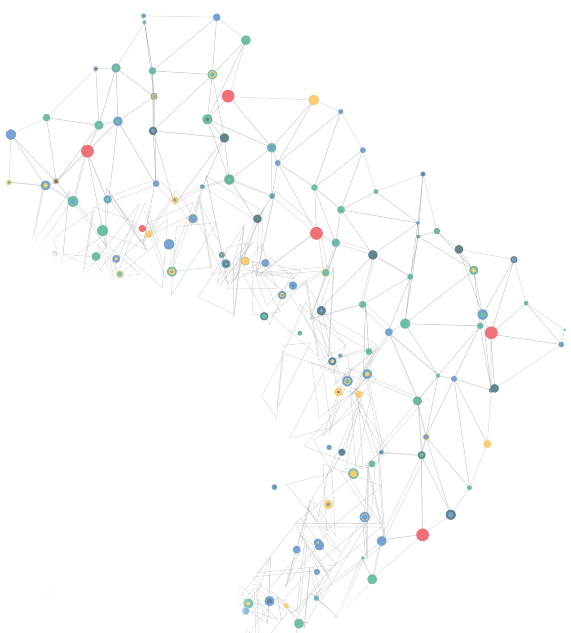
- Pembrolizumab plus axitinib
- Pembrolizumab plus Lenvatinib
- Nivolumab plus cabozantinib
- Nivolumab plus ipilimumab

Quelque soit le risque :

- Pembrolizumab plus axitinib
- Pembrolizumab plus Lenvatinib
- Nivolumab plus cabozantinib

Inaccessibilité de l immunothérapie ou intolérance :

- **Bas risque IMDC** : Sunitinib ou pazopanib
- **Risque intermédiaire et haut risque** : cabozantinib, lenvatinib plus évérolimus, sunitinib, pazopanib
- **Lignes antérieures**
- **Immunothérapie antérieure** : Axitinib, cabozantinib, sunitinb , pazopanib et lenvatinib plus évérolimus.
- **Immunothérapie antérieure plus un inhibiteur de VEGFR** : axitinib, cabozantinib, tivozanib, l'association lenvatinib et évérolimus.
- **Inhibiteur du VEGFR seul** : Nivolumab, Evérolimus .



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

References:

1. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Rini BI. Lancet Oncol. 2016;17(9):1317.
2. Motzer RJ,. Phase III randomized trial of sunitinib malate versus interferon alpha as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. N Eng J Med 2007 Jan 11; 356(2); 115-124.
3. Escudier BJ. Final results of the phase III, randomized, doubleblind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-945;2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) abstract #5020). J ClinOncol 2009; 27:239s.)
4. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. Sternberg CN.J ClinOncol. 2010;28(6):1061
5. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renalcell carcinoma. Motzer RJ. N Engl J Med. 2013 Aug;369(8):722-31
6. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G. N Engl J Med. 2007;356(22):2271
7. Motzer RJ. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advenced renal cell carcinoma. J ClinOncol 1999,17(8), 2530-40.
8. Heng DY, External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study.Lancet Oncol 2013;14:141-8 Gary Hudes, M.D
9. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med 2007; 356:2271-2281
10. Tanriverdi O, Review on Targeted Treatment of Patients with Advanced-Stage Renal Cell Carcinoma: A Medical Oncologist s Perspective. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:609-17
11. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. Choueiri TK, METEOR Investigators. N Engl J Med. 2015;373(19):1814
12. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. McDermott DF, J ClinOncol. 2015.
13. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 378: 1277.
14. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380: 1116.
15. Motzer, R., et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2021.
16. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380: 1103.
17. Choueiri, T.K., et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021. 384: 829
18. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol, 2017. 71: 426.
19. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32: 2765.
20. Armstrong, A.J., et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17:

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

C. CANCERS DE VESSIE

Les carcinomes urothéliaux représentent 90 % des tumeurs vésicales. Elles regroupent 2 maladies distinctes en fonction de l invasion de la musculeuse : Tumeurs vésicales non invasives ou superficielles, nécessitant des traitements endoscopiques et éventuellement des traitements adjuvants, et des tumeurs vésicales invasives qui infiltrent le muscle et présentent un risque d extension métastatique. Nous n allons traiter que des tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical.

1. Dans la maladie localisée :

Leur prise en charge ne se conçoit qu après une discussion en RCP. La cystectomie est le traitement de référence des carcinomes urothéliaux infiltrant le muscle non métastatique cependant le taux de SG à 5ans reste faible, il est de l ordre de 60%. Deux cas de figures :

1.1. Chimiothérapie néoadjuvante :

C est un traitement médical systémique réalisé avant le traitement locorégional, décidé de principe pour une tumeur considérée comme extirpable. Après les résultats de 4 essais randomisés et 2 méta-analyses, la chimiothérapie néoadjuvante est considérée comme un standard thérapeutique chez les patients ayant un carcinome urothélial T2 T 4a, cN0M0. Ces études ont comparé une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie d une cystectomie à une cystectomie seule. Les résultats étaient en faveur du bras combiné avec un gain de survie atteignant 6,5% à 5 ans. Il n est pas recommandé d utiliser une chimiothérapie néoadjuvante chez les patients non éligibles au cisplatine, en plus il n existe aucune donnée justifiant l utilisation du carboplatine dans cette situation.

Les protocoles utilisés sont :

- MVAC intensifié (3 mois soit 6 cures) : Methotrexate 30 mg/m² J1, Vinblastine 3 mg/m² J2, Doxorubicine 30 mg/m² J2, Cisplatine 70 mg/m² J2, J1 = J 14, avec utilisation de G-CSF
- GC (3 à 4 cures) : Gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J15, CDDP 70 mg/ m² J2, J1 = J28

1.2. Chimiothérapie adjuvante :

Elle a un faible rationnel scientifique puisque les essais comparatifs menés dans ce cadre ont beaucoup de biais méthodologique et des résultats discordants. La méta-analyse de l ABC, sur données individuelles, a permis de mettre en évidence une réduction du risque de décès, soit un bénéfice absolu en survie estimé à 9% à 3ans.

La chimiothérapie adjuvante est une option (en l absence de chimiothérapie néoadjuvante) dans les pT3-T4 et pN+ : 4 Cycles de M VAC, option: 4G

2. Dans la maladie métastatique :

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été testés dans cette situation notamment ceux associant le cisplatine et ils ont permis de prouver que ces tumeurs sont très chimiosensibles mais non chimio-curables. Le protocole MVAC était le standard depuis les années 90, avec des taux de réponse aux alentours de 70% et des médianes de survie de 12-15mois mais avec une toxicité importante et des décès toxiques entre 3 à 5%. L avènement des facteurs de croissance a permis de modifier le protocole MVAC et d optimiser la dose

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

intensité. Dans cette optique l EORTC a comparé dans un essai Phase III le protocole M-VAC intensifié (j1=j15 + Facteurs de croissance hématopoïétiques) au protocole M-VAC standard. La réponse objective ainsi que la survie sans progression était améliorée dans le bras MVAC intensifié avec une bonne tolérance grâce aux facteurs de croissance. La gemcitabine a été testée dans les carcinomes urothéliaux et a donné des taux de réponse encourageants. Une étude phase III a comparé M-VAC à GC. Ce nouveau protocole s est révélé équivalent au protocole M-VAC avec une meilleure tolérance. Ainsi, le protocole GC a constitué un nouveau standard. Il n existe pas de standard thérapeutique chez les patients non éligibles au cisplatine = unfit (étatgénéral et/ou fonction rénale altérés), cependant le protocole carboplatine et gemcitabine est l association la plus utilisée sachant que la carboplatine reste inférieure au ciplatine dans plusieurs essais.

L immunothérapie par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire par des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 a montré une activité anti tumorale dans les cancers urologiques avec un profil de tolérance acceptable et des réponses durables. Cinq molécules ont montré leur efficacité dans les cancers urothéliaux progressant pendant ou après une chimiothérapie 1ère ligne à base de platine : Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, etdurvalumab. En 1ère ligne, une étude phase II (KEYNOTE-052) a testé le Pembrolizumab chez les patients non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine avec des taux de RO de 27% et des RC de 7%. L Atezolizumab a été évalué également en 1ère ligne (cohorte 1) ,chez des patients non éligibles au cisplatine, dans une étude de phase II de 2 cohortes avec des taux de RO de 29%, RC de 9% et une médiane de SG de 15,9 mois. Depuis 2017 les 2 molécules ont eu l approbation de la FDA et de l EMA en 1ère ligne dans le traitement des cancers urothéliaux métastatiques non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. En Mai 2018, la FDA a restreint l utilisation des 2 molécules en 1ère ligne chez les patientsayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) 10 pour le Pembrolizumab et 5% pour l Atezolizumab. En 2ème ligne, une étude randomisée phase III comparant la Vinflunine (320 mg/m² j1, J1=J21) aux soins de support. Cette étude a démontré certes la supériorité de la Vinflunine en SG mais avec une toxicité grade 3 et 4 essentiellement hématologique. Actuellement, 2 autres études phase III ont validé le Pembrolizumab (anti PD-1) et l Atezolizumab (anti PDL-1) en 2ème ligne après une ligne antérieure à base de sels de platine (Keynote-045 et IMvigor 211 respectivement).

Concernant le traitement de maintenance après une chimiothérapie première, l étude JAVELIN Bladder 100 a étudié l impact d un traitement d entretien par un inhibiteur PD-L1 avelumab après stabilité ou réponse à un traitement initial par platine-gemcitabine. Cette étude avait montré un bénéfice en terme de survie globale.

L erdafitinib est un inhibiteur pan-FGFR de la tyrosine kinase et le premier traitement ciblé approuvé par la FDA pour le carcinome urothélial métastatique avec des altérations sensibles de la FGFR2/3 à la suite d une chimiothérapie contenant du platine.

L enfortumab védotine et sacituzumab govitecan sont deux anticorps conjugués qui ont rapporté des résultats préliminaires (ASCO GU 2021), faisant état d un bénéfice de survie significatif.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2.1. Maladie métastatique naïve de toute thérapeutique

La décision thérapeutique dépend de l éligibilité au Cisplatine et de l état général [ECOG] :

Patient éligible au Cisplatine : Poly chimiothérapie à base de Cisplatine (grade 1A).

- MVAC standard),
- MVAC dose-dense,
- Gemcitabine plus cisplatine (GC)
- Paclitaxel , la gemcitabine et le Cisplatine (PGC).

Patient non éligible au Cisplatine : Les options comprennent à la fois la chimiothérapie et l'immunothérapie :

- Les patients [ECOG] < 2 :
- Gemcitabine et Carboplatine
- ou Paclitaxel et Gemcitabine

Tumeurs exprimant PD-L1

Une immunothérapie ou une chimiothérapie combinée sans Cisplatine sont deux options discutables en fonction de la symptomatologie et les disponibilités thérapeutiques.

- Les patients [ECOG] > 3 :
- Monochimiothérapie (gemcitabine par ex)
- Soins palliatifs de support.

Patients non éligibles aux platines (cis platine et carboplatine), un inhibiteur du point de contrôle immunitaire est proposé, quel que soit le statut (PD-L1).

Traitement d'entretien :

En cas de maladie non progressive (réponse ou stabilité) après une chimiothérapie à base de platine :

- Avelumab (grade 2B).

2.2. Maladie métastatique en échec après une première ligne thérapeutique

- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Avelumab .

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2.3. Traitements ultérieurs (après échec d un traitement à base de platine et une immunothérapie)

Mutation FGFR absente : anticorps conjugués

- Enfortumab vedotin
- Sacituzumab govitecan

Mutation FGFR présente

- Erdafitinib,
- Enfortumab vedotin ;

Pas d accès à la thérapie ciblé :

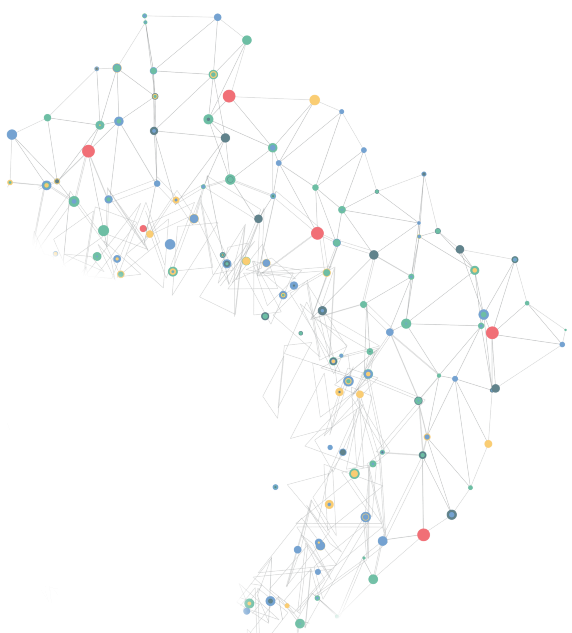
- Mono-chimiothérapie (gemcitabine , vinflunine , ifosfamide , paclitaxel , nabpaclitaxel , docétaxel, pemetrexed) .

Références:

1. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al: MVAC (methotrexate,vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol 139:461-466, 1988
2. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT. et al. Gemcitabine and Cisplatin versusMethotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J ClinOncol, 18, 3068 3077, 2000.
3. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer : a randomised control trial Lancet 1999 ; 354 : 533-40 Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003 ;349 : 859-66
4. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration (2005) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. EurUrol 48: 189-201 5. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T.
5. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J ClinOncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.
6. Balar AV, Castellano D, O Donnell PH.First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locallyadvanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study.Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492.
7. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial.Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
8. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

9. Powles T, Durán I, van der Heijden MS.Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018 Feb
10. Powles, T., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2020. 383: 1218.
11. Loriot, Y., et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 381: 338
12. Rosenberg, J.E., et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol, 2019. 37: 2592.
13. Tagawa, S.T., et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. J Clin Oncol, 2019. 37: 354.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

D. D-CANCERS DE LA PROSTATE

Le cancer de la prostate est actuellement le premier cancer de l homme devant le cancer du poumon. Ces changements épidémiologiques sont probablement dus au dépistage avec le PSA qui permet de détecter le cancer de la prostate à des stades plus précoces. Au cours des dix dernières années, nous avons assisté à l enrichissement de l arsenal thérapeutique du cancer de la prostate que ce soit au stade localisé ou métastatique, modifiant ainsi les guidelines et les standards. Le traitement médical systémique occupe une place de plus en plus importante, celui-ci repose essentiellement sur l hormonothérapie mais également sur la chimiothérapie.

1. Le cancer de la prostate localisé :

Le cancer de prostate localisée est traité par chirurgie et/ou radiothérapie. Les patients sont classés en groupes de risques selon la classification de D Amico.

Le cancer de la prostate est un cancer hormono-dépendant, de ce fait la déprivation androgénique ou castration représente une arme thérapeutique majeure, elle peut être administrée en adjuvant/néoadjuvant /concomittant à la radiothérapie. L hormonothérapie adjuvante par analogue de la LHRH améliore la survie globale chez les patients présentant un envahissement ganglionnaire après prostatectomie radicale, selon les données d un essai randomisé de phase III. Une hormonothérapie (analogue de la LH-RH) néo-adjuvante et concomitante courte de 6 mois, en association à la radiothérapie, est indiquée chez les patients présentant un cancer de prostate de risque intermédiaire. Ceci a été démontré par plusieurs essais de phase III ayant mis en évidence un bénéfice en survie sans récidive de l association hormonothérapie et radiothérapie versus radiothérapie seule, avec un essai ayant démontré un bénéfice en survie globale. Dans les cancers de prostate de haut risque et localement avancés traités par radiothérapie, une hormonothérapie adjuvante longue, allant jusqu à 3 ans est un standard, en se basant sur les données d un essai de phase III démontrant l intérêt d une hormonothérapie longue versus hormonothérapie courte.

La chimiothérapie en association à la radiothérapie n est pas un standard établi pour les cancers de haut risque et localement avancé. Trois essais de chimiothérapie adjuvante à base de docétaxel sont en cours. Les résultats préliminaires d un essai phase III (RTOG 0521) présenté à l ASCO 2015, testant le docetaxel en adjuvant après la radiothérapie sont prometteurs.

Ainsi pour les cancers de prostate localisés, une hormonothérapie par analogues de la LH-RH est indiquée en adjuvant dans les situations suivantes :

Si pN+ après prostatectomie : analogues de la LH-RH pendant 3 ans

- **Dans les formes de haut risque et localement avancées, traitées par radiothérapie** : analogues de la LH-RH pendant 3 ans
- **Dans les formes de risque intermédiaire, traitées par radiothérapie** : analogues de la LH-RH pendant 6 mois

  * Les analogues de la LH-RH recommandés sont :

  - Gosereline 10,8mg 1inj-ss-cutanée tous les 3 mois
  - Triptoreline 11,25mg 1 injintra-musculaire tous les 3 mois
  - Un anti-androgène de type Bicalutamide 50mg/j est associé à l analogue de la LHRH pendant toute la durée de la radiothérapie (puis arrêté).

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2. Le cancer de la prostate récidivant ou métastatique

2.1. Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration.

Le traitement standard de première ligne des cancers de prostate métastatiques est la suppression androgénique par castration qui peut être chirurgicale ou médicale (en utilisant soit un agoniste [LhRH], soit un antagoniste de la LnRH). Les analogues de la LH-RH doivent être associés à un traitement par anti-androgène pendant 1 mois (à démarrer 15 jours avant l analogue de la LH-RH) pour éviter le phénomène de Flare-up qui peut apparaitre lors de l initiation du traitement par analogues de la LH-RH.La prescription doit être précoceet continue et incomplète.

Le cancer de la prostate métastatique hormonosensible a été réparti, selon les critères de l étude CHARTED, en haut et bas volume (> 4 métastases osseuses dont > 1 en dehors des vertèbres et du pelvis ou des métastases viscérales) en 2 groupes de risque selon l étude LATITUDE(au moins 2 facteurs de haut risque notamment > 3 métastases osseuses,des métastasesviscérales,> ISUP grade 4).

La chimiothérapie est devenue un standard thérapeutique dans le cancer de la prostate métastatique hormono-naïf à la lumière des résultats de trois essais phase 3 randomisés (STAMPEDE ; CHAARTED ; GETUG-AFU), dont deux et leur méta analyse avaient démontré que la castration plus une chimiothérapie à base de docétaxel précoce améliore la survie sans progression et la survie globale par rapport à la castration seule.

L acetate d abiraterone (AA) a montré son efficacité chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique hormono-naïf dans 2 études phase III randomisées (STAMPEDEAbiraterone et LATITUDE) en association avec une castration et prednisone 5mg/j. Cette association améliore la survie globale par rapport à la castration seule.

Deux autres anti-androgenes de nouvelles génération, apalutamide et enzalutamide ont montré leur efficacité dans 3 études randomisées phase III (ENZAMET, ARCHES et TITAN).

le choix du schéma thérapeutique spécifique (SA plus Docetaxel, Abiraterone, Enzalutamide, Apalutamide) doit inclure une discussion avec le patient sur les toxicités associées à l'abiratérone (hypokaliémie, hypertension, dème, hépatotoxicité), au docétaxel (myélosuppression, infections fébriles, modifications des ongles, neuropathie), à l'apalutamide (éruption cutanée) et à l'enzalutamide (dème, fatigue, hypertension, hyperglycémie, convulsions), la durée prévue du traitement (environ 33 mois pour l'abiratérone versus 18 semaines pour le docétaxel) ; la survie médiane sans progression n'avait pas été atteinte pour l'apalutamide à 23 mois dans l'essai TITAN, et la durée médiane de l'enzalutamide dans l'essai ARCHES était de 12,8 mois (intervalle de 0,2 à 24,6 mois). Le coût et l accès au traitementdoivent être pris en compte.

Ainsi pour le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, à haut risque ou à volume élevé, une suppression androgénique optimisé est proposée avec de l' abiratérone , au docétaxel , à l' apalutamide ou à l' enzalutamide(grade A). .

Pour le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, à bas risque ou à faible volume, une suppression androgénique optimisé est proposée avec de l' abiratérone , au docétaxel , à l' apalutamide ou à l' enzalutamide (grade 2B).

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

La santé osseuse et cancer de la prostate métastatique

Un apport alimentaire en calcium (aliments et suppléments) de 1 000 à 1 200 mg par jour. Un supplément de vitamine D de 800 à 1 000 unités internationales par jour et une hygiène de vie (activité physique adapté et arrêt du tabac) sont indiqués.

Les estimations du risque de fracture à l'aide de l' algorithme FRAX , la mesure de la densité osseuse par osteodensitométrie , peuvent fournir des indications sur les inhibiteurs de résorption osseuse pour prévenir les fractures.

2.2. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

La résistance à la castration est inéluctable et va survenir dans un délai de 18-24 mois. D autres manipulations hormonales sont encore possibles, notamment grâce à l avènement d autres hormonothérapies qui ont démontré leur efficacité dans des essais de phase III : l abiratérone (un inhibiteur de CYP17, enzyme de synthèse des androgènes) et l enzalutamide (un anti-androgène de 2ème génération). En cas de progression sous analogue de LH-RH, un anti-androgène est indiqué en 2ème intention. En cas de blocage androgénique complet, un retrait de l anti-androgène est indiqué en seconde intention, la réponse est habituellement observée 4 à 6 semaines après l arrêt de l anti androgène. Le cancer de prostate résistant à la castration (CPRC) se définit par :

- Castration confirmée par effondrement du taux sérique de testostérone (taux < 50ng/ dl ou 1,7nmol/l)
- Trois dosages consécutifs de PSA, espacés d une semaine minimum, avec deux augmentations de plus de 50 % du nadir
- À distance de l arrêt de flutamide (4 semaines) ou du bicalutamide (6 semaines)
- Progression biologique du PSA malgré hormonomanipulations successives
- Progression sur l imagerie X Scintigraphie osseuse : progression ou apparition d au minimum deux nouvelles lésions osseuses X Tomodensitométrie (RECIST) : progression selon critères RECIST (taille minimale ganglionnaire de 2cm en diamètre).

La chimiothérapie standard de 1ère ligne dans le CPRC métastatique et symptomatique est le Docetaxel 75 mg/m² toutes les 3 semaines depuis 2004, en se basant sur les données de deux essais de phase III. L arsenal thérapeutique s est largement enrichi depuis 2011 par l obtention d AMM européennes et américaines et marocaines de molécules testées dans des essais de phase III, dans la catégorie des CPRC. Ainsi l abiraterone a démontré un bénéfice en survie globale en post-docetaxel et pré-docetaxel (chez des patients peu ou modérément symptomatiques). L Enzalutamide a également démontré un bénéfice en post et en pré-docétaxel. Le Cabazitaxel, une molécule de chimiothérapie de la classe des taxanes, est également indiquée après échec du docetaxel. Le Sipuleucel T, un vaccin thérapeutique, n est approuvé qu aux Etats-Unis pour les CPRC asymptomatiques en pré-chimiothérapie. Il faut noter que la castration doit être maintenue quelque soit la ligne de traitement.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

2.3. Le Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

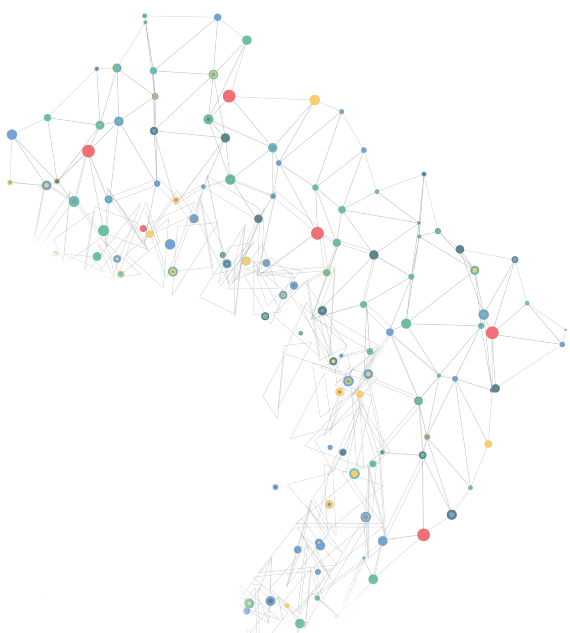
Pour le CPRC non métastatique, 3 études randomisées phases III (PROSPER, SPARTAN et ARAMIS) ont montré un bénéfice en terme de survie sans métastases osseuses et en survie globale de 3 molécules : ENZALUTAMIDE, DAROLUTAMIDE ET APALUTAMIDE en de temps de dédoublement de PSA<10 mois et espérance de vie à 5 ans :

Ainsi les protocoles recommandés dans les CPRC métastatique sont (+poursuite de la castration) :

- Poursuite de la castration par analogues LH-RH.
- Docetaxel 75mg/m2 (tous les 21 jours) + prednisone 5 mg x2/jour : maximum 8 cycles
- DOCETAXEL 50mg/ m2 (tous les 15 jours)
- Abiraterone (1000 mg/j + prednisone 5 mg x2/jour) si accessible
- Enzalutamide 160mg/j si accessible
- Cabazitaxel 25mg/m2 (tous les 21 jours), pendant 6 cycles

Pour le CPRC non métastatique, ayant un temps de dédoublement inférieur à 10 mois, on propose en fonction de la disponibilité et de l accessibilité :

- ENZALUTAMIDE, APALUTAMIDE, DAROLUTAMIDE



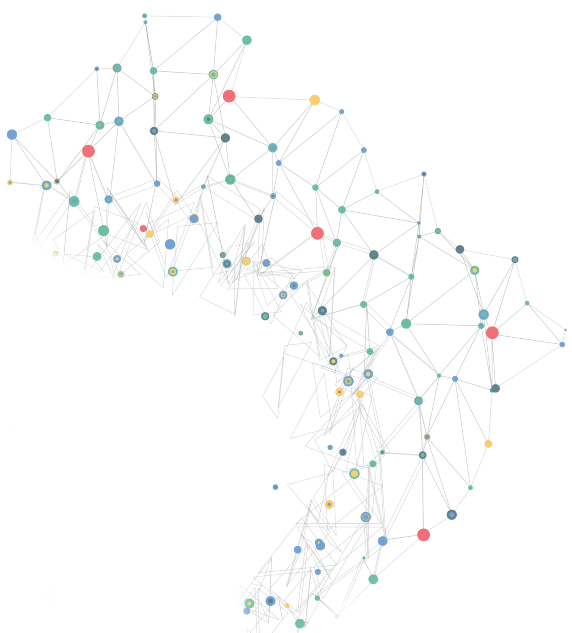
Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Réferences :

1. Messing EM. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999;341:1781-8
2. Messing EM. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7 : 472-9.
3. Scher HI. Clinical trials in relapsed prostate prostate cancer; defining the target , J, Natl, cancer Inst, 1996; 88; 1623- 1634. Roach M III, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J ClinOncol2008;26:585-91.
4. Denham JW. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005;6:841-50.
5. Crook J. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Int J RadiatOncolBiolPhys2004;60:15-23.
6. D Amico AV. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:821-7
7. D Amico AV. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008;299:289- 95.
8. Bolla M. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009; 360:2516-27.
9. Sandler HM. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). J ClinOncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA5002)
10. Tannock IF. docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer, N. Engl. J. Med; 2004; 351;1502-1512.
11. James ND. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormonenaïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). J ClinOncol 33, 2015 (suppl;abstr 5001)
12. Petrylak DP. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1513-20.
13. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. James ND, de Bono JS, Spears MR. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):338-351.(stampede abiraterone)
14. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. Fizazi K, LATITUDE Investigators. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352-360
15. Chi, K.N., et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 13.
16. Armstrong, A.J., et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol, 2019. 37: 2974.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

17. Davis, I.D., et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 381: 121.
18. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G,Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RSN Engl J Med. 2015;373(8):737.
19. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUGAFU15 Trial Gravis G, Boher JM, Joly F, et al Eur Urol. 2015
20. Simondsen K, Kolesar J. New treatment options for castration-resistant prostate cancer. Am J Health Syst Pharm 2013 May 15;70:856- 65. 18. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187- 97.
22. De Bono JS,OudardS,OzgurogluM,et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomisedopenlabel trial. Lancet 2010; 376:1147-54
23. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363:411-22
24. Hussain, M., et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 2465.
25. Smith, M.R., et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med, 2018. 378: 1408.
26. Fizazi, K., et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 380: 1235.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

VIII. TUMEURS CÉRÉBRALES

A. GLIOMES DE HAUT GRADE (GRADE 3 ET 4).

1. Chimiothérapie dans la maladie localisée

1.1. Le glioblastome (gliome grade IV) :

Les glioblastomes primaires ou de novo sont les tumeurs cérébrales primitives malignes les plus fréquentes chez l adulte. Ils surviennent le plus souvent autour de la soixantaine.

Le traitement de référence repose sur la chirurgie aussi complète que possible, la radiothérapie encéphalique combinée avec le temozolomide témoradiation et six cycles mensuels de temozolomide adjuvants. Ce schéma a démontré sa supériorité par apport à une radiothérapie exclusive avec un gain de 2,5 mois en survie médiane et une diminution relative du risque de décès.

1.2. Les gliomes anaplasiques (grade III) :

Le traitement repose actuellement sur l exérèse chirurgicale qui serait suivie ; dans les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes anaplasiques avec la co-délétion 1p-19q ; d une radiothérapie puis d une chimiothérapie basée sur le protocole PCV (6 cycles), en se référant aux données d un essai de phase III ayant démontré un bénéfice en survie globale de la radiothérapie plus le protocole PCV versus radiothérapie seule dans cette catégorie de gliomes anaplasiques.

Toutefois le protocole PCV, de maniement difficile, pourra être remplacé par le Temozolomide (selon le schéma de Stupp, utilisé dans les glioblastomes).

Ainsi le protocole recommandé PCV après la radiothérapie dans les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes anaplasiques avec la co-délétion 1p-19q est le suivant:

- A J1 : Lomustine CCNU : 110 mg/m² par voie orale.
- A J8 et J29 : Vincristine 1,4 mg/m² (2 mg au maximum) par voie intraveineuse
- De J8 à J21 : Procarbazine 60 mg/m²/J par voie orale.
- Nombre de cycles : 6 ; intervalle de 6 semaines

1.3. Les gliomes grade II:

La résection chirurgicale « Safe » est la base du traitement si faisable. Dans le cas contraire, une résection subtotale serait proposée. Dans les deux cas, cette chirurgie serait suivie d une radiothérapie et d une chimiothérapie si le patient est considéré haut risque (âge supérieur à 40 ans, résection subtotale +/- taille tumorale importante, présence d un déficit neurologique, statut IDH sauvage) ; et ceci selon les modalités sus-décrites :

2. Chimiothérapie dans la maladie récidivante

Chimiothérapie dans la maladie récidivante : La chirurgie et/ou la radiothérapie seraient proposées en fonction de la résecabilité et le l irradiation antérieure.

Les protocoles actifs dans les gliomes en rechute sont représentés essentiellement par le Temozolomide, le PCV et le Bevacizumab.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

IX. CANCERS CUTANÉS

A. MELANOME :

1. Traitement de la maladie métastatique :

La dacarbazine (déticène ou DTIC) est le produit le plus connu et le plus couramment utilisé dans cette situation depuis plus de 30 ans, donnant un taux de réponse objective (RO) de l ordre de 20 % [1]. Bien que les réponses complètes soient rares et que la toxicité digestive soit importante, le rapport coût/bénéfice reste favorable. Aucun essai phase III randomisé ne l a comparé aux soins de support.

Les autres drogues actives sont :

Le témozolomide qui est doté d une bonne biodisponibilité après absorption orale ; cette drogue a une bonne tolérance digestive, elle est dès lors administrée en ambulatoire. Une étude randomisée avait démontré que le taux de réponse du témozolomide (16.5%) est égal à celui du DTIC dans le mélanome généralisé.
Les nitrosourées, qu il s agisse de la carmustine (BCNU), le lomustine (CCNU), la sémustine (méthyl-CCNU), ou la fotémustine, donnent un taux de réponse de 13 à 22%.
Deux études randomisées ont comparé soit le témozolomide, soit la fotémustine au «standard» DTIC. Le témozolomide a procuré le même taux de réponse que le DTIC (13.5 contre 12.1%) [2], tandis que la fotémustine a plus que doublé le taux de réponse (15.2 contre 6.8%) [3]. Dans ces deux études, les courbes de survie ne montraient aucune amélioration par rapport au DTIC.
La plupart des combinaisons d agents chimiothérapiques n ont pas produit d augmentation en taux de réponse, condition pour accepter l accroissement de toxicité qu elles imposent. Un ancien protocole « le Dartmouth regimen » qui associe cisplatine, DTIC, BCNU et tamoxifène a un taux de RO très élevé pour le mélanome de 46 %, dont 16 % de RC. Cependant, une petite étude randomisée qui le comparait au DTIC seul avait montré sa supériorité en réponse (18.5% contre 10.2%, statistiquement non significative) mais sans aucun avantage de survie [4].
L adjonction d une immunothérapie de première génération (interferon, interleukine) à la chimiothérapie améliore modérément les taux de réponse et augmente la toxicité sans aucun bénéfice sur la survie [5].

L adjonction de tamoxifène ne repose sur aucun critère scientifique valable. Une étude phase III comparant cisplatine, dacarbazine, carmustine avec ou sans tamoxifène, a montré qu il n y a pas d avantage à associer le tamoxifène à la chimiothérapie [6].

Actuellement, les thérapeutiques ciblées et en particuliers l immunothérapie de 2ème génération ont permis d améliorer le pronostic des mélanomes métastatiques en montrant un bénéfice par rapport à la chimiothérapie classique.

Il s agit soit de l immunothérapie : anti-CTLA4 (ipilumumab) et anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) [7, 8], ou des TKI chez les patients BRAF mutés : anti-BRAF (vemurafenib et dabrafenib), +/- anti-MEK (trametinib) [9].

L immunothérapie moderne par les inhibiteurs des points de contrôle PD1 a amélioré la survie des patients présentant un mélanome métastatique. Ceci a été démontré dans l essai KEYNOTE-006 ayant objectivé un bénéfice en survie globale en faveur du pembrolizumab (AC anti PD1) en comparaison à l ipilumumab [10] et l essai CA209-066 ayant comparé le nivolumab (AC anti PD1) à une chimiothérapie à base de dacarbazine et ayant montré un bénéfice en survie en faveur de la thérapie ciblée [11]. La combinaison Nivolumab et

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Ipilumumab s est révélée encore plus efficace que la monothérapie par nivolumab ou ipilumumab seul dans l étude de phase III Checkmate 067 [12].

Dans les mélanomes avancés avec mutation BRAF, il existe 2 inhibiteurs de BRAF disponibles sur le marché (le vémurafénib et le dabrafénib) et 2 inhibiteurs de MEK (le cobimetinib et le tramétinib). En cas de mutation BRAF, le patient pourra recevoir une association de BRAF et de MEK inhibiteurs (vémurafenib + cobimetinib ou dabrafénib + tramétinib). Le taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle + stabilisation) est de l ordre de 70%, avec une médiane de survie sans progression de 12 mois. Ces associations ont ainsi un bénéfice hautement significatif sur la survie globale des patients (25 mois) [13, 14].

Associations Anti PD-1/Anti CTLA-4 :

Depuis quelques années, l association nivolumab (1mg/kg NIVO1)/ipilimumab (3 mg/kg IPI3) a été recommandée comme standard de première ligne ou second selon les études checkmate-067 ou checkmate-069. [15].

JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 19 Issue 4 | April 2021

De nouvelles études ont évalué les effets et notamment la tolérance de cette association avec des posologies différentes.

L étude CheckMate-511 dont l objectif était d évaluer l intérêt de l association Ipilimumab-Nivolumab à des posologies différentes du bras standard. Les résultats rapportent une toxicité moindre dans le groupe expérimental (Ipi1Nivo3) que dans le groupe contrôle (Ipi3Nivo1) avec une incidence des évènements indésirables de grade 3 à 5 de 34% versus 48% dans le groupe contrôle et une différence très significative entre les deux groupes de traitement (p=0,0059). Les données d efficacité sont comparables avec des taux de réponse objective de 47,2% (Ipi1Nivo3) et de 52,8% (Ipi3Nivo1). [15].

L essai keynote 0-29 est un essai phase IB évaluant l association de la dose complète de pembrolizumab 2mg/kg avec faible dose ipilimumab 1mg/kg chez des patients non prétraités par immunothérapie ; l analyse démontre une augmentation et prolongation du taux de réponse (84% de reponse pendant 36 mois), avec augmentation de PFS et OS. [15].

Un autre essai (NCT02743819, phase II) a testé l association pembrolizumab/ipilimumab à faible dose chez les patients avec progression récente sous anti-PD-1 non prétraité par ipilimumab. L analyse de 70 patients (67 évaluables pour la réponse) objective une réponse à 31% avec une SSP médiane de 4.7 mois et 21% de toxicités grade 3-4. [15].

Inhibiteurs BRAF/MEK , triple association immunotherapie:

Pour les patients porteurs de mélanome BRAF V600 muté, le choix thérapeutique entre inhibiteurs anti-PD-1 ou inhibiteurs BRAF /MEK est difficile étant donné le manque d essais cliniques comparatifs de phase II/III. L avantage du traitement par inhibiteur BRAF/MEK est un taux de réponse élevé (65 à 70%) et un temps de réponse relativement rapide (6 semaines dans l étude BRIM-7). La durée de réponse médiane se situe entre 12 et 18.6 mois. [15].

Le taux de réponse est de 35 à 40% pour le traitement anti-PD-1 en monothérapie, et environ 60% en association avec ipilimumab.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Les réponses aux anti-PD-1+/- inhibiteurs BRAF/MEK peuvent prendre du temps à se développer, avec des réponses tardives observées après plus d un an de traitement, des réponses partielles initiales qui peuvent se transformer en réponse complète après un suivi à long terme. Les durées de réponses médianes aux anti-PD-1 peuvent durer de 22 mois à plusieurs années dans certains essais à grande échelle. [15].

Des essais ont récemment testés des combinaisons de triplets BRAF, MEK et un anti-PD-1, ayant démontré que ces combinaisons n améliorent pas le taux de réponse par rapport au doublets d inhibiteurs BRAF/MEK (IMspire 150, keynote 022 et COMBI-I) avec une tendance à l augmentation des toxicités grade 3-4. [15].

Dans notre contexte, et en l absence des différentes thérapies ciblées précitées, le protocole recommandé dans le mélanome malin métastatique est la dacarbazine à la dose de 1000mg/m2 toutes les 3 semaines.

Si accessibilité au traitement :

- pembrolizumab 2mg/kg toutes les trois semaines
- nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaine
- ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines
- nivolumab 1mg/kg +ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines
- Tumeur BRAF V600 muté : association anti-BRAF/anti-MEK (vemurafenib/cobimetinib ou dabrafenib/trametinib)

2. Les traitements en adjuvant :

Les traitements en adjuvant : plusieurs essais ont été publiés récemment en matière de traitement adjuvant du mélanome réséqué.

Le premier essai randomisait 906 patients IIIB, IIIC et IV opérés pour recevoir pendant 1 an du nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) versus de l ipilimumab (10mg/kg toutes les 3 semaines puis en entretien tous les 3 mois pendant 1 an). À 12 mois, la survie sans récidive était de 70.5% dans le bras nivolumab et de 60.8 % dans le bras ipilimumab (HR pour la récidive ou le décès : 0.65; IC 97.56 %: 0.51-0.83; p < 0.001) [16].

Le second essai randomisait 870 patients stade III mutés BRAF V600 pour recevoir pendant 1 an aléatoirement soit l association dabrafénib + tramétinib, soit un placebo. Le taux de survie sans récidive dans le groupe thérapie ciblée à 36 mois était de 58 % versus 39 % dans le bras placebo (HR pour rechute: 0.47; IC 95 %: 0.39-0.58) [17].

Le troisième essai comparait chez des patients présentant un mélanome stade III réséqué, un traitement adjuvant par pembrolizumab 200mg/21j versus placebo pour une durée totale de 1 an ou jusqu à survenue de récidive ou toxicité inacceptable. Il y avait un bénéfice significatif en faveur du bras pembrolizumab en terme de survie sans récidive à 1 an sans nouvelles toxicités identifiées [18].

Dans notre contexte, si accessibilité au traitement :

Le protocole recommandé dans le mélanome malin stade III réséqué est pembrolizumab 200mg toutes les trois semaines pendant 1 an ou nivolumab 240mg toutes les 2 semaines pendant 1 an à partir du stade III.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

- Si mutation BRAFV600 : pembrolizumab 200mg toutes les trois semaines pendant 1 an ou nivolumab 240mg toutes les 2 semaines pendant 1 an ou dabrafenib 150 mg /j plus trametinib 2 mg/J pendant 1 an à partir du stade III.

3. Les traitements en néo-adjuvants :

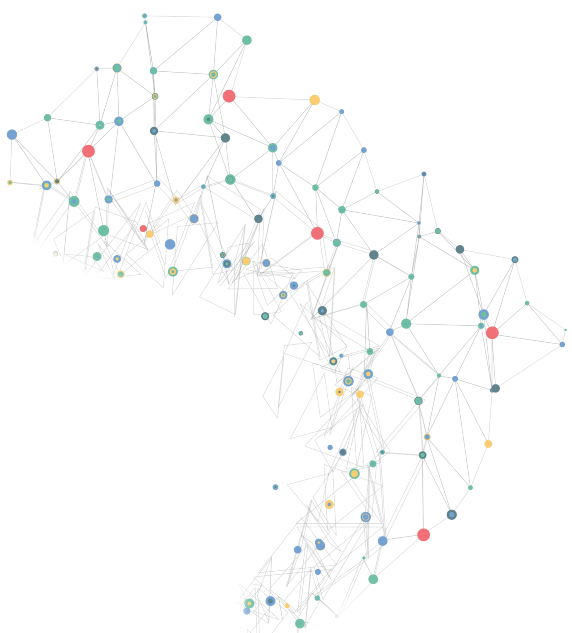
L analyse de quatre essais phase II n a retenu aucune recommandation pour l utilisation systématique d un traitement néoadjuvant pour les adultes atteints d un mélanome cutané non résécable, localement avancé ou métastatique, à l heure actuelle. Les patients doivent être inclus dans un essai clinique si possible[19-22]..

Références :

1. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. J Exp Clin Cancer Res. 2000 Mar;19(1):21-34.
2. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N and coll. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 2000 Jan;18(1):158-66.
3. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ and coll. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol. 2004 Mar 15;22(6):1118-25.
4. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML and coll. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1999 Sep;17(9):2745-51.
5. [Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ulloa L, Clark OA. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD005413.
6. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA and coll. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1996 Jul;14(7):2083-90
7. Hodi S et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. NEJM 2010;363(8):711-23
8. Robert et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. NEJM 2011;364(26):2517-26
9. Chapman et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. NEJM 2011;364(26):2507-16
10. Robert C, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372:2521-2532.
11. obert C, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation.N Engl J Med. 2015;372:320-330.
12. Larkin J, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373:23-34.
13. Robert C, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. N Engl J Med. 2015;372:30-39.
14. Long GV, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444-51.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

15. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 19 Issue 4 | April 2021.
16. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835
17. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823
18. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018 May 10;378(19):1789-1801.
19. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, et al: Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: A single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 19:181-193, 2018 .
20. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al: Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. Nat Med 24:1649-1654, 2018 [Errata: Nat Med 24:1941, 2018; Nat Med 24:1942, 2018] .
21. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al: Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): A multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 20:948-960, 2019 .
22. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al: Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. Nat Med 24: 1655-1661, 2018



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

B. CARCINOMES EPIDERMOÏDES CUTANES :

La chimiothérapie n a qu une place limitée dans le traitement des carcinomes spinocellulaires, elle est réservée aux formes inopérables d emblée du fait de leur extension locorégionale et aux formes métastatiques, en association éventuellement à la radiothérapie, à condition que l état général souvent très compromis de ces patients le permette.

La littérature à ce sujet est très pauvre et les seules études contrôlées portent sur le carcinome épidermoïde (CE) de la tête et du cou (bouche, pharynx, larynx).

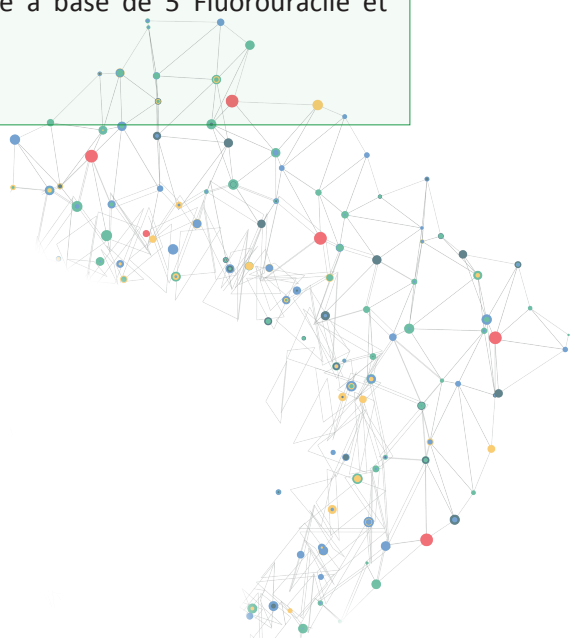
Les molécules réputées actives sont le cisplatine, la bléomycine, le 5-fluoro-uracil, le méthotrexate et l adriamycine [1-3]. Les taux de réponse les plus élevés sont obtenus par des traitements combinés comme l association cisplatine, 5-fluorouracile, de l ordre de 80% [4]. Les rémissions complètes sont rares et souvent transitoires.

Aucune étude n a démontré l augmentation de survie par une poly chimiothérapie comparativement au cisplatine seul.

Plusieurs essais et méta-analyses de traitements combinés de chimio-radiothérapie palliative portant sur des CE muqueux de la tête et du cou ont montré un avantage, en terme de survie, par rapport à la radiothérapie seule mais au prix d une majoration des toxicités (muqueuses, neurologique, digestive, médullaire, rénale) [5].

Les résultats de la deuxième analyse intermediaire de l étude keynote-629 qui incluent les données initiales pour la cohorte localement avancée et les données mises à jour pour la cohorte réccurente/métastatique de patients atteints de carcinome épidermoïde cutané confirment une activité anti-tumorale durable du pembrolizumab et une survie prometteuse dans les deux contextes avec un profil de tolérance acceptable[6].

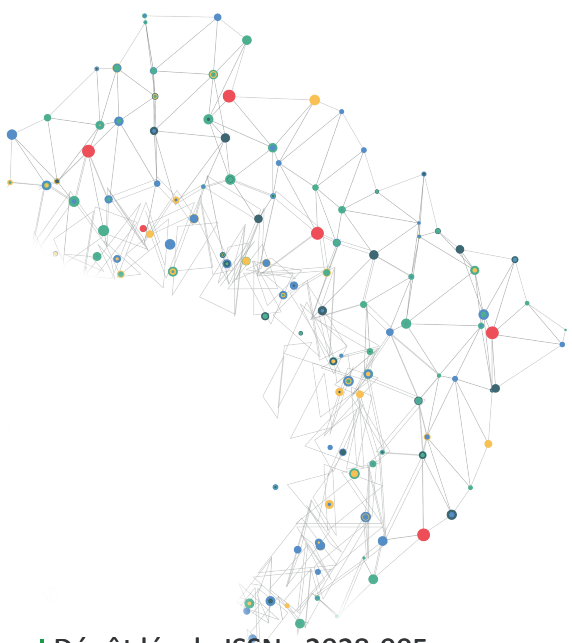
- **Dans notre contexte,** un protocole de chimiothérapie palliative à base de 5 Fluorouracile et cisplatine a été choisi: 5FU : 800mg/m2 /J sur 5 jours +
- Cisplatine : 75 mg/m2 à J1 (Cycle de 21 jours) pendant 6 cycles.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: Results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. J Clin Oncol 1990; 8: 342 346.
2. Sadek H, Azli N, Wendling JL et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and leomycin. Cancer 1990; oct 15; 66(8): 1692- 6
3. Merimsky O, Neudorfer M, Spitzer E, Chaitchik S. Salvage cisplatin and adriamycin for advanced or recurrent basal or squamous cell carcinoma of the face. Anticancer Drugs. 1992 Oct;3(5):481-4.
4. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. Cancer. 1991 Apr 15;67(8):2030-2.
5. Pignon J., Bourrhis J., Domenge C. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous carcinoma : three meta-analyses of up-dayed individual data MACHNC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Lancet, 355: .
6. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 Study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase 2 trial. Annals of Oncology; Published online 19 July 2021.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

X. LES SOINS DE SUPPORT

A. Thrombose et cancer

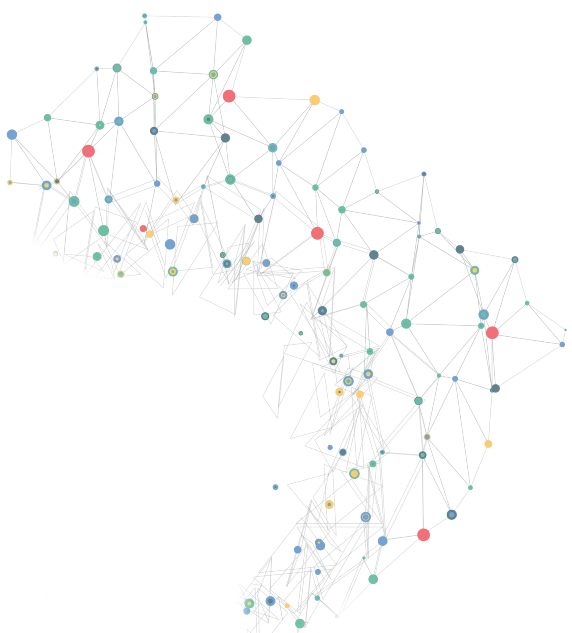
L association maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et cancer a été largement décrite en pratique clinique. Elle regroupe la thrombose veineuse profonde, les thromboses sur cathéter et l embolie pulmonaire.

La survenu d une thrombose veineuse profonde est très fréquente au cours de l évolution du cancer, observée chez 10 à 15% des patients. Par ailleurs la survenue d une thrombose idiopathique conduit à la découverte d une maladie cancéreuse dans 10 à 20% des cas.

Les facteurs de risque thrombotique au cours du cancer :

Plusieurs études ont permis de définir des facteurs de risque qui sont liés soit au patient, soit aux traitements, soit au cancer lui-même (tableau 1)

Liés au patient	Liés aux traitements	Liés au cancer
	Age>65 ans	
	Obésité	
	Thrombocytose	
	Hyperleucocytose	
	Hémoglobine<10g/dl	
	Antécédents de MTEV	
	Co-morbidités (infections ; immobilisation prolongé, mauvais état général) Hospitalisation	
	Chirurgie majeure	
	Chimiothérapie	
	Agents stimulants l érythropoïétine	
	Hormonothérapie (tamoxifene)	
	Traitement antiangiogénique	
	Chambre implantable	Type histologique
		Localisation : pancréas, cerveau, rein, estomac, poumon
		Stade avancé ou métastatique



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Traitement curatif de la MTEV au cours du cancer :

La prise en charge curative de la MTEV repose essentiellement sur l introduction en urgence d HNF ou d HBPM.

Durant la phase initiale du traitement (10 premiers jours), il est recommandé d utiliser l HBPM à dose curative :

- Tinzaparine : 175 UI/kg/jour
- Enoxaparine : 150 UI/kg/jour
- Dalteparine : 200 UI/kg/jour pendant un mois puis 150 UI/Kg/jour

Au-delà de la phase initial du traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement à base d HBPM à dose curative pendant une durée minimale de 3 mois voir une durée optimale de 6 mois.

En cas de refus ou impossibilité de continuer le traitement par HBPM pour une durée de 3 mois, on peut proposer un relais précoce par AVK pour une durée minimale de 3 à mois, avec un INR cible entre 2 et 3.

On peut arrêté le traitement après 6 mois s il s agissait d un premier événement thrombo-embolique veineux et en l absence de maladie cancéreuse active ou en cours de toute traitement complémentaire.

En absence de donnée concernant la poursuite de traitement au-delà de 6 mois, on peut proposer un traitement à base d HBPM à dose prophylactique (Enoxaparine :4000 UI/jour ; Daltaparine :5000 UI/jour) tant que le cancer est évolutif.

En cas d insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine <30 ml/min, il est recommandé d initié un traitement curatif par HNF avec un bolus de 5000 UI IVD puis 450 à 500 UI/kg/j, et un control de TCA 4 h après le début du traitement.

En cas de récidive thromboembolique sous AVK bien conduit, un traitement à base d HBPM est recommandé.

Pas de surveillance des plaquettes en l absence de chirurgie, d exposition préalable aux héparines ou de traumatisme, dans les cas contraires numération plaquettaire 2 fois par semaine pendant un mois et en cas de manifestation évoquant une thrombopénie induite par l héparine.

Si le taux de plaquettes est <50000/mm3 : il est recommandé de réduire de moitié la dose du traitement anticoagulant curatif.

Si le taux de plaquettes est <30000/mm3 : il est recommandé d interrompre le traitement anticoagulant.

Thromboses et cathéters veineux centraux (CVC) :

L incidence de thromboses de CVC est variable, sa survenue peut avoir des conséquences importantes notamment la survenue d embolie pulmonaire.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés chez les patients porteurs de CVC :

- Site d insertion (insertion à gauche)
- Position distale de l embout
- Cathéter de gros diamètre
- Grosse masse tumorale thoracique
- Ponctions veineuses multiples pour implanter le CVC

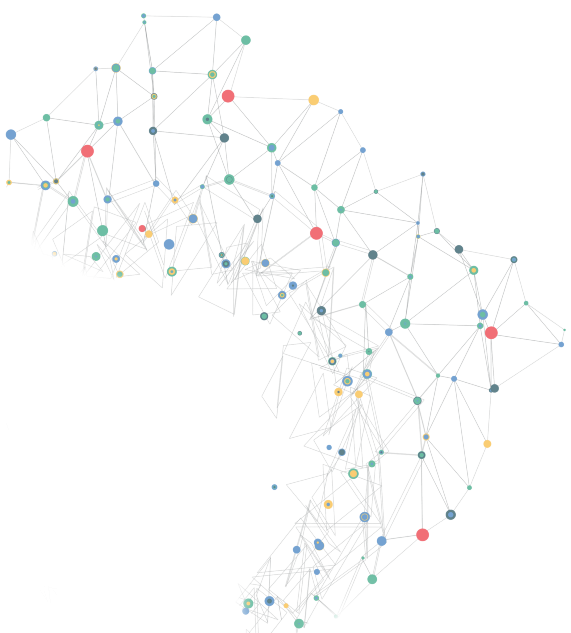
Le traitement repose un traitement anticoagulant à doses curatives (de préférence HBPM).

En cas de syndrome cave supérieur, il faut discuter la thrombolyse en milieu spécialisé.

Si la CVC est laissé en place, la durée de traitement anticoagulant à dose curative est de 3 à 6 mois ; si CVC retiré un traitement par HBPM pendant si 6 semaines si cancer non évolutif ; et de 3 à 6 mois si le cancer est toujours actif.

Références :

1. NCCN guidelines Version 1.2021.Cancer Associated Venous Thromboembolic Disease
2. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. C Kearon. Chest 2008; 133:454 545S.
3. Hull et al: Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med 2006;119:1062 72
4. Meyer G et al: Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled étude. Arch Intern Med; 2002 162:1729 35
5. Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Yosuico VE, Schünemann H, Akl EA. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun19



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

B. LES FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRES

Les facteurs de croissance granulocytaires

La neutropénie fébrile(NF) est une complication fréquente chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique. C est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle est associée à une morbidité et mortalité importantes, une hospitalisation, l utilisation d antibiothérapie, ainsi un retard thérapeutique et une diminution de dose de chimiothérapie.

D où l intérêt de l utilisation des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) qui ont permis de réduire l incidence de la neutropénie fébrile.

L utilisation des G-CSF dans le traitement curatif de la NF a permis de réduire la durée de la neutropénie ainsi que la durée de l hospitalisation. Ils sont indiqués :

a- Neutropénie prolongée plus de 10 jours
b- Age>65 ans
c- Sepsis sévère
d- Infection fongique invasive
e- Neutropénie<100 éléments/mm3.

La prophylaxie primaire qui a pour but de diminuer les risques de NF dès le 1er cycle de chimiothérapie ; elle est indiqué pour des protocoles de chimiothérapie à risque élevé de neutropénie fébrile (risque supérieur à 20%). En cas de risque intermédiaire

(10 à 20%), les G-CSF seraient recommandés en présence d un facteur aggravant le risque, notamment un âge supérieur à 65 ans, un indice de performance altéré, un dysfonctionnement rénal (clairance de créatinine< 50ml/min) ou hépatique (bilirubine > 20

mg/l), une forte dose-intensité, une radio-chimiothérapie, un champ étendu d irradiation, un envahissement médullaire par la tumeur, une dénutrition ou une infection non contrôlée.

La prophylaxie secondaire ayant pour but de diminuer les risques de NF après un événement neutropénique (≥ 2ème cycle de chimiothérapie) ; permet de respecter l intervalle inter-cure ainsi que l utilisation de la chimiothérapie à des doses curatives sans réduction.

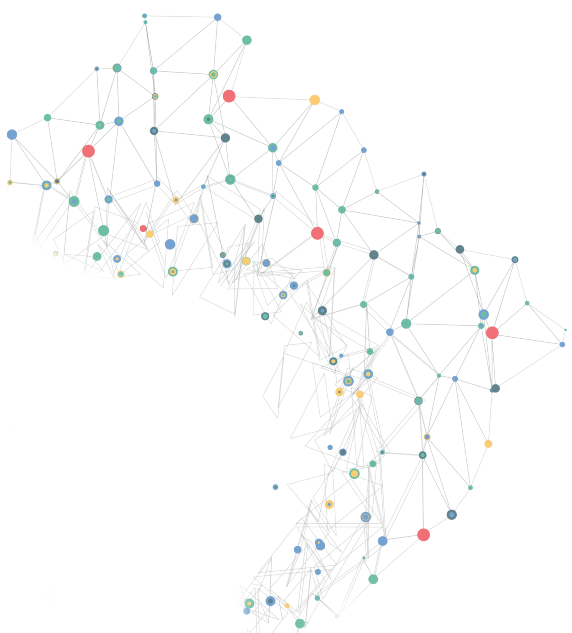
Les G-CSF disponibles au Maroc

- Filgrastim : 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en sous-cutanée, à débuter 24 heures après la fin de la chimiothérapie pour une durée de 7 à 10 jours. Il est indiqué dans le traitement préventif de la NF ainsi qu en curatif
- Lénograstim : 150 µg/m2/j en injection sous-cutanée (en pratique : Lénograstim 34 chez l adulte) à débuter 24 heures après la fin de la chimiothérapie pour une durée de 7 à 10 jours.
- Pegfilgrastim : 1 dose unique de 6 mg 24h à 36h en SC chaque cycle après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

1. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Dec;120:163-179
2. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines. Version 4. 2021.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

C. ERYTHROPOIETINE EN CANCEROLOGIE

L anémie est une complication hématologique fréquente chez les patients cancéreux. Elle concerne 60 % des patients avec cancer. Sa fréquence peut atteindre 90% en cas de traitement par chimiothérapie. Elle est souvent multifactorielle (insuffisance médullaire, inflammation, hémorragie, hémolyse, déficit nutritionnel, insuffisance rénale, traitement par chimiothérapie et radiothérapie).

La prise en charge de l anémie au cours de traitement anticancéreux fait intervenir 3 moyens thérapeutiques : transfusion, chélation de fer et les Agents Stimulants l Erythropoïèse.

Plusieurs molécules sont disponibles au Maroc (EPO recombinante humaine): Les Epoetins alpha, et béta, la darbepoetine alpha et une forme pégylée d EPO (methoxy PEG Epoetin beta).

L objectif principal d un traitement par EPO est l amélioration de la qualité de vie des patients cancéreux via une correction de l anémie et la réduction de l incidence des transfusions et des complications liées à celles-ci.

Les sociétés savantes ont bien codifié l utilisation des EPO vue une inquiétude sur leur innocuité (augmentation de la mortalité, complications thrombo-emboliques, progression tumorale, accidents vasculaires).

Trois méta-analyses ont mis en évidence une augmentation significative du risque de décès chez des patients cancéreux traités par EPO alors que 2 autres n ont pas trouvé de corrélation entre l utilisation de l EPO et la progression de la maladie ainsi que la mortalité.

La prescription d EPO n est actuellement justifiée qu en cas d anémie survenant chez des patients en cours de chimiothérapie myélotoxique. Néanmoins les sociétés savantes recommandent de ne pas prescrire l EPO lorsque la chimiothérapie est indiquée en situation curative.

Avant de démarrer un traitement par l EPO, il faut d abord Corriger les causes d anémie autre que la chimiothérapie, notamment une carence martiale.

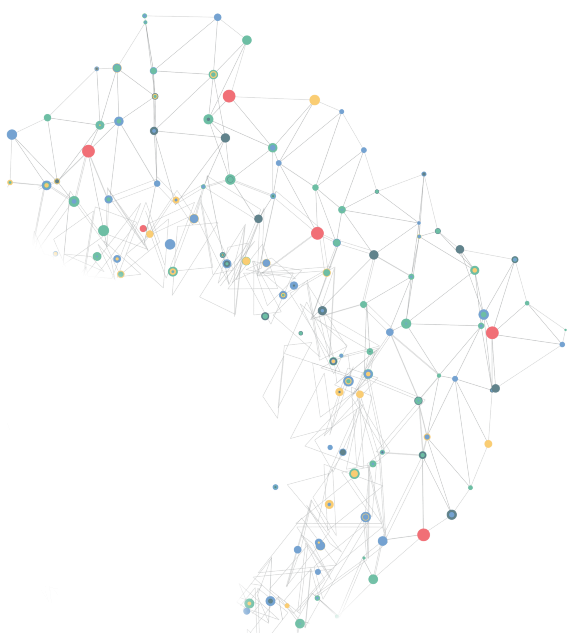
L EPO doit être prescrite lorsque l Hb descend sous le seuil de 10g/dl, et l objectif est d atteindre 12g/dl.

La dose recommandée d EPO est de 450 UI/kg/semaine pour l époétine et de 2,25µg/kg/semaine ou 500 µg/3 semaines pour la darbépoétine. Si l hémoglobine augmente à moins d 1 g/dl en 4 semaines, la dose devra être doublée. Si par contre l Hb augmente de plus de 2g/dL sur une période de 4 semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%. L EPO doit être arrêtée définitivement en cas d arrêt de la chimiothérapie, de non réponse après 8 semaines d utilisation, ou temporairement lorsque le taux d Hb dépasse12g/dl.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références :

3. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:11S-26S
4. Tonelli M et al.: Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. CMAJ, 2009, 180:E62-E71
5. Bohlius J et al.: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer : a metaanalysis of randomised trials. Lancet, 2009,373:1532-42
6. Rizzo J.D. et al: : American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol, 2010, 28:4996-5010



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

D. LE TRAITEMENT DES METASTASES OSSEUSES

En cancérologie, la prise en charge des phénomènes osseux a une importance primordiale, ceci est dû à 3 raisons : tout d abord, la fréquence des métastases osseuses qui causent des morbidités très importantes notamment les fractures, la douleur, les compressions nerveuses et l hypercalcémie. Secondairement, l impact de certains traitements anti-cancéreux sur la production hormonale et par conséquent l accélération de la perte de la trame osseuse et l augmentation du risque d ostéoporose. Finalement la dissémination métastatique de la maladie via le micro environnement osseux. C est ainsi que plusieurs études ont montré que le ciblage de la trame osseuse peut réduire l évolution métastatique ainsi qu une amélioration de la survie.

Deux types d agents ciblant l os sont indiqués dans ces situations :

Les biphosphonates qui sont des analogues synthétiques des pyrophosphates. Ce sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse qui ont une très longue demi-vie dans l os. Ils sont administrés par voie intraveineuse en raison de leur faible biodisponibilité orale et leur mauvaise tolérance digestive. Les biphosphonates de référence sont le pamidronate et le zolédronate. La dose du zoledronate doit être adaptée à la fonction rénale. Lors de la première injection, on proposera en systématique la prise de paracétamol 1 gramme matin midi et soir le jour et le lendemain de la perfusion en prévention du syndrome pseudo grippal.

Le Denosumab qui est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie avec une forte spécificité au RANKL (Récepteur activateurdu NF-KB). Il limite donc l activité de l ostéoprotégérine au niveau du RANKL et freine ainsi la résorption osseuse.

En cas de métastases osseuses et en plus des traitements anti-cancéreux spécifiques et des autres traitements de support, les sociétés savantes recommandent l utilisation de l acide zolidronique ou le Denosumab. La mise en état bucco-dentaire est systématique avant de débuter le traitement. Il est conseillé de maintenir une vitaminothérapie D trimestrielle (100 000 UI per os/3 mois) et une supplémentation calcique adaptée pour obtenir des apports quotidiens totaux entre 1000 et 1500 mg/j. Le rythme d administration est toutes les 3 à 4 semaines pour l acide zolidronique et toutes les 4 semaines pour le Denosumab. Deux études suggèrent la non-infériorité du rythme d administration (/12 semaines) par rapport au rythme (/4semaines) après 12 à 15 semaines de traitement par acide zoledronique.

En cas hypercalcémie modérée (12 13.9 mg/dl) ou symptomatique, les biphosphonates doivent être débutés immédiatement en plus des autres mesures de réanimation.

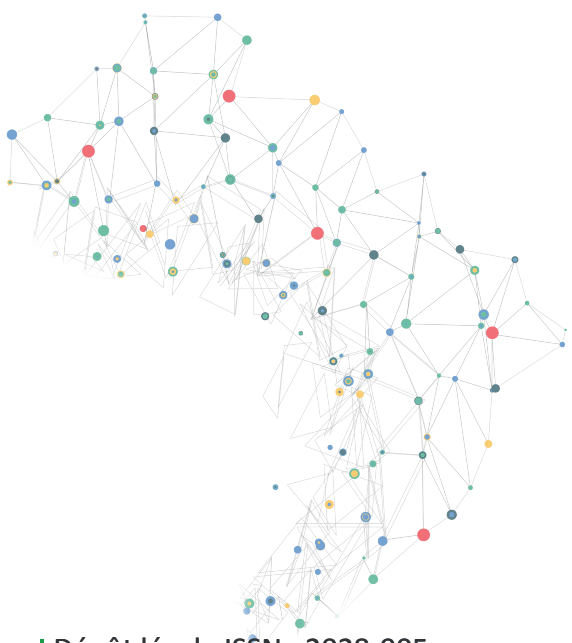
Dans le cas de la prévention de la perte osseuse chez les femmes avec un cancer du sein localisé sous suppression ovarienne et/ou des inhibiteurs de l aromatase ou chez les patients ayant un cancer de la prostate sous castration androgénique. Cette prévention est indiquée quand le T score est inférieur à -2 ou en présence de 2 des facteurs suivants: Age > 65ans, T-score < 1.5, tabagisme chronique, IMC < 24, histoire familiale de fracture de hanche, histoire personnelle de fragilité osseuse après 50ans, corticothérapie >6 mois. Dans ce cas, il est recommandé de prescrire les Bisphosphonates ou le Denosumab (60mg S.C) tous les 6 mois en association avec une supplémentation par la vitamine D et le calcium.

Lors d un traitement mensuel par biphosphonates, il est recommandé de réaliser une fonction rénale avec évaluation de la clairance à la créatinine tous les mois, un control de la calcémie tous les 3 mois et un suivi bucco-dentaire tous les 6 mois.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Références

1. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use ofbisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expertpanel. Ann Oncol 2008; 19: 420 432.
2. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletalcomplications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer.J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879 882.
3. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid fortreatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: arandomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813 822.
4. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study ofdenosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases inpatients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiplemyeloma. J ClinOncol 2011; 29: 1125 1132.
5. R. Coleman1, J. J. Body2, M. Aapro3, P. Hadji4 & J. Herrstedt5 on behalf of the ESMO GuidelinesWorking Group.Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii124 iii137, 2014.
6. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):663-70.
7. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, Haley BB, Sauter N, Mohanlal R, Zheng M, Lipton A. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017 Jul 1;3(7):906-912.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

E. LA PRISE EN CHARGE DES VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHERAPIE

Les nausées et vomissement constituent les principales toxicités digestives liés à la chimiothérapie. C est une expérience très agréable pour les malades. Le mauvais contrôle des NVCI a un impact majeur sur la qualité de vie peuvent être responsables de de complications métaboliques graves.

L'incidence et l'évolution des nausées et vomissements varient entre les patients et parfois chez un même patient en cours de traitement ; Les patients jeunes vomissent plus que les patients plus âgés ; les femmes vomissent plus que les hommes ; l alcool constitue un facteur protecteur individuel.

Les types de vomissement :

- Nausées et vomissements aigus durant les 24 premières heures après l'administration de la chimiothérapie.
- Vomissements retardés Surviennent après la 24ième heure de l injection de chimiothérapie.
- Vomissements anticipés: avant l'administration du traitement médicamenteux , déclenchés par l anxiété, le souvenir d un traitement antérieur marqué par d importantes nausées vomissements.

Selon la conférence de consensus de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) les drogues de chimiothérapie ont été classées en 4 grandes catégories en fonction de leur potentiel émétogène intrinsèque en l absence d une prophylaxie efficace :Très faiblement émétisant (risque<10%), faiblement émétisant (risque entre 10 et 30%), moyennement émétisant (risque entre >30 to 90%) et hautement émétisant (risque > 90%).

Les moyens thérapeutiques :

- Sétrons : antagonistes des récepteurs 5HT3 à la sérotonine : Granisetron (orale, injectable, patch) ; ondansetron(orale,injectable) ; Palonosetron (injectable).
- Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (les antiNk 1) : Aprépitant (orale) ; FOSAPREPITANT(injectable), ROLAPITANT(injectable) ; NEPA (combinaison de netupitant et palonosetron).
- Les corticoïdes : de préférence la dexaméthasone, mais on peut utiliser les autres formes des corticoides notamment le prédnisone/prédnisolone ; l hydrocortisone ; Méthylprednisolone (Pas de différences entre corticoïdes à posologies équivalentes).
- Antagoniste de la dopamine : Métoclopramide (orale, suppositoire, injectable) ; Métopimazine (orale, suppositoire, injectable).
- Psychotropes : Benzodiazépines (ex : alprazolam) ; Neuroleptiques (Olanzapine).

Les recommandations :

Chimiothérapie hautement émétisante :

- **Vomissements aigues** : une association de sétron ; un antiNK 1 ; corticoïdes et olanzapine en cas de nausées importantes
- **Vomissements retardées** : corticoides (J2 à J4), si l aprépitant a été donné à J1 il faut le continuer à J2 et J3 ; metoclopramide (J2-J4), olanzapine (J2 et J4) en cas de nausées importantes

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Chimiothérapie à base d anthracyclines et cyclophosphamide :

- **Vomissements aigues** : une association de sétron ; un antiNK 1 ; corticoïdes et olanzapine en cas de nausées importantes ; si pas de possibilité d utiliser un antiNK 1 le palonosétron est le sétron le plus préféré.
- **Vomissements retardées** :corticoides (J2 à J4), si l aprépitant a été donné à J1 il faut le continuer à J2 et J3, olanzapine (J2 et J4) en cas de nausées importantes.

Chimiothérapie moyennement émétisante :

- **Vomissements aigues** : une association de sétron et des corticoïdes
- **Vomissements retardées** : si le patient reçoit une chimiothérapie moyennement émétisante avec un potentiel de vomissement retardée (ex : oxaliplatine ; anthracycline, cyclophosphamide), il faut continuer les corticoïdes à J2 et J3.

Chimiothérapie à base de carboplatine :

- **Vomissements aigues** : une association de sétron ; un antiNK 1 ; corticoïdes
- **Vomissements retardées** : si si l aprépitant a été donné à J1 il faut le continuer à J2 et J3 ; si un autre anti NK1 a été utiliser à J1 aucune prophylaxie supplémentaire n'est suggérée.

Chimiothérapie faiblement émétisante :

- **Vomissements aigues** : une monothérapie à base de sétron, ou de corticoïdes, ou un Antagoniste de la dopamine comme le Métoclopramide.
- **Vomissements retardées** : aucune prophylaxie supplémentaire n'est suggérée.
-

Références :

1. Blower PR. The role of specific 5-HT3 receptor antagonism in the control of cytostatic drug-induced emesis. Eur J Cancer. 1990;26 Suppl 1:S8-11.
2. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2006 Sep;17(9):1441-9.
3. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer. 2003 May 1;97(9):2290-300.
4. F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt,et coll. MASCC and ESMO Consensus Guidelines for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting: ESMO ClinicalPractice Guidelines Updates in 2019

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

F. Traitement de la douleur

La douleur est un symptôme très fréquent chez le malade cancéreux. Une douleur persistante rebelle et chronique a des répercussions physiques, familiales et socioprofessionnelles.

57% des patients cancéreux sont douloureux, parmi eux 69% ont des douleurs fortes ; 30% n ont pas de traitement de la douleur et 51% ont un traitement de la douleur inadapté.

Chez le patient cancéreux il n y a pas une douleur mais des douleurs. On distingue :

- Une douleur nociceptive : chez ¾ des patients, liée à un excès de stimulation des nocicepteurs (envahissement tumoral, inflammation)
- Une douleur neuropathique : chez ¼ des malades, liée à une atteinte des fibres nerveuses par compression ou destruction tumorale ou une toxicité des traitements anticancéreux.
- Une douleur psychogène.

La première étape de la prise en charge de la douleur consiste à évaluer l intensité de la douleur, afin de donner un traitement adapté et pouvoir évaluer par la suite son efficacité.

Deux méthodes d évaluations utilisées chez le malade cancéreux :

- Méthodes d auto-évaluation : c est le malade qui s évalue, technique à privilégier ; les plus utilisées sont : l échelle visuelle analogique (EVA) et l échelle numérique (EN).
- Méthodes d Hétéro évaluation : basée sur le comportement verbal et non verbale, essentiellement utilisées chez les enfants, sujet très âgé, non communicant ; réalisée par un observateur, mais elles sous évaluent toujours la douleur du patient.

Principe de prise en charge : interroger, évaluer, examiner, traiter, réévaluer.

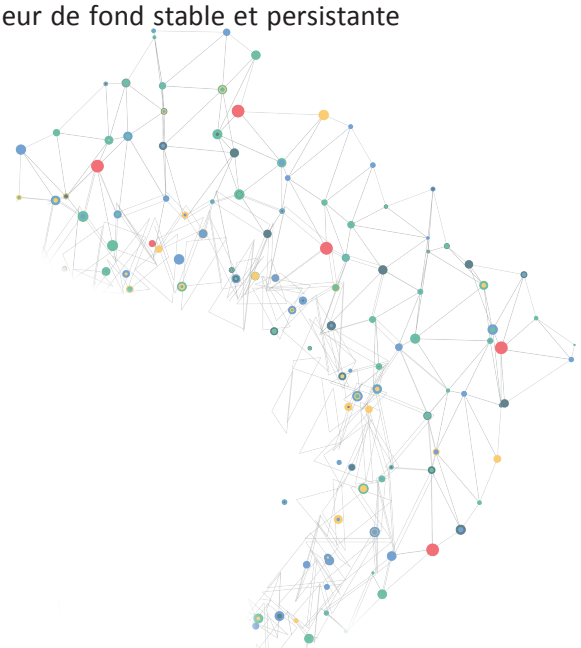
Le traitement de la douleur cancéreuse repose sur un traitement symptomatique et un traitement étiologique.

TRAITEMENT DE LA DOULEUR NOCICEPTIVE :

La douleur nociceptive d origine cancéreuse se caractérise par une douleur de fond stable et persistante dans le temps, et des accès douloureux transitoires.

Principes de traitement :

- Voie orale de préférence
- Contrôle de la douleur sur le nycthémère
- Horaires fixes sans attendre la plainte des patients
- Respect des paliers de l échelle de l oms
- Douleur intense : envisager le palier 3 d emblée
- Réévaluation périodique pluriquotidienne
- Prise en compte des accès douloureux.



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Définition d un traitement antalgique efficace

- Douleur de fond absente ou d intensité faible
- Un sommeil respecté
- Moins de 4 accès douloureux par jour
- Des traitements prévus pour les accès douloureux d une efficacité supérieure à 50 %
- Des activités habituelles, possibles ou peu limitées par la douleur
- Des effets indésirables des traitements mineurs ou absents
- Les antalgiques :
- Pallier I : indiqué en cas de douleur légère à modérée (Acide acétylsalicylique ; paracétamol ; AINS).
- Palier II : Douleur modérée à sévère et / ou échec du niveau 1 (association paracétamol et codeine ; association paracétamol et tramadol ; tramadol)
- Palier III : Douleur sévère et/ou échec du niveau 2 (morphine orale à libération prolongée (LP) et immédiate (LI) ; hydromorphone ; oxycodone LP et LI ; Fentanyl (transmuqueux, comprimé sub-lingual, comprimé gingival,Film orodispersible,spray nasal) ; Morphine parentérale ; oxycodone parentérale ; fentanyl transdérmique).

Titration per os par MLI :

MLI :10 mg/4heures (5mg pour les personnes fragiles)

- Si douleurs mal soulagées, interdoses de 5 à 10mg /heure
- Ne pas dépasser 4 prises successives en 4 heures

Une fois la consommation de MLI stable, passer à la MLP en fractionnant la dose sur 2 prises espacées de 12 heures ; interdose possible de 10% de la dose journalière

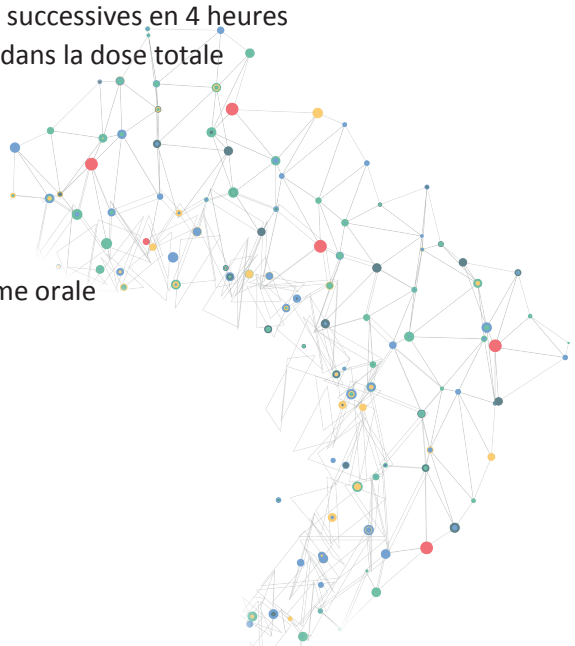
- Si plus de 3 ou 4 interdoses par jours, intégrer ces interdoses dans la dose totale Quotidienne de morphine après 1 à 2 jours de traitement

Titration per os par MLP :

- Environ 1mg/kg en 2 prises espacées de 12 heures+inderdose de 5 à 10 mg de MLI (10% de la Dose journaliére) toutes les heures ; Ne pas dépasser 4 prises successives en 4 heures
- Si plus de 3 ou 4 interdoses par jours, intégrer ces interdoses dans la dose totale Quotidienne de morphine après 1 à 2 jours de traitement

Titration IV :

- 2mg/2minutes jusqu à l obtention de soulagement
- Relais par MLP
- Dose de MLP des 24h=dose titré IV x6 puis conversion en forme orale
- Ratio IV/per os=1 :3
- Sauf si dose totale titration IV >10 mg ratio IV/per OS=1 :2



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Notion de la rotation des opioïdes :

Changement d un opioïde par un autre. L indication principale de la rotation des opioïdes est la survenue d effets indésirables rebelles malgré un traitement symptomatique adéquat. L autre indication de la rotation est le phénomène de résistance aux opioïdes, défini par absence d efficacité de l opioïde malgré une augmentation massive et rapide des doses de l opioïde.

Gestion des effets secondaires des opioïdes :

Quel que soit l opioïde, il son tnon spécifiques, et toujours rechercher une autre cause (hypercalcémie, HTIC, une méningite, un syndrome subocclusif).

- Constipation : Hygiène de vie, traitement préventif par des laxatifs osmotiques, traitement curatifs par des laxatifs péristalgène et des lavements évacuateurs
- Nausées/ vomissements : anti-émétiques à action périphérique, ou centrale ; les sétrons sont inutiles et aggravent la constipation
- Somnolence : transitoire, parfois « dette de sommeil » ; si persiste, rechercher, surdosage, insuffisance rénale, anomalie métabolique discuter l adaptation des doses.
- syndrome confusionnel : transitoire, Rechercher systématiquement une étiologie, diminuer les doses d opioïdes si il persiste, éventuellement HALDOL à 2mg / mL ; 2 gouttes, 3 fois par jour.
- Surdosage : rare, rechercher une cause spécifique, se manifeste par une somnolence, un myosis serré et une diminution de la fréquence respiratoire ; il nécessite hospitalisation pour surveillance, Naloxone: à éviter !

TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE : repose sur les les antiépileptiques, les antidépresseurs tricycliques

Co-antalgiques :

- Corticostéroïdes visée décompressive et anti inflammatoire (HTIC) compression médullaire ou nerveuse périphérique, douleurs viscérales (métastases hépatiques, carcinose péritonéale)
- Antispasmodiques: Douleur abdominale
- Myorelaxants: Douleur musculaire
- Antidépresseurs: dépression ou anxiété associée à la douleur
- Biphosphonates: Douleurs osseuses

Références :

1. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. BMJ. 1995 Apr 22;310(6986):1034-7
2. Standards, Options and Recommendations: SOR organising committee. FNCLCC, Paris. Br J Cancer. 2003;89(Suppl 1):S117-S131
3. M. Binhas et coll. Annales Françaises d Anesthésie et de Réanimation 26 (2007) 502 515

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

G. TRAITEMENT DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES CHIMIO-INDUITES

Les neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI) sont caractérisées par des symptômes neurologiques très invalidants. C est le 2ème facteur limitant la thérapeutique après la toxicité hématologique surtout après sels de platine, taxanes, alcaloïdes de pervenche. Les NPCI posent le problème de leur détection précoce d où l intérêt majeur du questionnaire DN4 pour la caractérisation de l origine neurologique de la douleur et le questionnaire TNS pour l évaluation quantitative de l atteinte.

La prise en charge de la NPCI est très complexe. De nombreuses études ont évalué l efficacité de plusieurs agents, pharmacologiques ou non, dans le traitement préventif ou curatif des NPCI, la duloxétine, antidepresseur inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, représente la meilleure option qui s offre actuellement aux cliniciens.

- Duloxétine 30 mg/j une semaine puis 60mg/j

Il semble également raisonnable de proposer, en cas d intolérance ou d incompatibilité médicamenteus à la duloxétine :

- Un autre antidépresseur tel que la Venlafaxine (50mg/j puis 37,5mg x2/j)
- ou un anticonvulsivant tel que la gabapentine (dose cible 2700 mg/j) ou la prégabaline (dose cible 300mg/j).

Le menthol, en usage topique 2x/j pendant 6 semaines pourrait être proposé également (amélioration du score de la douleur chez des patients atteints de NPCI)

En termes de prévention des NPCI, aucune molécule testée n a réellement démontré son efficacité dans cette indication.

Références :

B. Jordan, A. Margulies, F. Cardoso, G. Cavaletti, H. S. Haugnes, P. Jahn et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO/ EONS/ EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1306-1319.

Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 20 juin 2014;32(18):1941

H. TRAITEMENT DE LA MUCITE

Les mucites, ou inflammation des muqueuses bucco-pharyngées et gastro-intestinales, font partie des effets indésirables les plus fréquents des traitements anticancéreux et peuvent nuire au bon déroulement du traitement.

Les mucites chimio-induites se présentent en général comme les mucites radio-induites sous la forme d une inflammation douloureuse de la cavité buccale avec un érythème, puis d ulcérations irrégulières et de grande taille pouvant s étendre et se surinfecter.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Les mucites sous thérapies ciblées sont différentes. Celles liées aux inhibiteurs de mTOR correspondent quasi exclusivement à des ulcérations de type aphtoïdes, arrondies, de petite taille (le plus souvent <1cm).

La prise en charge des mucites bucco-pharyngées repose essentiellement sur la prévention avec des mesures d hygiène relativement simples et l application de soins localisés. L hygiène bucco-dentaire est nécessaire :

- Utiliser une brosse à dents souple après chaque repas, qui sera rincée après chaque usage.
- Éviter les traumatismes : pas d utilisation de brosse à dent électrique, ni de cure dents.
- Utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additifs.
- Hydrater les lèvres (application de lubrifiant gras tel que lanoline, vaseline ou beurre de cacao).
- Sucer des glaçons (après 5FU +++), de la glace pilée, des glaces à l eau et des sorbets, des bonbons à la menthe.
- Prendre en charge la sécheresse buccale : augmenter l hydratation (au moins 2 litres par jour) et l utilisation de chewing-gums ou bonbons sans sucre, de substituts salivaires et de sialagogues peut être conseillée.
- Bain de bouche systématique au bicarbonate de sodium 1,4%, 4 à 6 fois par jour. En cas de traitement par everolimus : bains de bouche à base de 0,5 mg / 5ml de dexamethasone pendant les 8 premières semaines de traitement

Le traitement curatif des mucites repose sur l hygiène buccodentaire, l utilisation locale de corticoïdes, d anesthésiques, d antalgiques et d anti-ulcéreux. Ce traitement doit également être adapté en fonction de la sévérité de la mucite :

Grade 1 : Asymptomatique ou symptômes légers

Antalgiques de pallier I et II,

Bains de bouche au sucralfate (ULCAR®), bains de bouche froids, glace.

Grade 2 : Douleur modérée ; absence d interférence avec une prise orale ; adaptation du régime alimentaire indiquée

Antalgiques de pallier II,

Bains de bouche au sucralfate, bains de bouche : bicarbonate à 1,4% + 40 mg de méthylprédnisolone (SOLUMEDROL®) + 1/2 flacon de lidocaïne (XYLOCAINE® 1%),

Badigeonnage avec des compresses de lidocaïne visqueuse 2% (2 heures avant de manger ou boire).

Grade 3 : Douleur sévère ; interfère avec une prise orale

Antalgiques de pallier III,

Bains de bouche : bicarbonate à 1,4% + 120 mg méthylprédnisolone + 1/2 flacon de lidocaïne ou 2 ampoules de procaïne ; ou aspégic 1000 mg en bain de bouche 3 fois par jour.

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Grade 4 : Pronostic vital engagé ; intervention en urgence indiquée

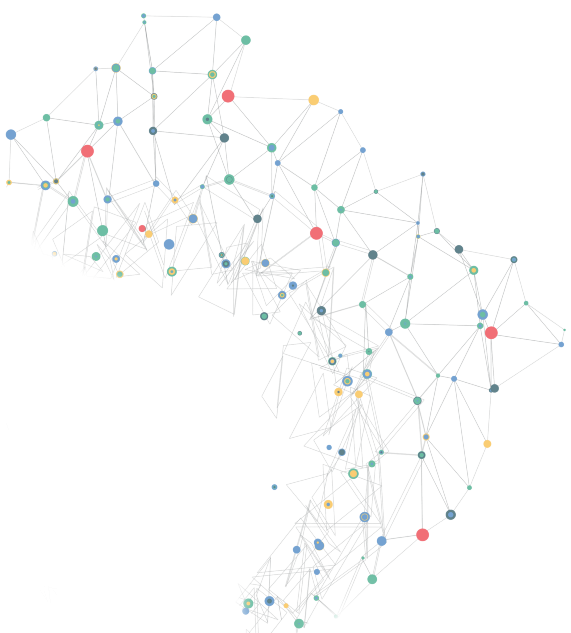
Bains de bouche locaux ci-dessus, traitement des complications associées, nutrition artificielle.

Une corticothérapie générale peut être proposée en cas d inflammation importante responsable de dysphagie.

La surinfection peut être prise en charge par: des traitements antifongiques à action locale (Miconazole 7 jours en absence d atteinte systémique) ou systémique (Fluconazole si douleurs retrosternale évoquqnt une atteinte oesophagienne ou signes de candidose systémique), des traitements antiviraux, ou une antibiothérapie selon le cas (antibiotique adapté à l antibiogramme).

Références:

1. D. E. Peterson, C. B. Boers-Doets, R. J. Bensadoun And J. Herrstedt. Management Of Oral And Gastrointestinal Mucosal Injury: Esmo Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2015) 26 (Suppl 5): V139-V151.
2. Mucites Et Candidoses. Référentiels De L association Francophone Des Soins Oncologiques De Support Afsos 2015. Www.Afsos.Org



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

1. Traitement de la mucite

1.1. Sd main pied

Correspond à l atteinte inflammatoire bilatérale des paumes des mains et/ou des plantes des pieds survenant avec certaines chimiothérapies, notamment la capécitabine et doxorubicine pégylée (50 % des cas) et thérapies ciblées (Sorafénib, Sunitinib..).

L atteinte typique correspond à un érythème inflammatoire diffus palmo-plantaire, douloureux et bilatéral. Des complications secondaires peuvent survenir, notamment des fissures ou des érosions post-bulleuses. Contrairement à l atteinte chimio-induite, le sd main pied secondaire à la thérapie ciblée est hyperkératosique et évolue par phases.

Classification

Grade I : érythème discret, gonflement ou desquamation n interférant pas avec la vie quotidienne.

Grade II : érythème avec petites ampoules et/ou crevasses, douleur, gonflement, gênant mais n empêchant pas les activités de la vie quotidienne.

Grade III : ampoules et ulcérations interférant avec la marche et les activités quotidiennes, xérose importante et douleur vive.

Grade IV : processus diffus ou local entrainant des complications infectieuses ou un alitement ou une hospitalisation.

Le traitement repose sur des traitements antalgiques et anti-inflammatoires topiques ou systémiques.

- Crèmes émollientes : DEXERYL®, COLD CREAM®
- Crèmes cicatrisantes : BIAFINE®
- Dermocorticoïdes : fort (Diprosone®), ou très fort (Dermoval®, Diprolène®) 1 à 2 applications / j sur l érythème.
- Mesures associées (bains tièdes +++)
- Mesures particulières :
-

1.2. Sd main pied sous thérapie ciblée :

- Kératolytiques (sur hyperkératose si installée) :
  - A base d acide salicylique : AKERAT-S® si formes modérées ou Vaseline Salicylée 30% si formes sévères
  - A base d urée concentrée -Xérial 50 extrême® (formes sévères), utlisation possible sous occlusion (sous film alimentaire plastifié pour les pied) la nuit pendant 3 jours
- Patch de lidocaine 5% (EMLA)
- Solutions antiseptiques si fissures

1.3. Sd main pied sous chimiothérapie :

- Anti-COX-2 de type célécoxib x2 /j si traitement par capécitabine
- Dexamethasone (8 mg x2 par j x 5j à débuter un jour avant l infusion. Réduction progressive à 4mg x2 par j (1j) puis 4mg/j (1j)) si traitement par Doxorubicine Liposomale Pégylée

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

1. Traitement de la mucite

1.1. Sd main pied

Correspond à l atteinte inflammatoire bilatérale des paumes des mains et/ou des plantes des pieds survenant avec certaines chimiothérapies, notamment la capécitabine et doxorubicine pégylée (50 % des cas) et thérapies ciblées (Sorafénib, Sunitinib..).

L atteinte typique correspond à un érythème inflammatoire diffus palmo-plantaire, douloureux et bilatéral. Des complications secondaires peuvent survenir, notamment des fissures ou des érosions post-bulleuses. Contrairement à l atteinte chimio-induite, le sd main pied secondaire à la thérapie ciblée est hyperkératosique et évolue par phases.

Classification

Grade I : érythème discret, gonflement ou desquamation n interférant pas avec la vie quotidienne.

Grade II : érythème avec petites ampoules et/ou crevasses, douleur, gonflement, gênant mais n empêchant pas les activités de la vie quotidienne.

Grade III : ampoules et ulcérations interférant avec la marche et les activités quotidiennes, xérose importante et douleur vive.

Grade IV : processus diffus ou local entrainant des complications infectieuses ou un alitement ou une hospitalisation.

Le traitement repose sur des traitements antalgiques et anti-inflammatoires topiques ou systémiques.

- Crèmes émollientes : DEXERYL®, COLD CREAM®
- Crèmes cicatrisantes : BIAFINE®
- Dermocorticoïdes : fort (Diprosone®), ou très fort (Dermoval®, Diprolène®) 1 à 2 applications / j sur l érythème.
- Mesures associées (bains tièdes +++)
- Mesures particulières :
-

1.2. Sd main pied sous thérapie ciblée :

- Kératolytiques (sur hyperkératose si installée) :
  - A base d acide salicylique : AKERAT-S® si formes modérées ou Vaseline Salicylée 30% si formes sévères
  - A base d urée concentrée -Xérial 50 extrême® (formes sévères), utlisation possible sous occlusion (sous film alimentaire plastifié pour les pied) la nuit pendant 3 jours
- Patch de lidocaine 5% (EMLA)
- Solutions antiseptiques si fissures

1.3. Sd main pied sous chimiothérapie :

- Anti-COX-2 de type célécoxib x2 /j si traitement par capécitabine
- Dexamethasone (8 mg x2 par j x 5j à débuter un jour avant l infusion. Réduction progressive à 4mg x2 par j (1j) puis 4mg/j (1j)) si traitement par Doxorubicine Liposomale Pégylée

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

En cas de toxicité de grade 2 intolérable ou de grade 3-4 il est recommandé de réévaluer après 2 semaines ; si les signes s'aggravent ou ne s'améliorent pas, une réduction de dose ou un arrêt selon le protocole peut être nécessaire

L éducation du patient est fondamentale pour la prévention du sd main-pied (mesures de refroidissement, éviter les traumatismes répétés, porter des chaussures adaptée, maintien d une hydratation cutanée suffisante par une application bi quotidienne de DEXERYL®, LIPIKAR BAUME®, crème à base d urée Xérial 10, Celecoxib 200mg x2 par si traitement par capécitabine).

2. Folliculite :

Il s agit d une toxicité fréquente et très caractéristique des thérapies ciblées inhibant les récepteurs HER, et plus spécifiquement le récepteur EGFR. L incidence globale varie entre 25 et 85 % en fonction des molécules, mais elle est un peu plus élevée avec les anticorps monoclonaux (cétuximab, panitumumab). Les lésions apparaissent assez précocement, classiquement au cours du premier mois.

Classification :

Grade I : Papules et/ou pustules couvrant moins de 10% de la surface cutanée.

Grade II : Papules et/ou pustules couvrant de 10% à 30% de la surface cutanée, avec ou sans symptômes, limitant les activités quotidiennes instrumentales.

Grade III : Papules et/ou pustules couvrant plus de 30% de la surface cutanée, avec ou sans symptômes, limitant les activités quotidiennes indispensables, avec surinfection locale.

Grade IV : Papules et/ou pustules sans notion de surface, avec surinfection étendue, menaçant le pronostic vital.

Traitement

Grade 1-2 :

- Doxycycline 100 mg x2/j ou Minocycline 50mg x2/j x 6 semaines
- Dermocorticoïdes d'activité forte (Diprosone®)

Grade 3-4 :

- Doxycycline 100 mg x2/j ou Minocycline 50mg x2/j x 6 semaines
- Dermocorticoïdes d'activité forte (Diprosone®)
- Prednisone oral 0.5-1 mg/kg x7j
  +/- isotretinoin (20-30 mg/j)

En cas de toxicité de grade 2 intolérable ou de grade 3-4 il est recommandé de réévaluer après 2 semaines ; si les signes s'aggravent ou ne s'améliorent pas, une réduction de dose ou un arrêt selon le protocole peut être nécessaire

Dépôt légal : ISSN : 2028-005x

Prévention

- - Toilette avec pain surgras sans savon type Atoderm®, Lipikar®
- - Photoprotection
- - Bonne hydratation cutanée (glycerol vaseline paraffine 2 fois par jour)
- - Ne pas utiliser de topiques comédogènes

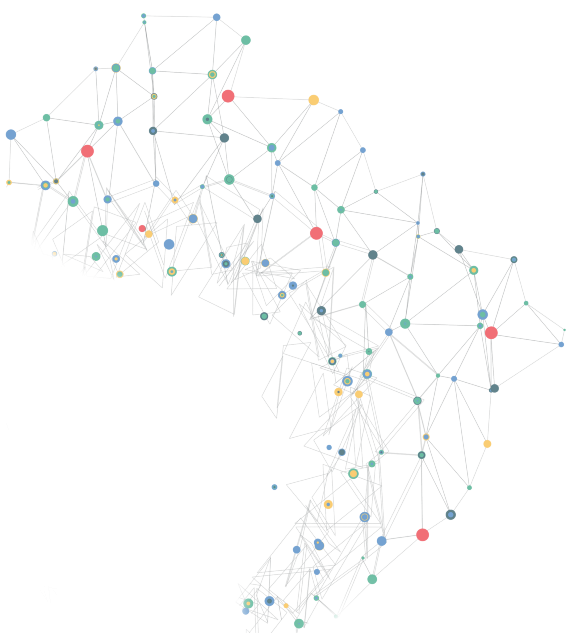
Toxicite unguéale

Inflammation de la peau du pourtour de l'ongle (paronychies ou périonyxis) pouvant survenir après un mois de traitement, chez 10 à 25 % des patients. Elles sont douloureuses pouvant empêcher les activités manuelles de la vie quotidienne et parfois le port de chaussures.

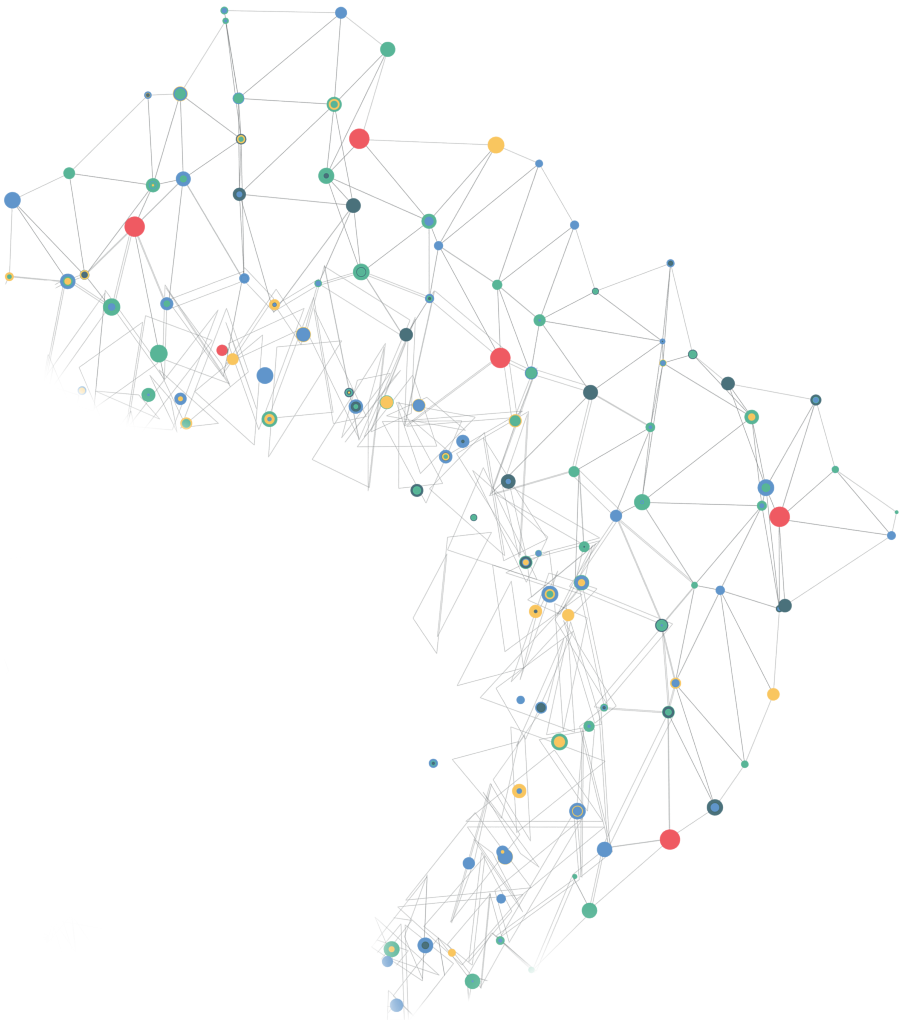
Le traitement repose sur des bains de pied antiseptique (à la Betadine), un dermocorticoïde d activité très forte avec ou sans occlusion (Dermoval®) et si surinfection : antibiotique local ou per os. Dans les formes pyogéniques, une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire, visant notamment à corriger la courbure de la tablette

La prévention repose sur l éviction de microtraumatismes :

- Pas de manucures excessives
- Port de chaussures larges confortables
- Pédicure avant traitement



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x



Dépôt légal : ISSN : 2028-005x