BMO | Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 3, Nº 12, Octobre 2022

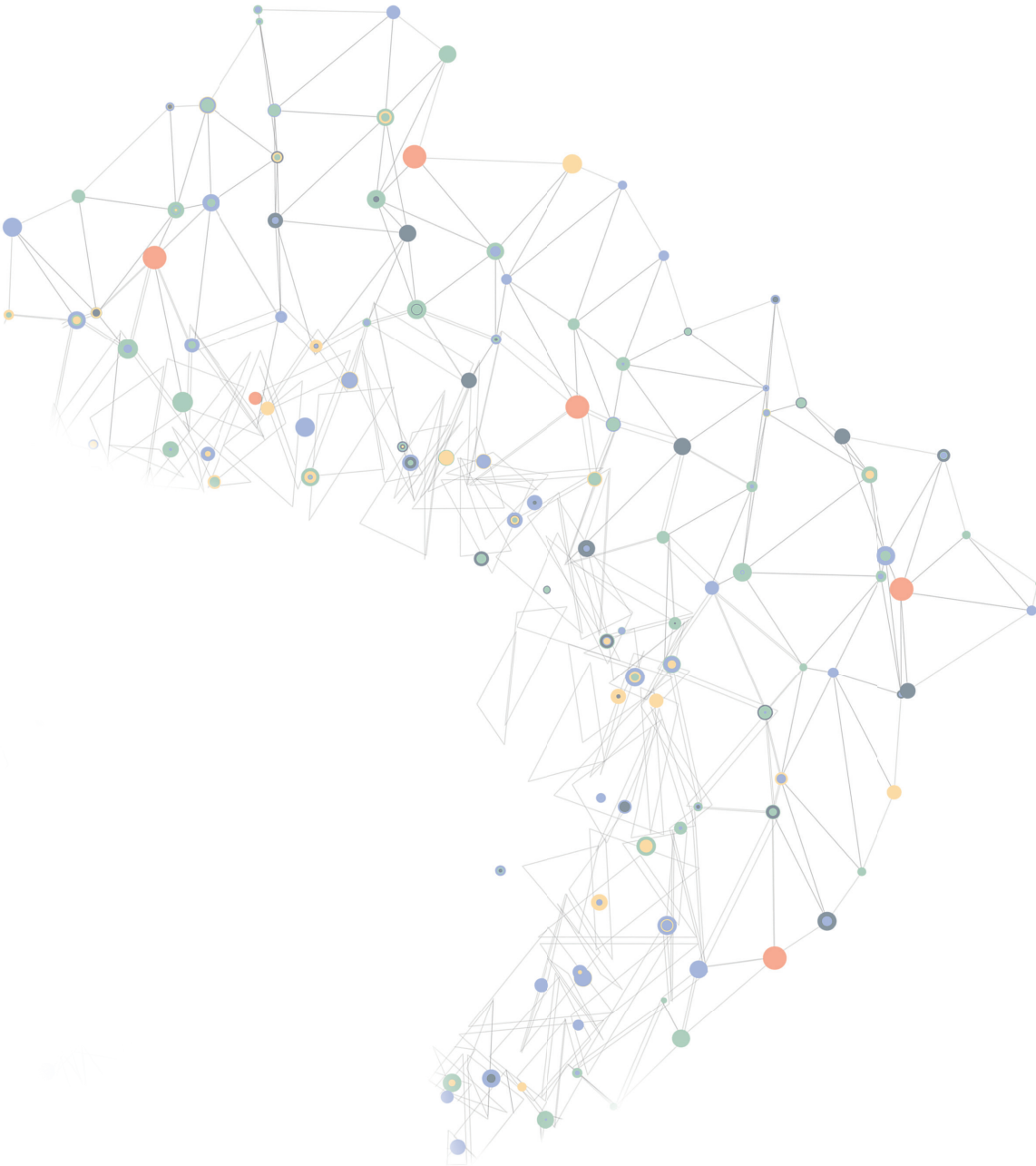


HIGHLIGHTS OF ASCO/ESMO 2022

Coordinateurs :
Dr FZ. ZAKKOURI
Pr Y. SBITTI
Pr H. ERRIHANI

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

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



BMO | Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 3, N° 12, Octobre 2022

6ème Edition
Version Octobre 2022

RÉDACTEUR EN CHEF
H. Errihani

COMITÉ DE COORDINATION
F.Zakkouri, S.Naciri

COMITÉ DE RÉDACTION
H.Mrabti, S.Boutayeb, I.El Ghissassi, N.Berrada, Y.Bensouda, W.Kaikani, H.Abahssain, M.Fetohi, N.Ahbeddou, R.Belbaraka, H.Inrhaouen, G.Raiss, S.Kharmoum, S.Naciri, F.Zakkouri, M.Mokrim, S.Lkhoyaali, S.Laanaz, Y.Sbitti, K.Alaoui Slimani, M.Mesmoudi

COMITÉ SCIENTIFIQUE
H.Azim, E.Brain, H.Boussen, K.Bouzid, J.Gligorov, K.Kerrou, J-Y Blay, K.Doghmi, M.Ichou, N.Mellas, O.Mesbahi, N.Ismaïli, F.Mrabet, S.Afqir, N.Benjaafar, T.Kebdani, H.Kacemi, S.Mejjaoui, A.Jalil, R.Mohsine, A.Souadka, A.Hrora, H.Hachi, Z.Belkhadir, R.Latib, Y.Omor, B.El Khannoussi, L.Amrani, A.Koutani, Y.Nouini, A.Achir, L.Harak

E-MAIL
bulletinoncologie@gmail.com

ISSN : 2028-005X

SOMMAIRE

CANCERS DU SEIN 5

HER 2neu positif 6
Triple négatif 7
Luminal.....9
Traitements locaux.....11

CANCERS DU POUMON..... 13

Etudes de thérapies ciblées 14
Etudes d'immunothérapie 17

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES..... 26

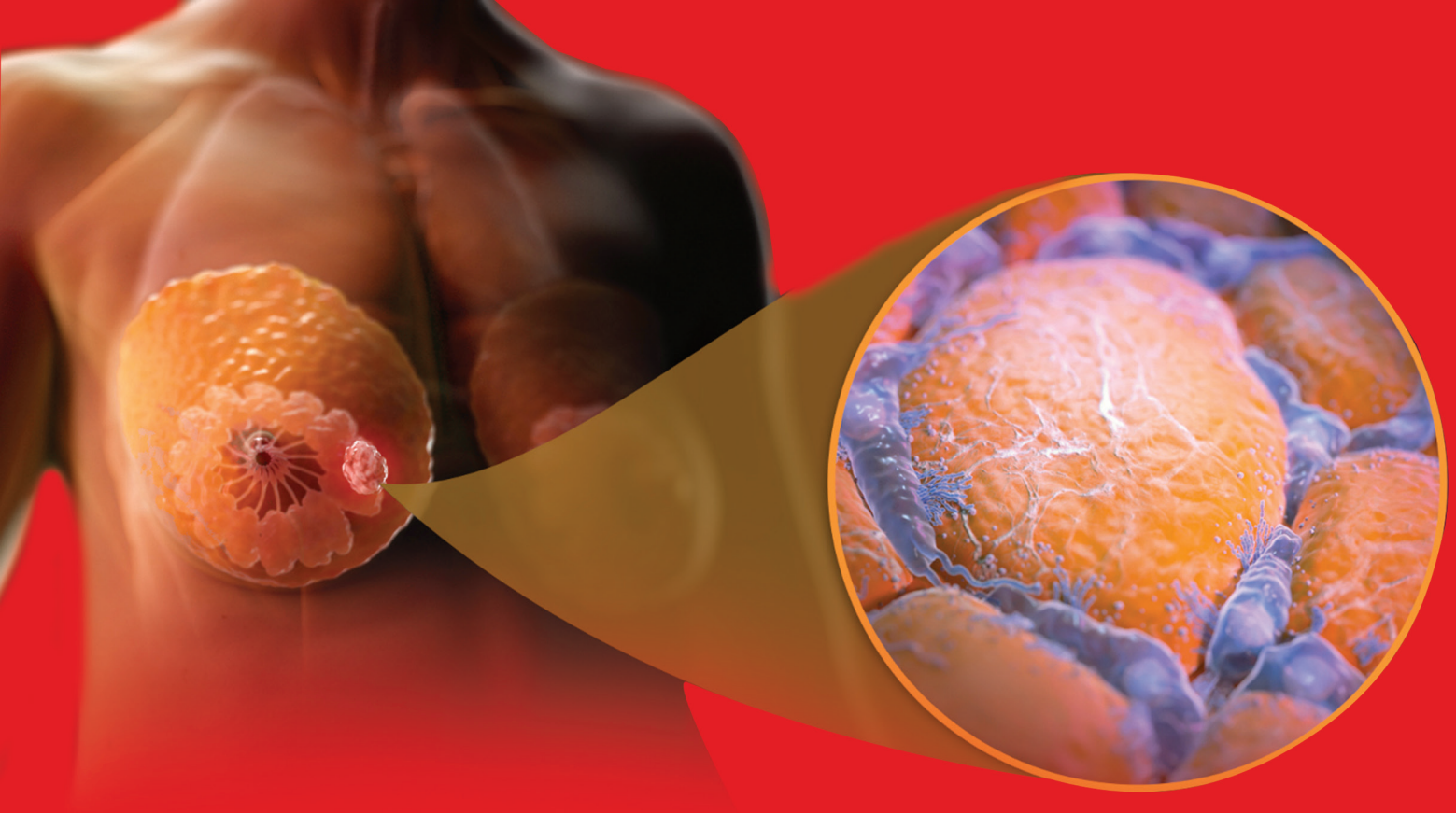
Cancer du col de l'utérus 27
Cancer de l'ovaire 31
Cancer de l'endomètre 42

CANCERS DIGESTIFS 43

Cancer du côlon localisé 44
Cancer du côlon métastatique 49
Cancers non colorectaux 52
Cancers oeso-gastriques 52
Cancers du pancréas 54
Voies biliaires 60

CANCERS ORL 63
CANCERS URO-GÉNITAUX 63

Cancers du rein 71
Cancers de la prostate 74
Cancers de la vessie 80



CANCERS DU SEIN

DR N. BERRADA,
DR FZ. ZAKKOURI,
DR EM. TAZI,
PR G. BELBARAKA,
PR M. BOUGHAFOUR

BMO | Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 3, N° 12, Octobre 2022

6ème Edition
Version Octobre 2022

CANCERS DU SEIN

Par : Dr N. Berrada, Dr FZ. Zakkouri, Dr EM. Tazi, Pr G. Belbaraka , Pr M. Boughafour

L'année 2022 a été marquée par la reprise des congrès en mode présentiel avec la présence d'un nombre impressionnant de participants. Pour les cancers du sein, l'arrivée des anti-corps drogue conjugués se confirment de même que l'identification du sous type Her2 low comme une nouvelle entité. Nous avons essayé de vous résumer les principales études présentées cette année durant les congrès de l'ASCO et l'ESMO 2022.

HER 2NEU POSITIF

Sous-groupe de cancer du sein abonné aux scoops et sessions présidentielles, l'année 2022 ne semble pas représenter un grand cru, surtout, si on ne rapporte pas les résultats de l'étude Destiny Breast 04 qui inclut une population HER 2 low (nouvelle entité assimilée aux cancers du sein triple négatifs).

Une première étude ancillaire analysant les implications pronostiques et prédictives des sous-types intrinsèques et des signatures d'expression géniques dans les cancers du sein HER 2 à un stade précoce, il s'agit d'une analyse groupée des essais CALGB 60601, NeoALTTO et NASBP B-41, qui démontre qu'une meilleure pCR est corrélée au sous type HER 2 (HER 2 enrichi, HER 2 luminal A, HER 2 luminal B, HER 2 basal). Ainsi, les HER 2 dits enrichi ont les meilleurs taux de réponse histologique complète et de survie sans évènements, à contrario, les HER 2 dits luminaux, répondent moins bien à un double blocage (Trastuzumab-Lapatinib), mais restent relativement de bon pronostic. (A. Fernandez-Martinez, et al. ASCO 2022, Abs. #509).

Ces résultats sont confirmés par l'essai I-SPY2, qui objective une meilleure réponse pathologique complète et une meilleure survie sans évènements pour le sous type HER 2 enrichi ayant bénéficié d'un double blocage type Trastuzumab-Pertuzumab. (A. Thomas, et al. ASCO 2022, Abs. #510).

Les données de tolérance de l'essai Destiny Breast 03, étaient communiquées lors de l'ASCO 2022, pour rappel, cette étude de phase III, comparait en 2ème ligne un traitement par trastuzumab/deruxtécan versus du TDM-1, essai positif pour son objectif primaire : la survie sans progression. Néanmoins, le trastuzumab/deruxtécan donnait plus de nausées et vomissements, était pourvoyeur de plus d'alopécie lors des premiers cycles, avec un taux

plus significatif de pneumopathies interstitielles. (EP. Hamilton, et al. ASCO 2022, Abs. #1000).

Ont été rapportés lors du congrès ESMO 2022, les résultats de survie globale de l'étude de phase II randomisée MonarcHER, qui comparait chez une population lourdement prétraitée pour un cancer du sein HER 2 positif luminal, 3 bras : Trastuzumab/Abémaciclib/Fulvestrant versus Trastuzumab/Abémaciclib versus Trastuzumab/chimiothérapie au choix de l'investigateur. La médiane de survie globale fut améliorée pour l'association Trastuzumab/Abémaciclib +/- Fulvestrant par rapport à Trastuzumab/chimiothérapie, bénéfice maintenu chez tous les sous-groupes pré-spécifiés. (F. André, et al. ESMO 2022, Abs. #LBA18).

TRIPLE NÉGATIF

L'arrivée de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers du sein RE-négatif, RP-négatif et sans surexpression de HER2, aussi bien en phase métastatique qu'en phase adjuvante, est un vrai bouleversement dans nos pratiques.

En situation précoce, L'essai KEYNOTE-522 a montré un gain en survie sans événement de l'addition d'une immunothérapie, le pembrolizumab, à une chimiothérapie néoadjuvante séquentielle comportant carboplatine, paclitaxel et anthracyclines dans les cancers du sein triple-négatifs aux stades II et III. Le pembrolizumab était poursuivi pour 9 cycles systématiquement dans le bras expérimental en adjuvant. Cette combinaison est devenue un standard de traitement et fait l'objet d'un accès précoce au pembrolizumab.

Les résultats plus détaillés de la survie en fonction de la réponse histologique selon la classification RCB (residual cancer burden) ont été. On constate que la différence en survie sans événement (SSE) à 3 ans est marginale pour les patientes RCB0 entre le bras pembrolizumab (94,7 %) et le bras contrôle (92,6 %). On n'observe pas de différence entre les 2 bras en cas de réponse classée RCB1. C'est dans la population RCB2 que l'on constate le plus grand bénéfice d'être dans le bras pembrolizumab, la SSE passant de 55,9 à 75,7 %. Pour les patientes RCB3 ayant le pronostic le plus défavorable, on n'observe pas de différence entre les 2 bras (26,2 %, contre 34,6 %).
Les données sur l'impact éventuel de l'immunothérapie sur la qualité de vie (QoL) des patientes sont donc rassurantes pour l'utilisation du pembrolizumab en situation néo-adjuvante et en situation adjuvante ; il n'y a pas de dégradation majeure de la qualité de vie dans KEYNOTE-522.

La question d'alléger ce traitement long et associé à une toxicité importante se pose, en particulier en se passant des anthracyclines. L'essai de phase II NeoPACT a évalué l'associa-

tion carboplatine-docétaxel avec du pembrolizumab chez 115 patientes ayant une tumeur de plus de 1 cm et/ou avec atteinte ganglionnaire. La poursuite du pembrolizumab en adjuvant n'était pas prévue dans le protocole. Le critère de jugement principal était la réponse histologique complète (RCp).

En conclusion, le taux de RCp semble comparable à celui observé dans d'autres essais d'immunothérapie néo-adjuvante, comme les 53 % dans l'essai GeparNuevo et 58 % dans l'essai IMPpassion031. Cependant, le taux de RCp est de 65 % dans l'essai KEYNOTE-522. Devant la bonne tolérance globale de ce schéma sans anthracyclines, une comparaison directe dans une phase III avec le schéma séquentiel de l'essai KN522 semble justifiée.

En situation métastatique, l'association carboplatine/paclitaxel + anti-PD-L1 est limitée aux tumeurs exprimant le PD-L1. Cependant, il est encore nécessaire d'essayer d'améliorer l'efficacité des anticorps anti-PD-L1 ou PD1. D'autres approches d'immunothérapie sont probablement intéressantes, mais la compréhension du microenvironnement immunitaire de la tumeur s'avère essentielle afin de mieux sélectionner les patientes qui pourront répondre à l'immunothérapie.

Loin de l'immunothérapie, L'essai de phase III IBCSG 22-00 évaluait, après la chimiothérapie adjuvante standard, l'addition ou non d'un traitement d'entretien à faible dose par cyclophosphamide et de méthotrexate (CM) pendant 1 an. Le schéma était 1 comprimé par jour d'endoxan et 2 prises par jour de méthotrexate 2 jours par semaine. Cet essai n'avait pas montré de bénéfice clinique dans une population non sélectionnée de patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les patientes avec une tumeur de sous-type moléculaire IM et basal-like/immune activated (BLIA) ont bénéficié d'un avantage significatif du CM en termes de survie par rapport à celles qui ne recevaient pas du CM. En revanche, une diminution de la survie sans récidive a été observée lorsque les patientes avec un tumeur de sous-type M étaient traitées par CM. Ces résultats suggèrent une résistance intrinsèque au méthotrexate des tumeurs M qui conservent les caractères de cellules souches embryonnaires. Les résultats observés dans cette étude laisseraient envisager deux utilisations du CM à faible dose pour les CSTN avec TILs élevés : pourrait-il être une alternative de modulation immunitaire, à faible coût et de faible toxicité et pourrait-il remplacer la chimiothérapie standard dans les essais de désescalade ?

LUMINAL

Stades avancés

La séquence thérapeutique s'éclaircit doucement mais sûrement !

Le trastuzumab deruxtecan : le 1er anticorps-drogue conjugué à montrer un bénéfice en survie globale pour les patientes avec un cancer du sein avancé RH+ HER2 neu Low

Essai DESTINY-04

Au cours du dernier congrès de l'ASCO (Modi S et al., NEJM 2022), l'essai DESTINY-04 avait montré un gain significatif en survie globale de près de 6 mois avec l'utilisation du trastuzumab deruxtecan dans une population de patientes multitraitées avec un cancer du sein majoritairement RH+ HER2 non amplifié mais qualifié d'HER2 faible, définissant en conséquence un nouveau standard thérapeutique dans cette population de tumeurs métastatiques exprimant faiblement HER2. Récemment, à l'ESMO 2022, des données montrent que la qualité de vie des patientes qui ont reçu T-DXd est conservée plus longtemps que celle des patientes de l'autre bras.

Pour rappel, l'essai DESTINY-Breast-04, a randomisé 557 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 faible entre trastuzumab deruxtecan et une chimiothérapie standard au choix du praticien. Les patientes étaient moins lourdement pré-traitées (elles avaient reçu 1 ou 2 lignes de chimiothérapie et leur tumeur devait être hormonorésistante si RH+). La survie sans progression passait de 5,1 à 9,9 mois, avec un HR = 0,50 (IC95% 0,40-0,63 ; p < 0,0001) pour l'ensemble de la population (à 65% RH+) et la survie globale de 16,6 à 23,4 mois avec un HR = 0,64 (IC95% 0,49-0,84 ; p = 0,0010).

Le sacituzumab govitecan : le 2nd anticorps-drogue conjugué à montrer un bénéfice en survie globale pour les patientes avec un cancer du sein avancé RH+ HER2-.

Essai TROPiCS-02

Pour rappel, l'essai de phase III était mené chez des patientes déjà traitées par inhibiteurs de CDK4/6, taxanes (avec un minimum de 2 lignes de traitement en phase métastatique). Les patientes étaient randomisées entre le sacituzumab govitecan et une chimiothérapie au choix de l'investigateur (capecitabine, eribuline, vinorelbine ou gemcitabine). La médiane de survie sans progression, critère de jugement principal, était de 4 mois dans le groupe

chimiothérapie contre 5,5 mois dans le groupe sacituzumab govitecan (HR = 0,66, IC95 (0,53- 0,83) ; p = 0,0003) (ASCO 2022).

Les données de l'analyse intermédiaire de la SG ont été présentées à l'ESMO 2022 après un suivi médian de 12,5 mois et 390 évènements recensés : l'utilisation de sacituzumab govitecan améliore de 3,2 mois la survie globale (survie médiane de 14,4 mois contre 11,2 mois avec un HR à 0,79 (IC95% : 0,65-0,96), p=0,02).

L'abemaciclib : des données intéressantes concernant la survie globale !

Essai MONARCH-3

Pour rappel, les patientes incluses étaient soit métastatiques d'emblée, soit après un intervalle de plus de 12 mois depuis la fin de l'hormonothérapie adjuvante. Elles ont été randomisées entre un traitement par inhibiteur d'aromatase plus placebo, et un traitement associant inhibiteur d'aromatase et abemaciclib. Une analyse intermédiaire montre une médiane de SG qui passe de 54,5 mois dans le bras placebo à 67,1 mois dans le bras abemaciclib. Une analyse finale sera présentée l'année prochaine afin de confirmer ces résultats.

Stades localisés

La chimiothérapie dose-dense doit être proposée en adjuvant dans les tumeurs RH+ avec atteinte ganglionnaire

Essai GIM2

Un total de plus de 2 000 patientes en situation adjuvante, présentant toutes une atteinte ganglionnaire, a été incluses dans cet essai. Deux schémas séquentiels de 4 cures d'EC 90 suivi de 4 cures de paclitaxel 175 mg/m2, soit toutes les 3 semaines (classique), soit tous les 15 jours (schéma dit dose-dense) ont été comparés. La SG à 15 ans est de 76 % dans le bras dose-dense et de 69 % dans le bras classique. Cette différence de 7 % en absolu est hautement significative (HR = 0,72 ; IC95 : 0,60-0,86 ; p = 0,0004). Un point important porte sur l'analyse dans les sous-groupes des patientes ayant des tumeurs exprimant ou non les récepteurs hormonaux. La différence en SG est plus marquée dans le groupe dit RH négatif (76 contre 64 % ; HR = 0,58 ; IC95 : 0,38-0,89 ; p = 0,0121) mais elle reste tout à fait significative pour le groupe RH+, majoritaire (71 contre 66 % ; HR = 0,78 ; IC95 : 0,63-0,96 ; p = 0,191). Il faut noter également que le schéma dose-dense n'était pas associé à une augmentation particulière de cancers secondaires ou d'autres causes de décès non liés au cancer.

Validation de la valeur pronostique à 5 et à 10 ans de la signature génomique Breast Cancer Index (BCI)

Etude team

Le BCI est une signature génomique constituée de 2 panels : le Molecular Grade Index (MGI) (5 gènes de prolifération tumorale) et le ratio HOXB13/IL17BR (2 gènes de la signalisation oestrogénique). Dans cette analyse, les performances pronostiques du BCI (et BCIN+ chez les patientes avec envahissement ganglionnaire) ont été évalué chez des patientes post-ménopausées avec un cancer du sein localisé RH+ à partir des données de l'essai TEAM.

1520 patientes N0 et 2249 patientes N1 ont été incluses. Pour 1197 patientes N0, le BCI stratifie les patients en 3 sous-groupes pronostiques de récidive à distance entre 0 et 10 ans : bas risque 47%, intermédiaire 29%, et haut risque 24%. Le BCIN+ stratifie 1319 patientes N1 en 2 groupes : bas 23% et 77% haut risque.

Parmi les 3053 patients qui n'avaient pas de récidive à 5 ans, le taux de récidive à 10 ans dans la cohorte N0 (N=1285) pour les bas-risque était de 5.4% (IC à 95%CI: 3,0%-7,8%) et 9,3% (IC à 95%CI: 6,7%-11,8%) pour les haut-risque et 5,5% (IC à 95% CI: 2,9%-8,0%) et 12,2% (IC à 95%CI: 10,2%-14,1%) dans la cohorte N1 (N=1768).

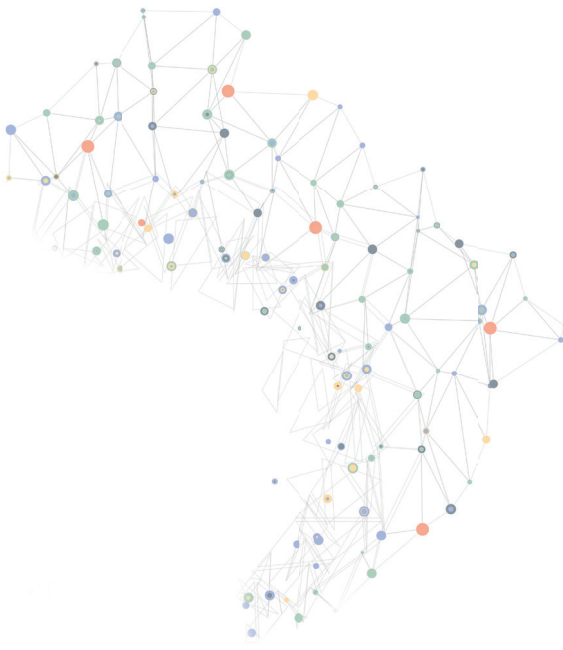
Ces résultats confirment le caractère pronostique du BCI et BCIN+ sur les récidives entre 0 et 10 ans et les récidives tardives entre 5 et 10 ans.

TRAITEMENTS LOCAUX

Concernant les traitements locaux dans les cancers du sein, une seule étude a été présentée en congrès cette année. Cette étude de phase II, présentée par Chmura et al (ASCO 2022, Absrt 1007), a posé la question de la place du traitement local en association à un traitement systémique dans la maladie oligo-métastatique. Le traitement local pouvait être soit la chirurgie ou la radiothérapie. Etude négative pour son objectif principal c'est-à-dire l'amélioration de la PFS par l'ajout du traitement local au patient répondeur à un traitement systémique. Cette étude est contradictoire avec les données d'une autre étude de phase II COMET ce qui laisse le débat ouvert sur la place de ces traitements locaux.

Références

1- Pusztai L et al., ASCO 2022 Abs. 503, actualisé
2- R. A. Dent et al., ESMO 2022, Abs. 135MO
3- I. Nederlof et al., ESMO 2022, Abs.LBA13
4- L. Buisseret et al., ESMO 2022, Abs.LBA17
5- Sharma P et al., ASCO 2022 Abs. 513, actualisé
6- A. J. Garcia, ESMO 2022, Abs.136MO
7- Chmura S. J. et al.– ASCO 2022 Abs.1007





CANCERS DU POUMON

PR I. EL GHISSASSI,
PR S. AFQIR,
PR Y. SBITTI,
DR H. ETTAHRI

CANCERS DU POUMON

Par : Pr. Ibrahim Elghissassi, Pr. Saïd Afqir, Pr. Yassir Sbitti, Dr. Hamza Ettahri

Les congrès de l'ASCO et l'ESMO à l'aire de l'année 2022 ont été riches en nouveautés scientifiques relatives à la thérapie ciblée et l'immunothérapie.

1. LES ÉTUDES DE THÉRAPIES CIBLÉES

On dispose actuellement d'une étude actualisée randomisées de phase III en faveur d'un traitement adjuvant par anti-EGFR dans le CPNPC. L'objectif est d'améliorer la survie des patients opérés pour un cancer du poumon au stade localisé. Une étude randomisée de phase III ADAURA est actualisée et présentée en session orale l'Osimertinib à la dose de 80mg/j administré par voie orale en tant que TKI de 3ème génération, et a ainsi été testée en situation adjuvante en double aveugle vs placebo dans les CBNPC non épidermoïde stade IB-IIIA EGFR muté (ex19del/L858R) après résection complète et chimiothérapie adjuvante par sel de platine, et ce pour une durée allant jusqu'à 3 ans ; cette étude avait bien démontré un bénéfice en PFS avec réduction du risque de récidive de 83%.

En situation avancée dans le CBNPC, d'autres stratégies thérapeutiques sont évaluées. Des nouveaux résultats, des essais de phase 1 **CHRYSALIS** ont été présenté à l'ASCO 2022 évaluant l'amivantamab en monothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC muté EGFR ex20ins ayant progressé sous osimertinib administré à la dose de 1050mg <80 kg ou 1400≥ 80KG. Le taux de réponse globale était de 40 %, la médiane de durée de réponse de 11,1 mois, la médiane de survie sans progression de 8,3 mois et la médiane de survie globale étaient 22,8 mois avec un profil de tolérance acceptable.

Une étude de phase I/II, ouverte non randomisée NCT02716116, a précédemment mis en évidence chez 28 patients présentant un CBNPC avancé avec mutation EGFRex20ins, traités par **mobocertinib** par 160 mg/j après échec d'au moins une ligne thérapeutique, un taux de réponse objective de 43 %, une durée médiane de réponse de 13,9 mois, une médiane survie sans progression (SSP) de 7,3 mois et un profil de toxicité acceptable.

Sur la base de ces résultats, le mobocertinib a bénéficié d'une autorisation de la FDA et d'une autorisation d'accès compassionnel en France dans le traitement des CBNPC

avancés avec mutation EGFRex20ins après échec d'une chimiothérapie à base de platine. 2 nouvelles molécules ont été présenté à l'ASCO 2022 dans le cas d'une étude de phase avec expansion de dose.

L'étude **CLN-081-001** est une phase I/II a d'escalade de doses et d'expansion.

Les patients inclus dans cette étude avaient un CBNPC métastatique ou en rechute avec mutation de ex20ins ayant reçu une chimiothérapie à base de platine et un anti-EGFR ciblant ex20ins 73 patients inclus dans l'étude avec un taux de réponse de 38.4% avec un taux de réponse de 41% a la phase 2 avec une médiane de PFS de 12 mois.

Le **sunvozertinib** (DZD9008) en monothérapie chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique présentant des mutations de l'exon 20 de l'EGFR et ayant reçu un traitement antérieur par chimiothérapie à base de platine, 52 patients inclus dans cette étude avec un taux de réponse de 40% cette étude avait montré le même bénéfice par rapport à l'étude CLN 081

CHRYSALIS-2 est une étude d'expansion de dose multicohorte où la dose retenue pour l'amivantamab a été de 1 050 mg (1 400 mg si poids ≥ 80 kg) administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, associé au lazertinib à 240 mg.

162 patients ont été inclus. Avec un suivi médian de 10,0 mois, la médiane de survie sans progression était de 5,1 mois et la médiane de survie globale de 14,8 mois. Le taux de réponses objectives (TRO) a été de 33 % et la durée de réponse médiane a été de 9,6 mois

Une étude a été présentée en session orale. Il s'agit de l'étude **codeBreak** étude de phase III, qui a présenté l'analyse en survie sans progression du sotorasib a la dose de 960 mg/J en comparaison avec le docetaxel 75mg /m2 chez les patients atteint d'un CPNPC avec mutation KRAS G12C qui avait progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou immunothérapie. Cette étude avait bien démontré l'amélioration significative de la PFS après un suivi médian de 17.7 mois en faveur du sotorasib avec un taux de réponse significativement élevé avec le sotorasib , sans différence en survie globale.

L'étude de phase I/II **KRYSTAL-1** une étude non randomisée qui a été mené afin d'évaluer l'adagrasib en monothérapie a la dose de 600mg X2/J chez 116 patients atteints d'un CBNPC avec mutation KRAS G12C. Tous les patients avaient une maladie non ré sécable ou métastatique et avaient reçu un traitement préalable avec un inhibiteur de PD1/PD-L1 en association ou en séquentiel d'une chimiothérapie de 1re ligne. Les patients qui présentaient des métastases cérébrales stables ou traitées étaient éligibles pour l'étude le critère d'évaluation principal était la réponse objective La durée de suivi médiane était de 12,9 mois.

Le taux de réponse objective était de 42,9 % chez les 112 patients La durée médiane de la réponse était de 8,5 mois) La survie sans progression (SSP) médiane était de 6,5 mois

La survie globale (SG) médiane était de 12,6 mois avec une durée de suivi médiane de 15,6 mois. Le taux de réponse objective intracrânienne confirmée était de 33,3 % chez 33 patients présentant des métastases stables du SNC préalablement traitées.

L'actualité de l'année 2022 à l'ESMO concernant les thérapies ciblées dans les cancers du poumon non à petites cellules est surtout des confirmations des essais précédents :

* On commence par la mise à jour de l'essai ADAURA phase III qui a évalué le TKI EGFR de 3ème génération Osimertinib comme un traitement adjuvant pour les patients atteints d'un CNBPC avec un EGFR muté stade précoce, Les patients atteints d'une maladie de stade IB-IIIA, le DFS HR était 0.27 (IC à 95% 0.21, 0.34), le taux de survie médiane sans maladie à 3 ans était de 85% avec l'osimertinib contre 44% avec le placebo. Dans le bras osimertinib moins de patients ont présenté une récidive locale et régionale et à distance(SNC) par rapport au placebo . cette mise à jour a confirmé le bénéfice continu de la SSM de l'osimertinib chez les patients atteints d'un CPNPC EGFRm stade précoce.

* Ensuite, l'analyse finale de la survie globale de l'étude JIPANG phase III dans le CPNPC non épidermoide complètement réséqué a comparé pemetrexed/cisplatine versus vinorelbine/cisplatine sur 783 (389 en Pem/Cis et 394 en Vnr/Cis), l'âge médian était de 65/65 ans ; stade IIIA 52/52 % ; et mutation EGFR, 24/25 %. la survie sans récidive médiane mise à jour était de 43,4 mois dans Pem/Cis et de 37,5 mois dans Vnr/Cis avec un rapport de risque (HR) de 0,95 (IC à 95 %, 0,79 à 1,14, P = 0,249). Avec un suivi médian de 77,3 mois, le taux de SG à 3 et 5 ans était de 87,0 % et 75,0 % contre 84,1 % et 75,6 % avec un HR de 1,04 (IC à 95 %, 0,81 à 1,34, P=0,598). Dans l'analyse de sous-groupe de la SG, les RR chez les patients avec et sans mutations de l'EGFR étaient de 1,98 (IC à 95 %, 1,13 à 3,28) et de 0,86 (IC à 95 %, 0,64 à 1,14), respectivement (interaction, P = 0,011). Parmi un total de 441 récidives observées, des métastases cérébrales ont été signalées chez des patients présentant des mutations de l'EGFR (Pem/Cis ;20, Vnr/Cis ; 11).Cette analyse finale a montré que Pem/Cis avait une efficacité similaire à Vnr/Cis à la fois dans la survie sans récidive et la Survie globale pour cette population, La SG avec Pem/Cis ou Vnr/Cis adjuvante était l'une des plus longues observées dans cette population quel que soit le statut mutationnel de l'EGFR.

* la mise à jour de l'essai japonais NEJ009 randomisée de phase III a révélé une amélioration significative de la survie sans progression et la survie globale de l'association gefitinib plus chimiothérapie par rapport au gefitinib seul chez les patients atteints d'un CPNPC avancé portant des mutations EGFR ; 242 patients ont été répartis pour recevoir du gefitinib à 250 mg une fois par jour (n = 172) ou du gefitinib associé à du carboplatine/

pemetrexed (GCP) en cycles de 3 semaines pendant six cycles, suivis d'une maintenance simultanée de gefitinib et de pemetrexed. GCP a démontré une PFS2 significativement meilleure (risque relatif, 0,77 ; IC à 95 %, 0,62 à 0,97 ; P= 0,027) que le gefitinib. Cependant, la SG médiane mise à jour était de 38,5 mois (IC à 95 %, 31,1 à 47,1) et de 49,0 mois (IC à 95 %, 41,8 à 56,7) dans les groupes gefitinib et GCP, respectivement (risque relatif, 0,82 ; IC à 95 %, 0,64 à 1,06 ; P = 0,127). La SG dans les deux groupes était similaire pour l'ensemble de la population de patients. Aucun événement indésirable grave n'est survenu depuis le premier rapport. Cette analyse mise à jour a révélé que le régime GCP améliorait la survie sans progression et la survie sans progression 2 avec un profil de sécurité acceptable par rapport au gefitinib seul. Le GCP est plus efficace que le gefitinib en monothérapie en tant que traitement de première intention du NSCLC avec mutations de l' EGFR.

* l'essai mondial CodeBreaK 200 phase III a comparé le Sotorasib un inhibiteur oral et irréversible de KRAS G12C à dose de 960 mg/jour au Docetaxel 75mg/m² toutes les 3 semaine dans les CPNPC muté KRAS G12C qui ont progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine et un inhibiteur de point de contrôle. Le suivi médian de 17.7 mois a montré une amélioration significative de la survie sans progression avec le Sotorasib par rapport au docetaxel (RR : 0,66 [IC à 95 % : 0,51, 0,86], valeur P : 0,002). La SSP à un an était de 24,8 % pour le sotorasib contre 10,1 % pour le docétaxel, le taux de réponse objective était significativement amélioré pour le sotorasib par rapport au docétaxel (28,1 % [IC à 95 % : 21,5 à 35,4 %] contre 13,2 % [IC à 95 % : 8,6 à 19,2 %], respectivement ; P < 0,001), La survie globale n'était pas significativement différente entre les bras de traitement. Cette étude a démontré une PFS et un ORR supérieurs du Sotorasib par rapport au docétaxel avec un profil de sécurité plus favorable.

2. LES ÉTUDES D'IMMUNOTHÉRAPIE

Concernant l'immunothérapie dans les cancers bronchiques à l'ASCO et l'ESMO cette année, plusieurs études intéressantes ont été présentées :

Immunothérapie dans le NSCLC de stade IV

Outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy according to KRAS mutational status and PD-L1 expression in patients with advanced NSCLC: FDA pooled analysis.

L'efficacité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaires en cas de mutation dans le CBNPC semble généralement moins bonne, soit en raison d'une faible charge mutationnelle, soit de par un caractère peu immunogène de la mutation soit enfin par un caractère peu inflammatoire de ces tumeurs, amenant à un recrutement faible des cellules effectrices.

Néanmoins, pour KRAS les données sont plus hétérogènes, et le rôle de cette mutation dans l'efficacité des IO seules ou en association avec la chimiothérapie en première ligne, est mal connu. Les données disponibles sont issues de deux études rétrospectives avec de petits effectifs. Une analyse de plus grande ampleur semblait nécessaire.

Méthode :

Les auteurs (appartenant à la FDA) ont analysé et poolée les résultats de 12 essais randomisés contrôlés ayant utilisé une immunothérapie seule ou en association avec une chimiothérapie à base de platine chez des patients dont le statut mutationnel KRAS était documenté (muté KRAS, muté KRASG12C ou sauvage). Les analyses portaient sur les taux de réponses et la survie globale, sous IO seule, sous combinaison IO+CT et sous CT seule. Des analyses en sous-groupes étaient également réalisées selon le statut PDL1 (négatif, positif, fort >50% ou faible <50%).

Résultats :

Au total l'analyse porte sur 1430 patients dont le statut mutationnel KRAS était connu (61% wildtype, 39% mutés). La mutation d'intérêt KRAS G12C était quant à elle retrouvée chez 11% des patients ayant une mutation de KRAS (157/555). Il n'était pas noté de différence de caractéristiques des patients à la Baseline quel que soit leur statut mutationnel. On retrouve une prédominance d'hommes dans 60% des cas, caucasiens dans 89%, avec un statut PDL1 positif dans 60%, et une prédominance globale de fumeurs ou anciens fumeurs (67%). On retrouve des taux de réponse parfaitement similaires quel que soit le statut mutationnel et quel que soit le traitement utilisé (tableau 1). La survie globale n'est pas différente entre les patients mutés et sauvages, là encore quel que soit le traitement utilisé (tableau 2).

Tableau 1. Résultats : ORR selon statut le KRAS
Résults : ORR according to KRAS statut

Similar response rate between patients with KRASwt & KRASm NSCLC

QRR (95%CI)			
	KRAS wt N= 875	KRASm N= 555	KRAS G12C N= 157
ICI+Chemo	51% (46,57)	46% (39,53)	47% (33,60)
ICI alone	33% (27,40)	37% (29,46)	33% (20,49)
Chemo alone	32% (33,60)	33% (30,49)	44% (31,59)

Tableau 2. OS selon le statut KRAS
Results : Median OS according to KRAS status

Patients with KRASm NSCLC have similar OS to those with KRASwt NSCLC

Study Therapy	Median OS, mos (95 % CI)		
	KRASwt	KRASm	KRAS G12C
ICI+Chemo	18,7 (16.0, 25.2) N= 313	22,4 (18.2 NE) N= 219	20,8 (11.3, NE) N=58
	HR 1.12 (95% CI: 0.86, 1.46)		
ICI alone	16,4 (13.4, 19.7) N= 240	16,2 (11.1 NE) N= 135	11.8 (8.2, NE) N=45
	HR 1.01 (95% CI: 0.76, 1.34)		
Chemo alone	14,9 (12.2, 16.6) N= 322	27,1 (12.3, 18,9) N= 201	17,5 (10.7 , 21.1) N=54
	HR 1.02 (95% CI: 0.81, 1.29)		

Discussion et conclusion :

Les résultats sont issus d'une analyse rétrospective avec certaines limites (seuls 16% des patients étudiés au départ avaient un statut KRAS connu, parmi les KRAS sauvages pouvaient se glisser des EGFR+ et des ALK+, les Co-mutations éventuelles comme KEAP1 TP53 ou STK11 associées aux mutations de KRAS n'étaient pas connues). Néanmoins, les données semblent clairement démontrer que la mutation de KRAS ne constitue pas un facteur prédictif de moins bonne réponse à la combinaison IO+CT (ni aux autres schémas thérapeutiques). Les résultats sous ce traitement CT+IO sont similaires quel que soit le statut mutationnel.
Chez les patients mutés KRAS, c'est cette combinaison qui apporte les meilleurs résultats, supérieurs à la chimiothérapie seule ou à l'IO seule. Les effectifs de patients ayant la mutation G12C spécifiquement sont trop petits pour tirer des conclusions. Néanmoins, les auteurs soulignent que pour ces patients, les essais cliniques qui évaluent des TKI en première ligne thérapeutique devraient comprendre un bras comparateur associant CT+IO.

Etude IMreal ESMO 2022

Cette étude internationale a inclus 937 patients en situation d'échec de la chimiothérapie à base de sels de platine, pour les cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques, et quel que soit le statut PD-L1 et a évalué l'efficacité et la tolérance de l'atezolizumab chez cette population dans les conditions de vie réélle. 33 % des patients étaient porteurs de métastases osseuses, 22 % de métastases cérébrales ; 54 % des patients avaient un statut PD-L1 négatif. Les résultats montrent un taux de survie globale à 1 an de 48 %, avec une médiane à 11,2 mois ; la survie sans progression était de 4,1 mois. Le taux de réponse à l'atézolizumab était de 19,5 %. Le profil de tolérance était conforme à celui des immunothérapies en monothérapie, avec une majorité d'effets indésirables de grade 1 et 2.
Les analyses en sous-groupes sont intéréssantes et suggèrent une moindre efficacité en situation de métastases hépatiques, et de PD ≥ 2, avec des médianes de survie globale de 7,1 et 6,4 mois ; les médianes de survie globale étaient en revanche supérieures à 10 mois chez les patients avec métastases cérébrales, PD-L1 négatif, ou âgés.

Immunothérapie dans le NSCLC de stade III

Martin Reck et al. ASCO , 3-7 juin 2022

Two-year update from KEYNOTE-799: Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy (cCRT) for unresectable, locally advanced, stage III NSCLC.

Le standard de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade III est l'association chimio-radiothérapie concomitante, quand la situation clinique le permet, suivie d'un entretien par durvalumab pendant un an selon le protocole PACIFIC.
De nombreuses études sont actuellement en cours afin d'optimiser cette séquence, une des stratégies étant notamment le positionnement de l'immunothérapie dès la radio-chimiothérapie.

Méthodologie:

L'étude Keynote-799 était une étude non randomisée évaluant au sein de deux cohortes selon l'histologie, l'adjonction de pembrolizumab à la radio chimiothérapie. Les patients inclus devaient être porteurs d'un CBNPC de stade III non résécable et un PS compris entre 0 et 1.
Le schéma de l'étude est assez pragmatique puisque les patients recevaient d'abord un cycle de chimiothérapie selon l'histologie et le choix de l'investigateur : bras A : carboplatine, paclitaxel pembrolizumab pour les carcinomes épidermoïdes et non épidermoïdes et bras B carboplatine, pemetrexed pembrolizumab pour les non-épidermoïdes seulement. La radiothérapie était faite au moment des 2èmes et 3ème cycle, suivi d'un traitement d'entretien par 1 an de pembrolizumab.
Les critères de jugement principaux étaient le taux de réponse objective selon un comité de relecture indépendant et le taux de pneumopathie de grade 3 à 5. Les données présentées ici sont celles du suivi à 2 ans.

Résultats:

Au total, 110 patients ont été inclus dans chaque bras avec pour mémoire un âge médian de 65 ans, une proportion plus importante d'hommes, 95% de fumeurs actifs ou sevrés.
Le PD-L1 était positif chez près de 60% des patients du bras A et 40% du bras B avec un quart de statut inconnu dans le bras A et un tiers dans le bras B.

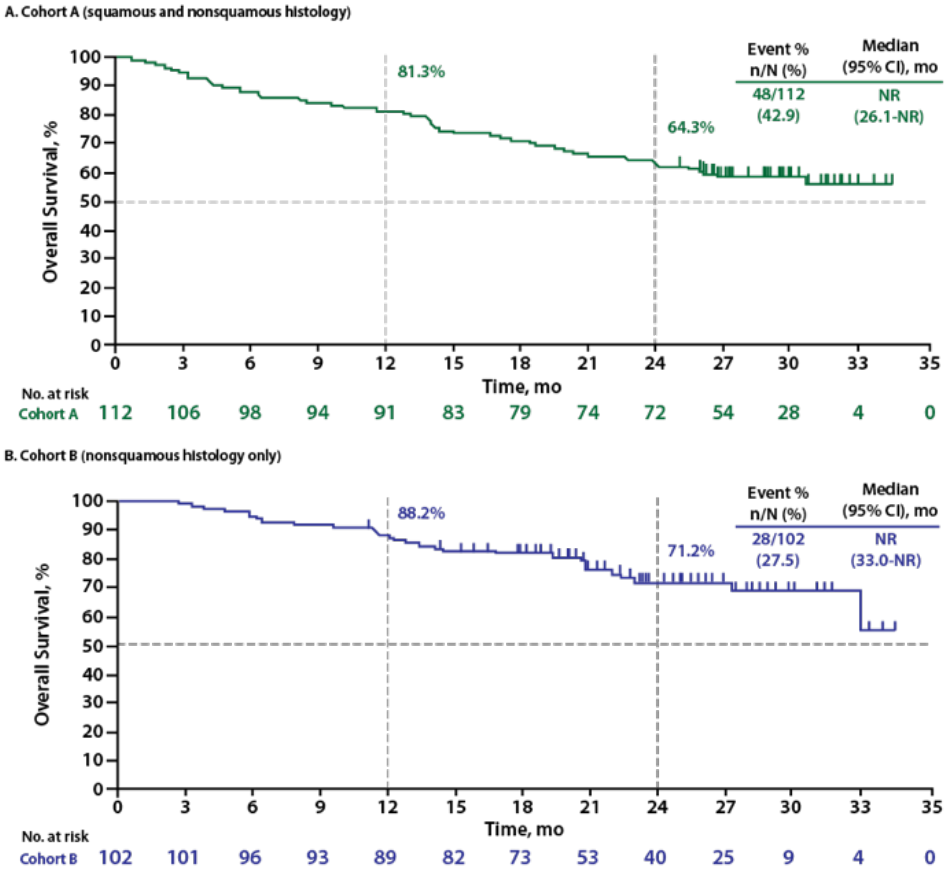
Ainsi, le taux de réponse objective dans le bras A était de 71,4% et de 75,5% dans le bras B. La médiane de survie sans progression était de 30,6 mois et non atteinte dans les cohortes A et B respectivement. Les médianes de survie globales étaient non atteintes avec un taux de survie à 2 ans de 64,3% et 71,2%. Le taux de pneumopathie grade 3-4 était de 8% et 6,9% et de garde 5 de 3,6% et 1%.

Discussion et mise en perspective:

Les données d'efficacité sont encourageantes avec pour mémoire dans l'essai PACIFIC une survie globale non atteinte à 2 ans et un taux de survie à deux ans de 66,3% dans le bras durvalumab. La médiane de survie sans progression de 16,8 mois, mais à compter de la randomisation.
En termes de tolérance, le taux de pneumopathie ≥ 3 est non négligeable avec au total tout de même 5 décès toutes cohortes confondues. Ce schéma sert d'ores et déjà de base à de nouvelles études cliniques associant entre autres des inhibiteurs de PARP et anti-TIGIT.

Figure 1. Survie globale dans les cohortes A et B

Figure 4. Overall survival



Immunothérapie dans le cancer bronchique à petites cellules.

A l'ASCO 2022, ont été présentés les résultats d'une étude intéressante quoique négative

SKYSCRAPER-02; encore une déception pour le carcinome pulmonaire à petite cellules avancé.

SKYSCRAPER-02: Primary results of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of atezolizumab + carboplatin + etoposide with or without Tiragolumab in patients with untreated extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC)

Charles M. Rudin et al.
Société Américaine d'Oncologie Clinique 2022, 3-7 juin 2022

Rationnel

L'atezolizumab est la première immunothérapie approuvée pour le traitement du carcinome pulmonaire à petite cellules avancé en association avec le duo-classique étoposide-carboplatine. Ce bénéfice significatif en survie n'est observé que chez environ 10 à 15% des patients dits répondeurs.

TIGIT est un nouveau point de contrôle immunitaire inhibiteur présent sur les cellules T activées et les cellules NK, et fréquemment coexprimés avec PD-L1 . Il est responsable d'une immunosuppression via son ligand PVR sur les cellules présentatrices d'antigènes. Le Tiragolumab est un anticorps anti-TIGIT qui pourrait agir de façon synergique avec les autres immunothérapies via son action sur les cellules T effectrices et NK, et de cette façon amplifier d'avantage la réponse les résultats cliniques des inhibiteurs de PD-L1/ PD1.

Méthodologie

SKYSCRAPER-02 est un essai de phase III qui évalue la possibilité d'amélioration des avantages en survie d'immunothérapie-chimiothérapie par Atezolizumab-étoposide-platine en l'associant au Tiragolumab chez les patients atteints de carcinomes à petites cellules pulmonaire avancés. Les patients porteurs de métastases cérébrales asymptomatiques (traités ou pas) pouvaient être inclus. La stratification des patients étaient faite selon le PS, la présence de métastases cérébrales, et le taux des LDH. Les critères de jugement principaux étaient la survie globale et la survie sans progression chez les patients sans métastases cérébrales.

Résultats

Un total de 490 patients étaient randomisés en 1:1 entre deux groupes recevant une combinaison de traitement par étoposide-cisplatine-atezolizumab associé au Tiragolumab (n= 243) ou placebo (n= 247). Au 6 février 2022, après une médiane du suivi de 13,9 mois ; aucun bénéfice supplémentaire n'a été observé pour l'ajout du Tiragolumab au standard. La survie sans progression était de 5,4 et 5,6 mois dans les bras Tiragolumab et placebo respectivement (HR : 1,11 ; IC95% 0,89-1,38 ; p=0,35), survie globale de 13,6 mois dans les deux groupes (HR : 1,04 IC95% : 0,79-1,36 ; p=0,79). Les taux de réponses étaient également comparables. Aucun groupe ne semble tirer bénéficie de l'adjonction du Tiragolumab et particulièrement le sous-groupe de métastases cérébrales.

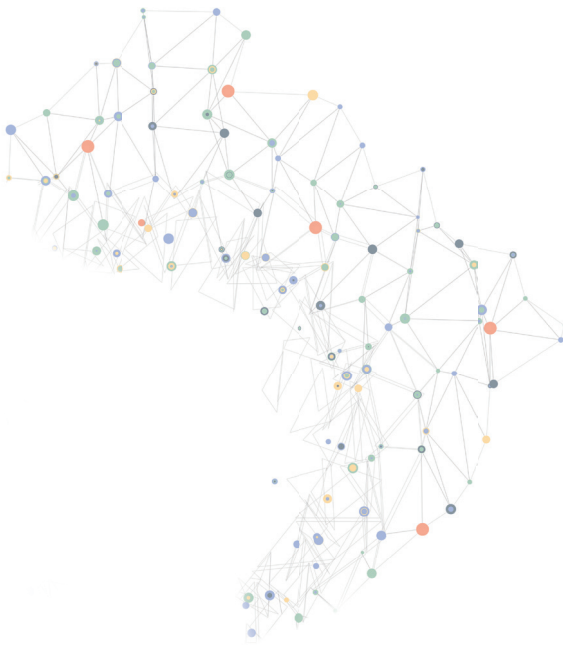
En termes de tolérance, la proportion de toxicités de grade 3 reliés au traitement était

de 53,6% et 48% dans le groupe Tiragolumab et placebo respectivement. Des toxicités conduisant à un arrêt du traitement sont survenus chez 5,0 % et 5,3 % des patients respectivement.

Conclusion :

L'adjonction de Tiragolumab à la combinaison d'anti-PD-L1 et la chimiothérapie n'a pas procuré d'avantages significatifs chez les patients atteints de carcinomes à petites cellules pulmonaire avancés. L'identification de biomarqueurs permettant de stratifier les sous-groupes de cancers pulmonaires à petites cellules avancé semble prendre beaucoup d'ampleur afin de permettre de mener des essais personnalisés.

L'étude se poursuivra jusqu'à l'analyse finale prévue de la SG.





CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

DR M. ELKABOUS,
DR S. KHARMOUM,
DR A. MOKHLIS,
DR M. LAYACHI,
DR K. BELLAHAMOU

BMO | Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 3, N° 12, Octobre 2022

6ème Edition
Version Octobre 2022

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Par : M. ELKABOUS, S. KHARMOUM, A. MOKHLIS, M. LAYACHI, K. BELLAHAMOU

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS :

L'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie de première ligne dans le cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique : Analyse des sous-groupes de l'étude Keynote 826

First Author: Krishnansu S. Tewari,
Session Type : Oral Abstract Session
Abstract : 5506

L'étude KEYNOTE 826 [1] est un essai phase III précédemment publié qui évalue le bénéfice de l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie standard par platine-paclitaxel ± bévacizumab en première ligne dans le cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique.
Les données de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) avaient déjà été présentées à l'ESMO 2021, l'étude est positive sur ces 2 critères de jugement principaux chez les patientes PDL1 CPS>1, en ITT et CPS>10 et le pembrolizumab a eu la FDA et plus récemment l'AMM dans cette indication chez les patientes PDL1 CPS>1 qui représentaient 90% des patientes incluses dans l'essai.

Pour préciser l'amplitude du bénéfice dans les différents sous-groupes de patientes, les investigateurs ont communiqué ces résultats très rassurants avec un bénéfice significatif dans tous les sous-groupes : quel que soit le type histologique (SSP HR = 0,66 et 0,63 dans les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes respectivement), le traitement ou pas par bévacizumab administré chez 63% des patientes (SSP HR = 0,61 et 0,74 respectivement) et l'irradiation préalable ou pas (SSP HR = 0,62 et 0,69 respectivement).

Par contre, une petite différence est observée en fonction du sel de platine utilisé : lorsque les patientes sont traitées par cisplatine, le HR est de 0,47 (0,28-0,77), alors que lorsqu'elles sont traitées par carboplatine (72%), le HR est de 0,69 (0,55-0,86).

Ces résultats confirment la place de pembrolizumab en association avec la chimiothérapie comme standard de traitement en première ligne dans le cancer de col de l'utérus CPS>1.

1- Krishnansu S. Tewari ; 5506 ; ASCO 2022

Innocuité et efficacité du Tisotumab vedotin en association au pembrolizumab, un nouvel espoir pour le cancer du col utérin récidivant ou métastatique :

Le cancer du col métastatique ou en rechute affecte principalement la femme jeune et reste de mauvais pronostic et représente un besoin clinique non satisfait depuis des décennies.

L'immunothérapie par pembrolizumab associée à la chimiothérapie a apporté un bénéfice en survie sans progression et en survie globale. Le Tisotumab-vedotin en monothérapie a déjà reçu l'approbation accélérée de la FDA pour les cancers du col utérins récidivants ou métastatiques précédemment traités par chimiothérapie en vue du taux de réponse tumorale significativement élevé et la durée de réponse prolongée (DOR) rapportées dans l'étude GOG-3023/ENGOT-cx6/innovaTV 204 (1). Des données récentes de l'escalade et l'expansion de la dose de Tisotumab vedotin suggèrent une amélioration potentielle et une activité antitumorale avec un profil de tolérance favorable pour l'association du TV avec pembrolizumab, carboplatine et bevacizumab (2 ,3)

L'anticorps monoclonal constituant le TV se fixe sur le facteur tissulaire qui est fortement exprimé sur les cellules tumorales cervicales. Une fois incorporé, le vedotin, une antitubuline de type monomethyl auristatine E, induit une apoptose tumorale. Des études in vitro suggèrent une synergie entre le TV et le pembrolizumab.

Lors du congrès de l'ASCO 2022 les résultats provisoires d'innocuité et d'efficacité d'une troisième cohorte d'expansion de dose ont été rapportés, évaluant en première ligne TV + pembrolizumab chez des patientes avec cancer du col utérin récidivant ou métastatique naïves de traitement systémique de première ligne, une radio chimiothérapie concomitante a été autorisée.

Les patientes ont reçues le Tisotumab-vedotin à la dose de 2,0 mg/kg en association au pembrolizumab à la dose de 200 mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective confirmée (ORR) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST ; les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de réponse objective (DOR), la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) et la sécurité.

Résultats :

33 patientes ont reçu une première ligne à base de TV + pembrolizumab, 6 cycles en moyenne. À la date de clôture des données (1er juillet 2021), la durée médiane d'exposition à TV + pembrolizumab était de 5,1 mois (plage1-17) et le suivi médian était de 12,2 mois (extrêmes 1-17).

Le taux de réponses objectives confirmées parmi les 32 patients évaluables était de 41 % (IC à 95 % 24-59), avec 3 (9 %) réponses complètes et 10 (31 %) réponses partielles, la médian du délai de réponse était de 1,4 mois (intervalle de 1,2 à 2,8 mois). La médiane de la SSP était de 5,3 mois (IC à 95 % 4,0-12,2) ; la SG médiane n'a pas été atteinte. Les principaux effets secondaires apparus sous traitement étaient : l'alopécie (61 %), la diarrhée (55 %), l'épistaxis (49 %), conjonctivite (46 %) et nausées (46 %). Des effets secondaires de grade ≥3 sont survenus chez 67 % des patients, les plus fréquent était l'anémie (12 %) ; l'asthénie (9%); l'hypokaliémie (9 %) ; et l'augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution du nombre de globules blancs, dyspnée et lésions rénales aiguës (6 % chacun). Trois effets secondaires de grade 5 ont été signalés, dont un, la coagulation intravasculaire disséminée, a été considéré comme lié au traitement. Les EI spécifiques lié au Tisotumab-vedotin de grade 1-2/grade ≥3, comprenaient la neuropathie oculaire (58 %/9 %), la neuropathie périphérique (45 %/3 %) et l'hémorragie (61 %/6 %).

La mise à jour des résultats après un suivi plus prolongé de la 2 /3 ligne avec Tisotumab-vedotin et pembrolizumab et de la première ligne avec TV et carboplatine, démontre un maintien de l'activité antitumorale et du contrôle de la maladie.

Le Tisotumab-vedotin en association au carboplatine ou pembrolizumab en première ligne pour les patientes avec cancer du col utérin récidivant et métastatique a démontré une activité anti tumorale durable et encourageante avec un profil de toxicité acceptable et facilement gérable, Cet essai est en cours et les analyses finales seront communiquées ultérieurement. Informations sur l'essai clinique : NCT03786081.

Référence :

1) Coleman et al., Lancet Onc. 2021.
2) Monk et al, IGCS 2021
3) Vergote et al, ESMO 2021.

EMPOWER : Une nouvelle association efficace au-delà de la première ligne.

Après un ASCO ou le cancer du col a été mis en avant avec les associations CMT+PEMBR+/- BEVA et TV+PEMBRO, l'ESMO a plutôt était timide en ce qui concerne cette localisation, avec cette étude phase III [1], incluant des patientes ayant un cancer du col utérin en rechute ou métastatiques, avec une résistance à une première ligne de chimiothérapie à base de sel de platine, randomisé entre Cemiplimib 350mg chaque 3semaines et une chimiothérapie au choix de l'investigateur, pendant un maximum de 24 mois avec possibilité de retraitement.

Le CEMIPILAB [2], Ac Monoclonal, anti-PD-1, faisant partie de la famille de l'immunothérapie, ayant eu la FDA en 2018 dans les carcinomes épidermoïdes cutanés métastatiques.

L'objectif principal de cette étude était la SG, et les objectifs secondaires : La survie sans progression, le taux et la durée de réponse et les données de tolérance. Une analyse exploratoire aura pour but de déterminer d'éventuels biomarqueurs.
Plusieurs critères de stratification étaient posés, les plus important sont : type histologique, les lignes de CMT antérieures, l'exposition au BEVACIZUMAB et l'Expression de PDL-1 (un seul de 1% à été posé).

Cette étude a été positive en son objectif principal : Les courbes de SG se séparent à partir du 6ème mois, avec une différence statistiquement significative (11,7m vs 8.5m ; HR= 0.656 [0.545 – 0.790] ; p< .00001). Le bénéfice était maintenu quel que soit le statut PDL-1 et dans tous les sous-types histologique (bénéfice plus marqué dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes : HR=0,545 et HR=0.69 respectivement).

1-A.Oaknin, ESMO 2022
2- Lee A, Duggan and al. Drugs. 80 (8): 813–819

CANCER DE L'OVAIRE :

Les INHIBITEURS de PARP : Ciblage efficace … Nouvel espoir !

Les inhibiteurs de PARP représentent une avancée thérapeutique majeur dans le traitement des cancers de l'ovaire, que ce soit en 1ere ligne de traitement ou en cas de rechute, et ceci chez les patientes avec statut HRD (BRCA et non-BRCA). Plusieurs molécules sont prometteuses : OLAPARIB, RUCAPARIB, NIRAPARIB et VELIPARIB.

L'ASCO a été Témoin des résultats de 3 études : PRIME et ATHENA-MONO pour les cancers de l'ovaire en première ligne ainsi que l'étude ORZOZA en cas de rechute.
L'ESMO quant à lui, a connu la présentation des résultats des études : SOLO-1, PAOLA-1, PRIMA et ATHENA pour les patientes naïves de traitement et ARIEL-4 chez les patientes en rechute.

En FRONTLINE :

ATHENA–MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): Un essai phase 3 randomisé en double aveugle évaluant le rucaparib monothérapie versus placebo en maintenance après réponse à une chimiothérapie de 1ère ligne à base de platine dans le cancer de l'ovaire stade III-IV.

First Author: Bradley J. Monk,
Session Type : Oral Abstract Session
Abstract : LBA5500

Le rôle des inhibiteurs de PARP a été évalué en maintenance après réponse à une chimiothérapie à base de platine en 1ère ligne. Un bénéfice en termes de survie sans progression (SSP) a été retrouvé avec l'olaparib + bévacizumab vs bévacizumab seul chez les HRD+ dans l'étude PAOLA-1 (1), les mêmes résultats ont été retrouvés avec le niraparib dans l'étude PRIMA, incluant une population de plus mauvais pronostic, et ceci quel que soit le statut HRD ou BRCA (2), sans oublier les résultats positifs de l'olaparib seul dans SOLO1 chez des patientes mutées BRCA (3). Ces molécules sont actuellement approuvées dans ces situations respectives.

Le Rucaparib en monothérapie est comparé au placebo dans cette l'étude ATHENA-MONO menée en parallèle avec une autre étude ATHENA-COMBO comparant le rucaparib + nivolumab en maintenance au rucaparib + placebo. Seuls les résultats d'ATHENA-MONO

étaient présentés. 538 patientes incluses ont été randomisées 4 :1 et stratifiées selon le statut de la réparation par recombinaison homologue (HR) évalué par le test FoundationOne® (basé sur le statut BRCA et LOH uniquement), la persistance ou non d'une maladie résiduelle après chimiothérapie et le timing de la chirurgie (première ou intervallaire).

Le critère de jugement principal était la SSP analysée de manière hiérarchique, d'abord dans la population avec un déficit de la réparation par recombinaison homologue (HRD), puis dans la population en intention de traiter (ITT). Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (RO).

Environ 30% des patientes étaient de stade IV, 20 % présentaient une mutation BRCA, 20 % étaient BRCAwt/HRD+ et 45 %, HRD– (test non concluant dans 12 % des cas). Environ 30% des patientes avaient une maladie résiduelle après la chimiothérapie et la moitié des
patientes a bénéficié d'une chirurgie première. Seulement 10% des patientes ont reçu du bévacizumab autorisé en association avec la chimiothérapie et pas en maintenance.

Les résultats de l'étude sont positifs, avec un bénéfice significatif en SSP en faveur du bras rucaparib dans la population HRD+ (28,7 contre 11,3 mois, HR = 0,47 ; IC95 : 0,31-0,72) et en intention de traiter (20,2 contre 9,2 mois, HR = 0,52 ; IC95 : 0,40-0,68). Une analyse exploratoire dans le sous-groupe HRD– retrouve également un bénéfice statistiquement significatif mais cliniquement modeste (environ 3 mois) comparable à celui retrouvé dans l'étude PRIMA. Le profil de toxicité, dominé par la toxicité hématologique, rejoint celui des autres inhibiteurs de PARP. Toutefois, il convient de surveiller plus attentivement le bilan hépatique.
Cette étude confirme la place des inhibiteurs de PARP en 1ère ligne chez les patientes HRD + et permet d'offrir une option supplémentaire à nos patientes en attendant l'approbation.

L'indication de rucaparib chez les HRD- et sa place par rapport à l'association olaparib + bévacizumab sont des questions qui restent en suspens.
Au cours de l'ESMO, a été présenté l'actualisation des résultats de cette étude concernant
les sous-groupes en fonction du type de chirurgie, et le bénéfice a été maintenu que la chirurgie soit R0 ou non-R0 (HR=0,52 [0,3-0,92] et HR=0,29 [0,15-065] respectivement).

Références :

1. *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*

2. *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*

3. *Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505. doi :10.1056/NEJMoa1810858*

Le type de réponse à la chimiothérapie de première ligne influence t – il l'efficacité du Niraparib en maintenance ? les résultats d'analyse de sous-groupes de l'étude PRIME de phase 3

Rutie Yin, et coll
Session type : Poster Discussion Session
Abstract : 5551

L'étude PRIME[1] (NCT03709316) se présente comme étant la version asiatique de la fameuse étude internationale PRIMA[2]. Ces deux études ont conduit à retenir l'indication d'un autre anti-PARP, le niraparib, en monothérapie, en guise de traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou primitif péritonéal, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Dans cette étude de phase 3 chinoise, randomisé, en double aveugle, le niraparib, a significativement réduit le risque de progression de la maladie ou de décès versus placebo (PBO) (Hazard ratio [HR], 0,45 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,34–0,60). Ce bénéfice est présent quel que soit le statut des biomarqueurs (statut HRD), et le profil d'innocuité est tolérable.

Comme la réponse à la chimiothérapie est considérée comme étant un facteur pronostique dans le cancer de l'ovaire CO, cette analyse de sous-groupe de l'étude PRIME vise à mieux comprendre l'effet du traitement au niraparib chez les patientes en fonction de la réponse à la chimiothérapie de première intention à base de platine.

Les patientes ont été randomisées (2:1) pour recevoir du niraparib ou du placebo, dont les doses initiales ont été individualisées en fonction du poids corporel et des plaquettes de base nombre, avec stratification selon le statut des mutations germinales BRCA (oui ou non), le statut de recombinaison homologue de la tumeur (déficient ou compétent), la réception d'une chimiothérapie néo adjuvante (oui ou non) et la réponse clinique à 1L de chimiothérapie (RC ou RP). Cette analyse exploratoire prédéfinie rapporte la survie sans progression (SSP) selon la réponse clinique à 1L de chimiothérapie.

Sur les 384 patientes randomisées, 315 (82,0 %) et 69 (18,0 %) ont eu, respectivement, une RC (212 niraparib, 103 PBO) ou une RP (43 niraparib, 26 PBO) à la première ligne de chimiothérapie. Le suivi médian global de la SSP était de 27,5 mois. Le niraparib a significativement prolongé la SSP par rapport au placebo : la SSP médiane était de 29,4 mois pour le niraparib versus 8,3 mois pour PBO dans le groupe RC (HR=0,45 ; IC 95%, 0,32–0,61 ; P<0,001) et était de 19,3 mois pour niraparib versus 8,3 mois pour PBO dans le groupe RC (HR=0,45 ; IC 95%, 0,23–0,86 ; P=0,014).

Ces résultats confirment la place du niraparib par rapport au PBO, quel que soit la réponse à la chimiothérapie et le statut des biomarqueurs. De plus, les patientes qui ont obtenu une RC semblaient avoir une plus grande SSP avec le niraparib que celles qui bénéficient d'une RP.

Au passage, l'actualisation de l'étude PRIMA à l'ESMO 2022 était une confirmation des résultats déjà présentés, à savoir un bénéfice chez les HDR, mais aussi chez les non HDR (avec une dimension plus importante dans le premier groupe).

1-Ning Lee et al ; Gynecologic Oncologic, August 2022, Pages S50-S51
2- Gonzalez-Martin et al ; 530P, ESMO 2022-09-20

PAOLA-1 : Olaparib-Bevacizumab en maintenance dans les cancers de l'ovaire en première ligne

Cette étude [1] a inclus des patientes ayant un cancer de l'ovaire stade III ou IV, ayant bénéficié d'une chimiothérapie par association TAXANES-Sels de platines, avec au moins 3 cures de BEVACIZUMAB et une chirurgie (primaire ou d'intervalle).
La stratification était faite en fonction de l'âge, stade FIGO, Statut HRD, le type de chirurgie et la réponse à la chirurgie, et les patientes étaient randomisées entre OLAPARIB (200mgx2/j pdt 2ans) + BEVACIZUMAB et Placebo + BEVACIZUMAB.
Le bénéfice en survie sans maladie a été prononcé chez la population HRD (mSSM 46,8m

vs 17,6 ; HR=0,41 [0,32-0.54]) avec un bénéfice en SG (mSG 75,2m vs 57,3m ; HR=0,62 [0,45- 0,85]). Par contre, le bénéfice en SG n'a pas été retrouvé chez la population générale, chez les HDR non-BRCA ni chez les non-HRD.

1-Ray-Coquard et al ; LBA29, ESMO 2022

SOLO-1 : Olaparib Solo en maintenance

Toujours avec l'OLAPARIB, avec cette étude SOLO-1 [1], cette fois chez les patientes ayant un cancer séreux de haut grade ou endométrioïde de l'ovaire, tubaire ou primitif péritonéale, ayant un BRCAm, de stade III ou IV, ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction avec une réponse complète ou partielle après une chimiothérapie par sels de platine. Les patientes étaient randomisées entre Olaparib et Placebo pendant 2ans de traitement. L'objectif principal de l'étude était la SSP, et les objectifs secondaires étaient principalement La SG, l'intervalle sans traitement et les données de tolérance.
Les premiers résultats de SSP présentés en 2018 ont mis en évidence un bénéfice de 70% ; l'actualisation en 2020 était dans le même sens (Bénéfice éstimé à 67%).
Au cours de l'ESMO 2022, a été présenté les données de survie globale : mSG NA vs 75.2m (HR=0.55 ; [0,40-0,76] ; p=0 .0004).

Malgré ce résultat impressionnant en SG, la différence reste statistiquement non significative, vu que le seuil de significativité posé initialement était un $\alpha < 0.0001$.
Les résultats d'intervalle sans traitement était amélioré par la maintenance (HR=0,37 [0,28- 0,48]).

1-DiSilvestro et al ; 5170, ESMO 2022

La RECHUTE :

ORZOZA : Olaparib chez les patientes en rechute

L'Olaparib en maintenance chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire gBRCAm en rechute sensible aux sels de platine a montré un bénéfice en survie globale, avec une toxicité non négligeable, en particulier la toxicité hématologique, avec un taux de Leucemie Myeloide Aigue / Syndrome Myélodysplasique de l'ordre de 8% [1].

ORZOZA inclus 181 patientes et a évalué l'efficacité de l'OLAPARIB dans cette même situation, mais cette fois en incluant toute les mutation BRCA (Germinale et Somatique)

ainsi que les mutations HRR non BRCA. Les résultats de tolérance étaient également présentés au cours de cet ASCO.

En matière d'efficacité : la survie globale dans le bras HRR non-BRCA était de 44,9m vs 46,8m dans le bras ; et chez les patientes BRCA était de 47,4m en cas de mutation germinale vs 43,2m en cas de mutation somatique.

Le profil de tolérance était marqué par un taux de LMA/SMD de 3,4%, sans données de comparaison de toxicité entre les différents groups (notamment gBRCA vs sBRCA) ;
Les auteurs ont conclu à l'efficacité de l'Olaparib chez tous les sous-groupes des HRR (que ce soit BRCA ou non-BRCA), avec une tolérance comparable à celle retrouvé précédemment dans les études de maintenance par OLAPARIB.

1- J Clin Oncol ; 2020 Apr 10;38(11):1164-1174.

ARIEL-4 : Le RUCAPARIB au-delà de la deuxième ligne

Cette étude de phase III [1], incluant des patientes avec des tumeurs avec mutation BRCA (germinale ou somatique) d'origine épithéliales de haut grade de l'ovaire, tubaire ou primaire du péritoine, ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie (1L à base de sels de platine), non exposées à un inhibiteur de PARP ni Paclitaxel.
Les patientes étaient randomisées entre recevoir du Rucaparib (600mgx2/j) ou du Paclitaxel (pour les rechutes au cours des 12 mois) ou une chimiothérapie à base de sels de platine (pour les rechutes au-delà de 12 mois). Un « cross-over » après progression pour le bras chimiothérapie était permis) : Au total, 90% dans le bras standard ont reçu le Rucaparib.

Cette étude a été négative en SG (HR=1,3 [0,999-1,725]), avec un effet délétère du Rucaparib chez les sensibles aux sels de platine. Cet effet délétère disparaît en supprimant les cross-over.
L'hypothèse de mutations de réversion a été soulevé par les investigateurs.

1- Oza et al ; 5180, ESMO 2022

Autres traitements systémiques :

On sait enfin quelles sont les patientes atteintes de cancer de l'ovaire qui bénéficient le plus du bevacizumab... **(GOG-0218 validation study)**

En première ligne thérapeutique, le bévacizumab a son AMM chez les patientes atteintes à cancer de l'ovaire de stade III-IV depuis les résultats de deux grands essais cliniques de phase III, ICON-7 et GOG-0218 (1) (2). Dans ces deux essais cliniques, l'addition de bévacizumab avec la chimiothérapie de première ligne thérapeutique par carboplatine paclitaxel suivie d'un traitement de maintenance par bévacizumab avait été associée à une augmentation significative de la survie sans progression. En revanche, des discordances existaient quant au bénéfice en survie globale.

En effet, l'essai clinique ICON-7 suggérait un bénéfice chez les patientes présentant un cancer à haut-risque, défini comme un cancer de stade IV, ou un cancer de stade III opéré avec chirurgie sous-optimale (1), alors que l'essai clinique GOG-0218 n'avait retrouvé un bénéfice en survie globale que chez les patientes présentant une maladie de stade IV (2).

Du coup, de nombreuses études avaient recherché en vain des biomarqueurs d'efficacité du bévacizumab afin de mieux sélectionner les patientes. Dans la mesure, où l'essai clinique AURELIA avait démontré un bénéfice à l'ajout du bévacizumab chez des patientes en rechute platine-résistante (3), il était logique de regarder l'impact de la chimiosensibilité estimée par le paramètre KELIM (constante modélisée K d'élimination du CA125) sur l'efficacité du bévacizumab.
Dans une analyse exploratoire de ICON-7, il avait été démontré que parmi les patientes présentant une maladie à haut-risque, seules celles présentant une faible chimiosensibilité (score KELIM défavorable) avaient présenté un bénéfice en survie globale (4). L'objectif était d'évaluer la valeur prédictive de KELIM dans l'essai clinique de phase III GOG-0218, comme une étude de validation externe.

Il s'agit d'une analyse rétrospective de l'essai clinique GOG-0218 me. Le paramètre KELIM a été estimé chez les patientes incluses dans cet essai clinique avec le même modèle que celui implémenté en ligne sur https:// www.biomarker kinetics.org/CA 125.Le paramètre KELIM a été évaluable chez 1662 patientes sur les 1873 incluses. La valeur pronostique sur la survie sans progression et la survie globale a été retrouvée en analyses uni- et multi-variée, avec la même amplitude que celle retrouvée dans les autres études antérieures de KELIM (Survie globale : HR = 0.55, IC 95% 0.48-0.62, en analyse multivariée).

S'agissant de la valeur prédictive, parmi les patientes présentant une maladie à haut-risque, seules celles présentant une faible chimiosensibilité (score KELIM défavorable) avaient eu un bénéfice en survie globale (médiane à 35,1 versus 29,1 mois, HR = 0,79, IC 95 % 0,65 – 0,97).
Pas de bénéfice en survie globale pour les patientes présentant un score KELIM favorable.
Parmi les patientes présentant une maladie à bas-risque (stade III complètement réé-

qué), un effet potentiellement délétère du bévacizumab a été identifié sur la survie globale (médiane à 51,3 mois versus 68,6 mois, HR = 1,18, IC 95 % 0,83 – 1,69). Cette analyse réconcilie les courbes de survie des deux grands essais cliniques de phase III ayant évalué la place du bévacizumab dans les cancers de l'ovaire en première ligne.

Le bévacizumab devrait donc être réservé aux patients présentant une maladie peu chimiosensible, afin d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie, de préférence chez les patientes présentant une maladie à haut-risque avec score KELIM défavorable.
En revanche, à ce stade en l'absence de donnée complémentaire, il devrait être évité chez les patientes présentant une maladie à bas-risque avec score KELIM favorable.

Références :

1. *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*
2. *Tewari et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol 37:2317-2328*
3. *Pujade-Lauraine et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinumresis tant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014, 32:1302-1308*
4. *Colomban et al. Bevacizumab for Newly Diagnosed Ovarian Cancers: Best Candidates Among High-Risk Disease Patients (ICON-7). JNCI CS 2019*

La chirurgie des rechutes :

La chirurgie de cytoréduction a-t-elle une place au-delà de la 2ème ligne thérapeutique dans les cancers de l'ovaire ? (A subanalysis of the DESKTOP III trial) :

La place de la chirurgie de cytoréduction secondaire dans les cancers de l'ovaire en rechute platine-sensible fait encore l'objet de nombreuses discussions. En effet, l'essai clinique GOG- 0213 avait porté la confusion en démontrant l'absence de bénéfice en survie globale, malgré un bénéfice en survie sans progression (1).

En revanche, l'essai clinique DESKTOP III/ENGOT-ov20 comparant une stratégie basée sur chirurgie de cytoréduction suivie de chimiothérapie versus chimiothérapie seule chez des patientes en rechute platine-sensible, respectant les critères favorables de l'AGO, avait démontré un bénéfice en survie globale dans le bras chirurgie, d'autant plus important que la chirurgie avait été complète : 53.7 contre 46.2 mois (hasard ratio = 0.76 ; intervalle

de confiance à 95% égal 0.59 – 0.97) (2).
une analyse complémentaire de la survie globale des patientes randomisées dans le bras chimiothérapie seule au moment de la première rechute, et ayant été opérées lors d'une rechute ultérieure a été présentée cette année à l'ASCO en session posters.
DESKTOP III est un essai clinique de phase III dans lequel 407 patientes présentant une rechute platine-sensible, respectant les critères AGO (ECOG PS = 0; ascite de moins de 500 ml, et chirurgie complète à la chirurgie initiale) avaient été randomisées entre chirurgie de cytoréduction secondaire suivie d'une chimiothérapie à base de platine, ou chimiothérapie à base de platine seule.

La survie sans progression médiane des 201 patientes du bras contrôle de l'essai clinique était de 14 mois. 32 patientes (19 %) ont bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction au moment de la rechute ultérieure, en cas de rechute platine-sensible. 22% d'entre elles avaient antérieurement reçu du bevacizumab, et 3% un inhibiteur de PARP à la 1ère rechute.
Une résection chirurgicale complète a pu être obtenue chez 60 % des patientes, alors que 16 % avaient des lésions résiduelles.

La survie globale médiane après chirurgie ultérieure était de 54 mois.
Les auteurs concluent que la chirurgie de cytoréduction au moment de la rechute ultérieure est faisable. Chez des patientes respectant les critères AGO, la chirurgie au-delà de la 1ère rechute apparaît donc comme une option thérapeutique possible à condition d'être suivie dans un centre expert.

Il s'agit d'une étude sur un nombre très limité de patientes. Difficile de tirer des conclusions claires de cette étude, mais le concept est intéressant, car un grand nombre de nos patientes est traité au-delà de la 2ème ligne sans preuve évidente de l'utilité de cette approche.

Références :

1. Coleman et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2019; 381:1929-39.
2. Harter et al . Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med 2021; 385:2123-2131

La TRABECTIDINE en cas de rechute des cancers de l'ovaire est un « MITO23 »

En cas de rechute des cancers de l'ovaire, du péritoine et des cancers tubaires, le pronostic est défavorable particulièrement en cas de rechute résistantes aux sels de platine. L'association Trabéctidine - doxorubicin liposomal a été démontré chez les patientes en rechute sensible aux sels de platine [1], et la Trabectidine seul a aussi démontré une efficacité non négligeable avec une éventuelle efficacité particulière dans les groupes BRCA et BRCAness et ceci dans des études précliniques.

MITO23 [2] est une étude de phase 3, incluant des patientes ayant un cancer de l'ovaire, du péritoine ou un cancer tubaire, en rechute. Les patientes étaient randomisées entre Trabectidine ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur (Paclitaxel hebdomadaire, Doxorubicine Liposomale, Topotecan, Gemcitabine ou Carboplatine). La randomisation était faite en fonction d'une stratification incluant la sensibilité aux sels de platine, les lignes de chimiothérapie antérieures et le type de mutation BRCA.

Cette étude a été négative concernant son objectif principal qui était la SG : 15,8m vs 17,9m (HR=1,15, p : 0,304) ainsi qu'en objectif secondaire qui était la SSP : 4,9m vs 4,4m (HR=1,03, p : 0,8). Certaines analyses de sous-groupes sont en cours à la recherche d'une éventuelle efficacité de la Trabectidine.

1- Association Trabectidine-Doxo lopo : Poveda. Ann Oncol. 2011; 22:39
2- MITO-23 : Scambia. ASCO 2022. Abstr LBA5504.

Le Mirvetuximab soravtansine (MIRV) ; un potentiel standard de traitement chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant au platine prétraitées par le bevacizumab ayant une expression élevée du récepteur alpha du folate (FRα) : Caractérisation de l'activité antitumorale dans l'étude SORAYA

Ursula A. Matulonis, et coll
NCT04209855. Commanditaire de la recherche : ImmunoGen

Session type : Poster Discussion Session
Abstract : 5512

Les options thérapeutiques chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant au platine sont limitées, et celles-ci sont associées à de faibles taux de réponse et à une toxicité importante.
Le nouvel agent fait partie d'un nombre croissant d'anticorps conjugués, et consiste à cibler la molécule alpha du récepteur du folate sur les cancers séreux de l'ovaire de haut

grade. Cet anticorps est conjugué au maytansinoïde (DM4), un puissant agent ciblant la tubuline. La protéine réceptrice des folates est beaucoup plus abondante dans certaines cellules tumorales que dans les cellules normales, et spécifiquement dans les cancers de l'ovaire, ce qui en fait une cible attrayante pour les médicaments anticancéreux.
SORAYA [1] est un essai pivot de phase 3 à un seul bras évaluant l'efficacité et la sécurité du MIRV en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire résistant au platine et présentant des récepteurs folates alpha (FRα) élevés, qui ont été précédemment traitées par le bévacizumab.

Les résultats ont été présentés par le Dr Ursula Matulonis le 19 mars 2022, lors de la réunion annuelle de la Society of Gynecologic Oncology (SGO) et représentés avec plus de détails à l'ASCO 2022. Les patientes ont été traitées avec un à trois régimes antérieurs; dont au moins un comprenait du bévacizumab. Le critère d'évaluation primaire de l'étude est le taux de réponse objective (ORR) confirmé, évalué par l'investigateur, et le critère d'évaluation secondaire clé est la durée de la réponse (DOR). Les points de jugement supplémentaires comprenaient le temps de réponse, la réponse CA-125, la sécurité et la tolérance. A noter que l'étude est conçue pour exclure un ORR de 12%, sur la base des résultats attendus de 4% à 13% avec la chimiothérapie mono-agent disponible.

106 patientes ont reçu le MIRV par voie intraveineuse à 6 mg/kg, le jour 1 d'un cycle de 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. 51 % avaient reçu 3 lignes antérieures ; 48 % avaient reçu 1 à 2 lignes de traitement antérieures ; 48 % ont reçu antérieurement un inhibiteur de PARP.

Le taux de RO par L'investigateur était de 32,4 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 23,6 %, 42,2 %), dont cinq réponses complètes. Au moment de l'analyse primaire spécifiée par le protocole (16 novembre 2021), la durée de réponse médiane était de 5,9 mois (IC à 95 % : 5,6, 7,7). Avec 15 patientes restant sous MIRV, la DOR continue d'évoluer. Dans les 86 patientes évaluables pour la réponse au CA-125 (selon les critères de l'intergroupe des cancers gynécologiques), les réponses ont été observés chez 46,5 % (IC à 95 % : 35,7, 57,6).

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents comprenaient un flou visuel (41 % tous grade, 6 % ≥ grade 3), une kératoplastie (36 % de tous grade, 9 % ≥ grade 3). Les effets indésirables ont entraîné des retards de traitement chez 32 %, des réductions de dose chez 19 % et des arrêts dans 7 % des patientes. Le profil de tolérance de Le MIRV consiste en des événements oculaires et gastro-intestinaux réversibles de bas grade, gérés avec des modifications de dose et les soins de support standards.

Le MIRV est, donc, la première thérapie dirigée par des marqueurs biologiques démontrant une activité anti-tumorale chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire avancé résistant au platine prétraitées par le bévacizumab avec expression FRα élevé, indépendamment du nombre de lignes et du type de traitement antérieurs reçus.

1- Scambia. ASCO 2022. Abstr LBA5504.

LE CANCER DE L'ENDOMETRE :

KEYNOTE-775 : LENVATINIB+PEMBROLIZUMAB dans le cancer de l'endomètre en rechute

Le cancer de l'endomètre a été au rendez-vous dans cet ESMO, avec cette étude de phase III [1], incluant des patientes ayant un statut métastatique ou en rechute, exposées à une chimiothérapie à base de sels de platine. Ces patientes étaient randomisées entre un bras expérimental contenant :
LENVATINIB 20mg/j + PEMBROLIZUMAB 200mg /21j, et un bras de chimiothérapie (Paclitaxel hebdomadaire ou doxorubicine). Une stratification a été faite fonction du Statut MMR, de l'origine, de l'état général et de l'exposition à une irradiation pelvienne.

Les objectifs principaux de l'étude était la survie globale et la survie sans progression.
Les Objectifs secondaires : Le taux de réponse objectifs, la Qualité de Vie, la pharmacocinétique et les données de tolérance. Une analyse exploratoire a été prévue pour analyser la durée de réponse.

Cette étude a été positive en ce qui concerne ses objectifs principaux : SG (mSG 18.7m vs 11.9m ; HR=0.65 [0.55-0.77]), SSP (mSSP : 7.3m vs 3.8m ; HR=0.65 [0.48-0.66]). Ce bénéfice a été stable et significatif dans la population MSI en SG et SSP (HR=0.7 et HR=0.6 respectivement).

Le taux de réponse étaient plus importants dans le bras expérimental : 32.4% vs 14.7%, et était également stable dans la population MSI.

1-Makker et al ; 525MO : ESMO 2022



CANCERS DIGESTIFS

DR H. ABAHSSAIN,
PR S. BOUTAYEB,
DR Z. FADOUKHEIR,
PR Z. BENBRAHIM,
DR L. AFANI,
DR M. KAIROUANI

CANCERS DIGESTIFS

Par : Dr Halima Abahssain, Pr Saber Boutayeb, Dr Zouhour Fadoukheir, Pr Zineb Benbrahim Dr Laila Afani, Dr Mouna Kairouani

CANCER DU CÔLON LOCALISÉ :

Alors que les essais cliniques semblent déboucher sur l'adoption d'une stratégie néoadjuvante dans le traitement des cancers coliques localisés (chimiothérapie néoadjuvante dans le groupe MSS et immunothérapie néo-adjuvante dans le groupe MSI ont été testés avec des résultats prometteurs), la biopsie liquide trouve sa place en post-opératoire pour évaluer le risque de récidive dans les stades précoces.

Lors de la session des cancers colorectaux localisés et localement avancés, nous avons sélectionné 4 abstracts pertinents (3 présentés en session orale et un en poster) dont deux ont fait l'objet de publications dans The New England Journal of Medicine.

Chimiothérapie adjuvante guidée par une analyse de l'ADN tumoral dans les cancers coliques de stade II: Essai randomisé DYNAMIC

#Abst LBA100# Jeanne Tie, J Clin Oncol 40, Issue 17

L'indication de la chimiothérapie adjuvante dans les stades II à haut risque n'est pas encore claire et reste basée sur la présence des facteurs clinico-anatomo-patholgiques en vue de prévenir la récidive chez 20 % des patients opérés. Cependant, le bénéfice en survie de la chimiothérapie ne dépasse pas 5%.

Dans ce contexte, une étude australienne a essayé de mener une approche guidée par l'ADN tumoral circulant en post opératoire pour sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante et éviter le sur-traitement pour les autres patients. Cette étude s'est soldée par une publication dans The New England Journal of Medicine (NEJM 2022; 386 :2261-2272)

- L'essai DYNAMIC est un essai multicentrique de phase II portant sur des patients opérés pour un cancer du côlon au stade II après résection chirurgicale. 455 patients étaient randomisés en 2:1.

- Le premier groupe expérimental formé de 302 patient (294 en ITT) guidé par une analyse de l'ADN tumoral sur des biopsies liquides faites à 4 et 7 semaines après la chirurgie (les patients avec ADN tumoral positif recevait la chimio et ceux dont l'ADN tumoral négatif étaient laissés sous surveillance)

-Le deuxième groupe « standard » formé de 153 patient (147 en ITT) non guidé par ctADN a reçu une chimiothérapie adjuvante se basant sur les critères classiques de haut risque de récidive.

- Le critère principal étudié était la survie sans récidive à 2 ans. L'étude a tenté de démontrer la non infériorité du bras expérimental avec un objectif de 84% dans le bras standard versus 85% dans le bras expérimental. Le critère secondaire était la proportion des patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. Celui-ci devrait passer de 30 % (dans le bras standard) à 10 % dans le bras expérimental(ct DNA).

Après un recul de 37 mois, la survie sans récidive à 2 ans était non inférieur dans le bras expérimental 93,5% vs. 92,4% dans le bras standard

La survie sans récidive à 3 ans était de 86,4% chez des patients ctADN+ traités par chimio adjuvante vs. 92,5% ctADN- P=0,15

Par ailleurs, le recours à la chimio adjuvante était réduit dans le bras expérimental grâce à l'ADNt de 28% à 15%.

En Conclusion, cet essai a permis de prédire le risque de récidive à travers la recherche de l'ADN tumoral en post opératoire et d'éviter un traitement inutile chez les patients ctADN-. Certains points sont à soulever notamment le délai de la chimiothérapie adjuvante qui était plus long chez les patients avec ctADN et le protocole de chimiothérapie n'était pas optimal dans le bras standard (10% seulement ont reçu l'oxaliplatine (5FU) vs. 62% dans le bras expérimental. Un essai phase III Circulate prodige 7 est en cours.

Y a-t-il une place à la chimiothérapie péri opératoire dans les cancers coliques localement avancés ?
Essai Optical : Chimiothérapie péri opératoire Folfox6 ou Capox dans les cancers coliques localement avancés

Huabin Hu, #Abstract 3500 #J Clin Oncol 40,2022 (suppl 16 ;abstr 3500)

L'essai Foxtrot évaluant l'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante FOLFOX6m ou XELOX par rapport à une chimiothérapie post-op dans les cancers coliques opérables T3-4,N0-2 n'a pas montré de différence significative en survie sans récidive à 2 ans. Il a cependant conclu à un downstaging tumoral dans le bras « chimio néo adjuvante ».

Dans le même sens, l'essai Optical est une étude chinoise de phase III dont l'objectif est d'évaluer la place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers coliques localement avancés.

Il s'agit d'une étude phase III portant sur 738 patients ayant un cancer colique T3-T4;N0-N2;M0 randomisée entre un bras recevant une chimiothérapie néoadjuvante pendant 3 mois de Folfox6 ou Capox suivie de chirurgie puis chimiothérapie adjuvante de 3 mois versus un bras où les patients étaient opérés d'emblée puis recevant une chimiothérapie adjuvante.

L'objectif principal est de démontrer la survie sans récidive à 3 ans. Les cT4 étaient vus dans 78% des cas. 80% des patients étaient (cN1-2). 62% des patients du groupe « chimio néoadjuvante » ont complété les cycles de chimiothérapie néoadjuvante (6 cycles de FOLFOX).

La survie sans récidive à 3 ans dans les deux groupes était similaire 78,4% dans le groupe experimental vs 76,6% dans le bras standard, l'analyse en post Hoc a retrouvé un bénéfice dans le sous groupe des femmes.

Paradoxalement, la survie globale en intention de traiter à 3 ans était de 94,9% dans le groupe expérimental versus 88,5% dans le bras standard avec un p=0,01 et un HR=0,43

En Conclusion, cet essai conforte l'essai anglais Foxtrot en consacrant la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers coliques localement avancés. Cette attitude n'est pas encore un standard mais pourrait être une option thérapeutique chez les patients de sexe féminin ayant un cancer colique localement avancé (plutôt MSS).

Changement de Paradigme : Immunothérapie néoadjuvante dans cancers coliques localisés MSI/dMMR?

Nivolumab-Ipilimumab-Celecoxib en néoadjuvant dans les cancers coliques dMMR/pMMR : Analyse clinique finale de l'étude NICHE

#Abstr 3511# Yara L Verschoor J Clin Oncol 40,2022 (suppl17)

10 à 15% des cancers coliques ont un déficit de mésappariement de l'ADN (MSI/dMMR) dont 1/3 rentre dans le cadre du Syndrome de Lynch. Malgré le traitement standard, 20 à 40% des patients en stade III font une récidive.

Dans ce sens, l'essai NICHE 1 est le premier essai qui a étudié l'efficacité de la combinaison de CTLA4 et anti PDL1 dans le traitement néoadjuvant du cancer colique dMMR/MSI. Résultats provisoires (publiés en 2020) : réponse pathologique obtenue chez tous les 20 patients avec dMMR et deux tiers des 15 patients avec pMMR.

Les résultats finaux de cette étude (NICHE 1) qui a porté sur 63 patients stratifiés entre dMMR et pMMR.

L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie courte avec ou sans celecoxib (inhibiteur de la cyclooxygénase) et secondairement le taux de réponse complète pathologique et la SSP.

Tous les patients ont reçu un cycle de Nivolumab 3mg/kg et Ipilumumab 1mg/kg J1=J15 suivi du deuxième cycle par Ipilumumab seul. Le groupe des patients avec pMMR ont reçu en plus le Celecoxib.

La réponse était observée chez 100% des patients avec dMMR. 97% ont eu une réponse complète majeure pathologique (moins de 10% de cellules viables) dans le groupe dMMR contre 23% dans le groupe pMMR. 69% de réponse complète dans le groupe dMMR contre 13% chez les patients avec pMMR.

Concernant la toxicité inhérente à l'immunothérapie, elle était de Grade III-IV chez 11% des patients. Il n'y a pas eu de bénéfice à rajouter le celecoxib dans le groupe pMMR .

Après un suivi de 32 mois, nous n'avons pas noté de récidive chez des patients dMMR. Et 2 patients avec pMMR non répondeurs initialement ont présenté une récidive à 28 mois de suivi.
En conclusion, la combinaison du Nivolumab et Ipilimumab est une combinaision efficace en terme de réponse histologique en situation néoadjuvante dans les cancers coliques localisés MSI/dMMR.

Ces résultats prometteurs sont consolidés par l'essai NICHE 2 phase II utilisant le même protocole que NICHE 1 élargi aux patients avec dMMR. L'essai a été présenté en session plénière au congrès de l'ESMO 2022. Elle a abouti comme publication dans The New England Journal of Medicine.

Cancers rectaux MSI : l'immunothérapie néoadjuvante va-t-elle détrôner le couple RCC-chirurgie ?

Immunothérapie par Anti-PD1 dans le traitement curatif des cancers rectaux localement avancés dMMR/MSI

#Abstract LBA5# J Clin Oncol 40,2022 (suppl17), Andrea Cercek

Le traitement du cancer du rectum était basé sur le couple RCC-chirurgie (la stratégie TNT est adoptée depuis peu). Cependant, la RCC-chirurgie entraine des complications fréquentes : infertilité, dysfonctionnement érectile et problèmes urinaires, impactant ainsi la qualité de vie.

Environ 5 à 10% des cancers du rectum présentent un déficit de mésappariement de l'ADN/MSI. Ces derniers sont chimio-résistants mais sensibles à l'immunothérapie.

Dans cette optique, cet étude phase II a cherché à savoir si l'immunothérapie néoadjuvante pouvait remplacer le couple RCC-chirurgie. Les résultats de l'étude ont été publiés dans le NEJM.

- Il s'agit d'une étude ayant porté sur 30 patients avec un cancer du rectum stade II-III (majoritairement T3T4 N+) recevant Dostarlimab (anticorps anti-PD-1) à raison de 500 mg IV toutes les 3 semaines pendant 6 mois. La réponse était évaluée par un examen endoscopique et par des IRM+Petscan. Les patients avec une maladie résiduelle recevaient la Radiochimiothérapie concomittante (RCC) suivie de chirurgie. En cas de réponse complète, les patients étaient épargnés de la RCC et de la chirurgie et mis sous surveillance.

Les objectifs étaient le taux de réponse au PD1 avec ou sans RCC (objectif principal) et la réponse complète pathologique pCR ou la réponse complète clinique cCR à 12 mois après PD1 avec ou sans RCC et secondairement la tolérance et l'efficacité. (Objectifs secondaires). L'étude est considérée comme positive s'il y a au moins 11 cCR sur les 30 patients prévus.
Après un suivi moyen de 12 mois, 14 patients ayant reçu 6 mois de Dostarlimab ont eu : une réponse complète clinique, pas toxicité immunologique de Grade 3-4 et aucun recours à la chimiothérapie ni à la radiothérapie.

En conclusion, l'immunothérapie néoadjuvante dans les cancers rectaux localisés MSI est une voie prometteuse. Elle a permis l'obtention d'une réponse complète clinique impres-

sionnante et la préservation du rectum de la chirurgie et de la radiothérapie chez 14/30 patients.
Cependant, le recul reste encore insuffisant pour pouvoir asseoir le dostarlimab comme un standard.

CANCER DU CÔLON MÉTASTATIQUE

CCR métastatique RAS wt … Vers un changement des Paradigmes !

Il a été longtemps considéré que la séquence thérapeutique du CCR métastatique RAS wt n'était pas importante tant que les patients avaient accès à un moment donné aux différentes molécules de chimiothérapie (5FU, Oxaliplatine et Irinotecan) et de thérapie ciblée (anti-EGFR et Bévacizumab). Ce paradigme change, avec une meilleure planification de la séquence thérapeutique qui tient en considération aujourd'hui en plus des biomarqueurs (RAS/BRAF/MSI) et de l'aptitude des patients, la latéralité de la tumeur et la potentialité d'une résection secondaire. Ceci a été encore mieux élucidé cette année lors du congrès de l'ASCO à travers 3 essais cliniques visant à trancher sur l'intérêt d'une intensification par un triplet de chimiothérapie dans la maladie potentiellement résécable (TRIPLETE et CAIRO 5) et sur la meilleure biothérapie à proposer en fonction de la latéralité (PARADIGM).

L'étude PARADIGM

Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. Takayuki Yoshino,Journal of Clinical Oncology 2022 40:17_suppl, LBA1-LBA1.

La « guerre des trônes » anti VEGF et anti EGFR fut initiée depuis une décade : CALGB/SWOG 80405 et FIRE-3 avaient comparé le Cétuximab et le Bévacizumab dans le traitement du CCRm RAS wt, mais les 2 études manquaientt une évaluation prospective en fonction de la latéralité. Plus tard, des analyses rétrospectives ont suggéré la supériorité des inhibiteurs de l'EGFR au traitement par Bévacizumab dans le traitement du CCRm RAS wt de localisation gauche, mais en l'absence de données prospectives, le Bévacizumab a continué à être largement utilisé.

Cette année lors du congrès de l'ASCO, l'étude PARADIGM tranche ! Cette étude de phase 3 Japonaise a inclus 823 patients âgés de moins de 69 ans, non préalablement traités

pour leur CCRm RASwt, non résécable. Entre mai 2015 et juin 2017, les patients ont été randomisés pour recevoir en plus du mFOLFOX6, le Panitumumab (Pani) ou le Bévacizumab (Béva). La survie globale en tant que critère d'évaluation principal a été testée chez les patients atteints de cancer du côlon gauche (73% de la population de l'étude). Cette étude est positive puisque, dans la population atteinte de cancer du côté gauche, la survie globale médiane était de 37,9 mois avec le Pani contre 34,3 mois avec le Béva (HR = 0,82 ; intervalle de confiance [IC] à 95,798 % = 0,68–0,99, P = 0,031). La médiane de survie sans progression était similaire, mais le taux de réponse et les taux de résection R0 étaient améliorés avec le panitumumab. Désormais, les anti-EGFR représentent un standard thérapeutique dans le traitement du CCRm, du côté gauche, RAS/BRAF wt avec un niveau de preuve scientifique élevé.

Etude TRIPLETE

Modified FOLFOXIRI plus panitumumab (mFOLFOXIRI/PAN) versus mFOLFOX6/PAN as initial treatment of patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the phase III randomized TRIPLETE study by GONO. Chiara Cremolini. Journal of Clinical Oncology 2022 40:17_suppl, LBA3505-LBA3505

Le groupe italien du GONO a toujours porté un grand intérêt au triplet FOLFOXIRI dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques (CCRm) non résécables. Cette année, lors du congrès de l'ASCO, il présente les résultats de TRIPLETE, un essai de phase III, comparant dans une population RAS/BRAF wt, le triplet à un doublet en association avec une thérapie ciblée, en l'occurrence ici le Panitumumab . La tumeur primitive était localisée à gauche chez 88% des patients inclus dans l'étude. Au total, 435 patients ont été randomisés pour recevoir l'association FOLFOXIRI-Pani (12 cycles maximum puis LV5FU2-Pani jusqu'à progression) ou FOLFOX-Pani, avec comme critère d'évaluation principal le taux de réponse objective (RO). L'étude est négative car le taux de RO était de 73% dans le bras FOLFOXIRI-Pani contre 76% avec le FOLFOX-Pani (OR 0,87, p = 0,526). De même les taux de résection R0 (25 % vs 29 %) étaient similaires dans les deux bras, ainsi que la survie sans progression (médiane de 12,7 mois vs 12,3 mois ; HR 0,88 ; p= 0,277). Sans surprise, une surtoxicité a été contatée dans le bras FOLFOXIRI-Pani. TRIPLETE montre clairement que dans les CCRm RAS/BRAF wt de localisation gauche, l'intensification par un triplet de chimiothérapie ne signifie pas forcément une amélioration des résultats thérapeutiques et qu'un doublet de chimiothérapie associé aux anti-EGFR s'avère suffisant.

L'étude CAIRO 5

CAIRO5 a inclu 294 patients non préalablement traités randomisés entre Béva- FOLFOX /FOLFIRI ou Béva-FOLFOXIRI. Les deux bras ont reçu jusqu'à 12 cycles suivis d'une maintenance par 5FU-Béva. Environ 86 % des patients avaient des mutations RAS dans la tumeur primaire, tandis qu'environ 41 % avaient une tumeur localisée au niveau du colon droit. La non résécabilité initiale des métastases hépatiques a été évaluée par un panel en ligne d'experts du foie et la résécabilité a été déterminée tous les 2 mois par la suite. Le critère de jugement principal était la survie sans progression. L'étude a conclu à une supériorité du triplet par rapport au doublet (SSP 9,0 mois avec FOLFOX/FOLFIRI-Béva vs 10,6 mois avec FOLFOXIRI- Béva; HR = 0,77 ; P = 0,038). Les taux de réponse objective étaient de 53,5 % dans le bras FOLFOXIRI contre 33,3 % dans le bras FOLFOX/FOLFIRI (P < 0,001). Plus important encore, le taux de résection est significativement plus élevé dans le bras de triplet, 51 % contre 37 % (P = 0,02). Les améliorations des résultats avec FOLFOXIRI plus Bévacizumab se sont faites au prix d'un plus grand nombre d'événements indésirables de grade ≥ 3 (P = 0,003). Contrairement aux résultats de TRIPLETE dans le CCRm de localisation gauche, CAIRO 5 vient renforcer l'intérêt d'une intensification dans le traitement du CCRm du côté droit ou muté RAS.

CANCERS NON COLORECTAUX :

1-CANCERS OESO-GASTRIQUES :

Trastuzumab-deruxtecan, un espoir confirmé, résultats de l'étude DESTINY Gastric02 : GY. Ku, et al., ESMO® 2022, Abs #1205MO

Chez les patients avec cancer gastrique avancé HER2 positif en échec d'une chimiothérapie à base de trastuzumab, plusieurs études avaient échoué à montrer l'intérêt d'un agent anti-HER2 jusqu'à l'essai de phase II asiatique DESTINY-Gastric01 montrant une amélioration significative de la survie globale (SG), de la survie sans progression (SSP) et du taux de réponse avec le Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) (anticorps anti-HER2 conjugué à un inhibiteur de topo-isomérase 1) comparé à une chimiothérapie par taxane ou irinotecan au-delà de la 2ème ligne.

L'étude DESTINY-Gastric02 est la première a évalué le T-DXd en population non asiatique en 2ème ligne dans ce contexte. Il s'agit d'une phase II monobras ayant inclus 79 patients européens et américains. Les résultats actualisés (suivi médian de 10 mois) des données de survie globale (SG) confirment clairement l'intérêt de cette molécule avec un taux de réponse objective de 41,8%, une durée de réponse de 8,1 mois, une médiane de SSP de 5,6 mois et de SG de 12,1 mois. Le taux de toxicité grade ≥3 était de 24% (essentiellement digestifs et hématologiques) et il a été observé 8% de pneumopathie interstitielle tous grades, ayant conduit au décès chez 2 patients. Enfin, la qualité de vie était maintenue au cours du traitement.

Au final, des résultats très encourageants en cours de validation par l'essai international de phase III DESTINY-Gastric04 (NCT04704934).

Immunothérapie dans les cancers gastriques : attention au test d'immunohistochimie PD-L1 !

Ryan Yong Kiat Tay et al. – ASCO 2022 – Abstract 4026.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) font désormais partie du traitement standard des patients atteints de cancer oesogastriques métastatique PD-L1 positif. Le statut d'expression du PD-L1 évaluée par immunohistochimie (IHC) est nécessaire pour sélectionner les patients éligibles.

Les critères diffèrent selon le type d'ICI (test 22C3 pharmDx) pour le pembrolizumab (Keynote-590, Keynote-811) et le test 28-8 pharmDx pour le nivolumab (étude Checkmate 649). Dans cette étude, les auteurs ont étudié l'interchangeabilité entre les tests Dako 22C3, Dako 28-8 et Ventana SP-142.
L'étude monocentrique (Singapour) a évalué 362 échantillons de cancer gastrique obtenus par biopsie ou résection. 344 échantillons ont fait l'objet d'un Tissus micro Array, tandis que 18 échantillons ont été utilisés sur lames pour la validation. Les résultats ont notamment montré une hétérogénéité importante entre les 2 tests avec notamment :

* Une positivité du score PD-L1 environ deux fois plus importante avec le test 28.8 qu'avec le test 22C3
* Un score CPS moyen obtenu avec le score 28.8 significativement plus élevé qu'avec le score 22C3 (6.39 vs 3.46) et qu'avec le SP-142 (6.39 vs 4.08).

L'évaluation du score CPS PD-L1 avec le test 28-8 entraîne 2 fois plus de positivité PD-L1 et des scores PD-L1 plus élevés par rapport à l'évaluation avec le 22C3. Cliniquement, cela pourrait conduire à un plus grand nombre de patients éligibles pour un traitement par ICI. Cette étude montre qu'il ne faut pas considérer les tests comme interchangeables. La prudence est donc de traiter les patients avec le même test que celui utilisé dans les essais cliniques.

PROTECT : Radiochimiothérapie néoadjuvante à base de carboplatine/paclitaxel ou 5FU/oxaliplatine dans les cancers de l'œsophage opérables.

Adenis et al., ASCO® 2022, Abs 4015

La radiochimiothérapie (RCT) à base de 5FU et de sels de platine a longtemps été le protocole utilisé dans les formes non métastatiques du cancer de l'œsophage. L'étude PRODIGE 5 a montré que la RCT exclusive selon le schéma FOLFOX + 50 Gy pouvait être considéré comme un standard thérapeutique pour les formes localement avancées non résécables et/ou non opérables. Cependant, pour les formes localisées résécables du cancer de l'œsophage, la RCT préopératoire selon le schéma carboplatine/paclitaxel + 41,5 Gy est devenu le standard thérapeutique depuis la publication de l'étude CROSS.

L'étude PROTECT est un essai randomisé de phase 2 non comparatif ayant inclus des patients avec un cancer de l'œsophage résécable de stade II (T1-2N1 ou T3N0) ou III (T3N1 ou T4Nx). Les patients étaient randomisés entre deux bras de traitement pré opératoire : soit RCT 41,5 Gy + carboplatine/paclitaxel (CP) (schéma CROSS) soit RCT 41,5 Gy + 5FU/

oxaliplatine (FO). La chirurgie était réalisée entre 4 et 8 semaines après la RCT par voie transthoracique ou mini-invasive, et le double critère d'évaluation principal était le taux de résection R0 et le taux de morbidité postopératoire sévère <30 j.
Les résultats étaient les suivants :

* Le taux de résection R0 était de 92% et 87,5% pour les groupes FO et CP, respectivement.
* Le taux de réponse histologique TRG1-2 était de 60,4% et 44,2%, pour les groupes FO et CP, respectivement.
* Le taux d'évènements indésirables sévères postopératoires était de 30,2% et 43,8% dans les groupes FO et CP, respectivement.
* Les complications étaient de type respiratoire (FO 26% ; CP 26%), fistule (FO 6% ; CP 18%), infection (FO 3% ; CP 5%), hémorragie (FO 0% ; CP 5%) et nécrose du tube gastrique (FO 3% ; CP 6%).
* Ces complications postopératoires ont entrainé le décès de 5 patients (2 FO ; 3 CP).
La RCT préopératoire avec 5FU/oxaliplatine parait être aussi efficace que le schéma historique CROSS avec l'avantage toutefois d'avoir un taux de complications post-opératoires moindre. Le suivi n'était pas suffisant pour communiquer les résultats de survie.

2- CANCERS DU PANCRÉAS :

Etude CONKO-007 : Chimiothérapie d'induction suivie d'une RCC ou chimiothérapie seule pour les cancers du pancréas localement avancés non résécables.

R. Fietkau et al., ASCO 2022, Abs #4008.

La chimiothérapie est le traitement standard du cancer du pancréas localement avancé non résécable. La place de la RCC est toujours débattue. L'essai CONKO-007 a étudié le rôle de la CT première suivi d'une radio-chimiothérapie de clôture. Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique de phase III.
Les patients ont reçu une chimiothérapie d'induction (CT) (3 cycles de Gemcitabine ou 6 cycles de Folforinox) pendant 3 mois. Après la CT d'induction, les patients n'ayant pas progressé ont été randomisés entre :

* Continuer la chimio pendant 3 mois supplémentaires

* Recevoir une RCC (dose cumulée de 50,4Gy, dose unique de 1,8Gy + Gem 300 mg/m² /semaine, suivie d'un cycle de Gem 1000 mg/m² à j1, 8, 15).

L'objectif primaire initial était la survie globale mais à défaut de recrutement, il a été remplacé par la résection RO. 525 patients ont été inclus. 402 patients ont reçu une CT par Folforinox et 93 par Gemcitabine.

Le suivi médian était de 16 mois.

	Chimio	RCC	p
Total (N)	167	168	
Chirurgie	60 (35.9%)	61(36.3%)	1.000
R0	30 (18%)	42 (25%)	0.1433
R0 marge -(n)	15 (9%)	33 (19.6%)	0.0015
R0 marge+ (n)	15 (9%)	9 (5.4%)	0.1777
R1	16 (9.6%)	5 (3%)	0.0085
pCR	0	10 (6%)	0.0013

Les taux de SG dans le groupe « chirurgie complète » (marges- et R0) étaient significativement plus élevés (p<0,01) que pour la chirurgie R0 avec marges limites ainsi que pour les patients sans chirurgie ou avec chirurgie incomplète R1.

Les toxicités hématologiques étaient significativement plus élevées dans le bras RCC et les toxicités non hématologiques étaient comparables.

En conclusion, la RCC n'améliore pas le taux de résection R0 (objectif primaire) : Etude négative . Pas de différence en SSP et en SG entre les 2 groupes.

Cette étude ne permet pas de recommander la RCC chez les patients avec cancer du pancréas localement avancé.

Etude SEQUENCE : Traitement séquentiel par Nab-Paclitaxel/Gemcitabine et FOLFOXm en première ligne des cancers du pancréas métastatique.

Carrato et al., ASCO 2022, Abs #4022.
Le traitement séquentiel par Nab-paclitaxel + Gemcitabine suivi de Folfox (nab-P/Gem-mFolfox a montré dans un essai de phase précoce un profil de tolérance favorable et une efficacité encourageante dans l'adénocarcinome canalaire pancréatique métastatique. L'objectif de cette CT séquentielle est d'élargir le spectre d'activité du traitement et de limiter le risque de résistances primaires.

il s'agit d'une étude phase II randomisée multicentrique comparant la séquence nab-P/Gem-mFolfox au standard de première ligne nab-P/Gem.
Les patients ont été traités par nab-paclitaxel (125 mg/m2) + gemcitabine (1000 mg/m2) à J1, J8 et J15, suivi d'une cure de Folfox-6 modifié au jour 29 d'un cycle de 6 semaines ou le Nab-paclitaxel (125 mg/m2) + Gemcitabine (1000 mg/m2) à J1, J8 et J15 d'un cycle de 4 semaines.

L'objectif primaire était le taux de SG à 12 mois.
157 ont été randomisés (78 nab-P/Gem-mFolfox et 79 nab-P/Gem.

* La SG à 12 mois : 55,3% vs 35,4% (p = 0,016),
* SG à 24 mois : 22,4% vs 7,6% (p = 0,012),
* La SG médiane était de 13,2 mois vs 9.7 mois (HR = 0,676, [0,483-0,947], p = 0,023)
* Taux de réponse globale (ORR) :39,7% vs 20,3% ; p=0,009).
* La toxicité était comparable à l'exception de la neutropénie de grade ≥3 (46,1% vs 24,1%, p = 0,004) et de la thrombocytopénie de grade ≥3 (23,7 % vs 7,6 %, p = 0,007) qui étaient plus élevées dans le bras séquentiel. Deux patients (2.6%) sont décédés en raison d'événements indésirables dans le groupe séquentiel.

En conclusion, la séquence Nab-P/Gem-mFolfox a montré une efficacité clinique par rapport au traitement standard avec un profil de tolérance acceptable.Une phase 3 est à attendre pour confirmer ces résultats et valider cette option thérapeutique.

Etude NOTABLE : Essai de phase III en double aveugle évaluant le Nimotuzumab associé à la Gemcitabine en 1ère ligne de traitement des adénocarcinomes du pancréas avancés KRAS WT

S. Qin et al., ASCO 2022, Abs #4011

Le rôle des anti EGFR dans le cancer du pancréas en situation avancée a été testé dans une étude phase III randomisée .l'ajout d'un anti EGFR type Erlotinib à la Gemcitabine apportait un bénéfice très modeste: mOS 6,37 mois vs 5,91 mois (HR 0,81 ; 95% CI 0,67, 0,97 ; p=0,025) .Cependant il n'y avait pas eu de sélection en fonction du statut RAS dans cette étude.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nimotuzumab (anti-corps monoclonal humanisé anti-EGFR) associé à la gemcitabine chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique K-Ras sauvage.

il s'agit d'une étude chinoise phase III randomisée en 2 bras :

* Bras 1: Gemcitabine (1000 mg/m2 J1, J8 et J15, J1=J28 + Nimotuzumab (400 mg/semaine)
* Bras 2 : Gemcitabine + Placebo

L'objectif primaire : SG Les objectifs secondaires : SSP ,le taux de réponse objective (ORR) et la tolérance.

L'analyse a porté sur 82 patients .

La mSG : 10.9 vs 8.5 mois, p = 0,025, HR=0,50, [CI 95%], (0,06 ;0,94)) en faveur de l'association.

Les taux de survie à 1 an étaient de 43,6% dans le groupe nimo-gem vs. 26,8% dans le groupe placebo-gem, et de 13,9% vs. 2,7% à trois ans

La mSSP : 4.2 mois vs. 3.6 mois (HR = 0,56 ; IC 95 %, 0,12 à 0,99 ; p = 0,013) en faveur de l'association.

Il n'y avait aucun bénéfice en termes de taux de réponse.

Les effets secondaires Indésirables de grade 3 les plus fréquents dans le groupe Nim-Gem étaient la neutropénie (11,1%), la leucopénie (8,9%) et la thrombocytopénie (6,7%). Aucun ESI de grade 4 n'a été rapporté.

En conclusion, le Nimotuzumab associé à la gemcitabine améliore la survie globale et sans progression.

Certes, l'étude est positive mais le bénéfice reste modeste malgré une sélection de la population (kras sauvage). Le bras comparateur étant la Gemcitabine qui n'est plus le standard de première ligne dans le cancer du pancréas.

ECOG-ACRIN E2211 : Etude phase II évaluant le rôle de l'association Temozolomide – Capecitabine dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas
P. Kunz et al., ASCO 2022, Abs #4004

Dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques avancées, les options thérapeutiques permettant d'avoir une réponse objective sont restreintes. Des études rétrospectives ou prospectives à faible effectif suggèrent un taux de réponse important et des survies sans progression relativement allongées avec le protocole Capécitabine et de Témozolomide. Il s'agit d'une étude randomisée de phase II, comparant :

* Bras 1 : Témozolomide (TEM ; 200 mg/m2 J 1-5 ; J1 =J28)
* Bras 2 Capécitabine/ Témozolomide (CAPTEM ; Capécitabine 750 mg/m2 jours 1-14 ; Témozolomide 200 mg/m2 j10-14; J1 =J28)

Les critères d'inclusion :

TNE pancréatiques avancées (métastatiques ou non résécables) G1 ou G2 en progression et non prétraités par chimiothérapie type Temozolomide,DTIC, 5-Fu ou Capecitabine.
L'objectif primaire était la SSP. Le statut « déficient MGMT » évaluée par une faible fixation en IHC ou la recherche d'une méthylation positive du promoteur.

L'analyse intermédiaire (01/2018) : SSP médiane : 14.4 mois vs 22.7 mois (HR0.58) en faveur de l'association. Ce qui était suffisant pour rejeter l'hypothèse nulle pour ce critère primaire final (log rank stratifié p = 0,022). Dans l'analyse finale (5/2021), la SG médiane : 53.8 mois vs 58.7 mois pour l'association (HR = 0,82, p = 0,42).

Taux de réponse similaire entre les deux groupes : 34 vs 40% (p=0.59)
Le déficit en MGMT, était associée à une plus grande probabilité de réponse (OR [IC 95 %] = 6,38 [2,19, 18,60] et 9,79 [1,09, 87,71], respectivement).
L'association TEMCAP était associée à un surcroit de toxicité de grade 3-4 (45 % vs. 22 %, p = 0,005).

C'est le premier essai prospectif randomisé testant l'association capécitabine/témozolomide .Il rapporte des taux de réponse les plus élevés et la SSP la plus longue observée

dans les essais randomisés des TNE pancréatiques.

ESSAI NEOPAN : Etude phase III comparant le Folforinox à la Gemcitabine dans les cancers du pancréas localement avancés.

Le Folforinox est un standard dans le cancer du pancréas métastatique mais en situation localement avancé , les guidelines européennes préconisent la Gemcitabine et les guidelines amércaines proposent le Folforinox par analogie à la situation métatstatique

Il s'agit d'une étude française de phase III ayant randomisés 176 patients avec un cancer du pancréas localement avancé en 2 bras :Folforinox 12cycles et Gemcitabine 6 cycles (1000mg/m2 J1,J8,J15 J1= J28 à l'exception du 1er cycle avec une injection à J22)

L'objectif primaire était la SSP et les objectifs secondaires étaient SG, QDV et taux de résection secondaire.

La population était équilibrée dans les deux bras avec 60% de cancers de la tête et 30% de dérivation biliaire. Après un suivi médian de 41,1 moi, la SSP était de 7,5 mois (G) vs 9,7 mois (F), avec un HR=0,57 (IC 95% 0.3 ; 1.08), p=0.0468. La SG était de 15,6 (G) vs 15,1 (F) mois avec un HR=1.03 (95% IC: 0.53 ; 1.98), p=0.66. Les effets indésirables de grade 3 ou plus ont été reportés chez 32 patients (38%) dans le bras Gemcitabine et 35 (41%) dans le bras Folforinox. 27% des patients du bras Gemcitabine ont reçu du Foloforinox. Seuls 3 patients de chaque bras ont été opérés.

Il s'agit de la première étude prospective s'intéressant à la situation localement avancée dans le cancer du pancréas. Elle conforte les pratiques utilisant le Folforinox dans les cancers localement avancés par analogie à la situation métastatique.

ESSAI GEMPAX UNICANCER study : Etude phase III comparant GEMPAX à la Gemcitabine après échec ou intolérance au Folforinox dans les cancers du pancréas métastatiques.

Folforinox et Gem-Nab paclitaxel sont le standard en 1 ère ligne dans le cancer du pancréas métastatique. Mais après échec du Folforinox , pas d'études prospectives évaluant la 2ème ligne de chimiothérapie.
C'est une phase III ayant randomisés 210 patients avec cancer du pancréas métastatique après échec ou intolérance au Folforinox en 1 ère ligne.
Bras 1 :N=140 GEMPAX (Gemcitabine 1000mg/m2 + Paclitaxel 80mg/m2 J1,J8J15 tous les 28 jours)

Bras 2 :N=70 Gemcitabine en monothérapie
L'objectif primaire était la SG et les objectifs secondaires étaient la SSP ,la RO, la tolérance et le taux de contrôle de la maladie.
La combinaison Gemcitabine-paclitaxel n'améliore pas la SG qui est l'objectif primaire mais améliore :

* La mSSP était de 3.1 mois vs 2 mois dans le bras Gemcitabine seule ([HR] 0.64; 95% CI 0.47–0.89),
* Le taux de réponse objective 19.2% vs 4.8% dans le bras Gemcitabine seule
* Plus d'arrêt de traitement pour toxicités dans le bras GEMPAX 16.7% vs 2%.

C'est le premier essai prospectif de stratégie en 2ème ligne après échec ou intolérance au Folforinox .l'étude n'a pas montré de bénéfice en survie globale avec cette association mais les avantages observés en termes de réponse et SSP pourrait supporter cette combinaison en cas de non disponibilité du Nab-paclitaxel .

3- VOIES BILIAIRES :

Plusieurs études ont été publiées dans les cancers des voies biliaires notamment les cholangiocarcinomes et elles ont touché toutes les classes thérapeutiques (chimiothérapie, thérapies ciblés et immunothérapie)

Intérêt du FOLFOX en 2° ligne, pour la qualité de vie aussi !
Lamarca et al., ESMO® 2022, Abs #54MO

Le FOLFOX est considéré comme le standard thérapeutique de 2ème ligne lors de la prise en charge des cholangiocarcinomes avancés depuis les résultats de l'essai de phase III randomisé ABC-06 qui l'a comparé à des soins de confort.

Cette étude a présenté les données de qualité de vie (QdV) avec un objectif principal était de comparer le temps jusqu'à détérioration (TTD) de la QdV entre les 2 bras. Le traitement par FOLFOX n'avait pas d'impact significatif sur le TTD de la QdV cependant il y avait une dégradation de la QDV dans le bras soins de confort exclusifs.

Le FOLFOX, jusqu'ici considéré comme un standard « faible » en 2ème ligne au vu de son modeste bénéfice en survie, remonte sa côte avec cette étude de QdV qui joue en sa faveur.

CHOLANGIOCARCINOMES AVANCES AVEC FUSION FGFR2

Efficacité décuplée du LRY-4008, un nouvel inhibiteur hautement sélectif de FGFR2 A.Hollebecque, et al., ESMO® 2022, Abs #LBA.

Des fusions/réarrangements de FGFR2 sont observés dans 10 à 15% des cholangiocarcinomes (CCA) intrahépatiques. Plusieurs inhibiteurs pan-FGFR (infigratinib, pemigatinib, futibatinib) ont montré une efficacité thérapeutique dans ces tumeurs, avec toutefois une toxicité spécifique liée à l'inhibition des autres récepteurs FGFR1 et 4.

Le LRY-4008 est un inhibiteur très sélective FGFR2, ayant montré une activité in vivo dans les CCA sensibles et résistants aux inhibiteurs de FGFR2.

ReFocus est une étude de phase 1/2, de 38 patients ayant évalué le LRY-4008 dans les CCA et autres tumeurs avec altération de FGFR2. Suite à la phase d'escalade de dose, la dose de 70 mg/j a été retenue pour la phase II d'expansion. Plus de la moitié des patients avait reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur.

L'efficacité est assez impressionnante avec un taux de réponse objective de 63% chez l'ensemble des 38 patients, et même de 88% dans le sous-groupe des 17 patients qui ont reçu la dose maximale de 70 mg/j. Le taux de contrôle tumoral était de 95% (et 100% dans le sous-groupe des 17 patients) et la durée médiane de réponse était de 5,5 mois.

La tolérance était meilleure et la plupart des effets secondaires étant de grade 1-2, syndrome main-pied, mucite, toxicité unguéale.

Ces résultats suggèrent une forte efficacité et une bonne tolérance de ce nouvel FGFR2i supra-sélectif qui devrait faire l'objet d'un développement rapide en vue d'un enregistrement.

De nouvelles données en faveur de l'immunothérapie dans les cancers des voies biliaires : étude IMMUNOBIL PRODIGE 57
Matthieu Delaye et al., ASCO22, Abs 4108 (PO95)

L'étude IMMUNOBIL PRODIGE 57, présentée à l'ASCO 2022, était une étude française de phase 2 monobras, qui a inclus de 106 patients atteints de cancers des voies biliaires en progression après une première ligne à base de platine. Les patients étaient traités par

durvalumab (1500 mg/4sem) et trémélimumab (75 mg/4 injections). L'objectif principal était une survie globale d'au moins 59% à 6 mois. L'objectif a été atteint avec une survie globale à 6 mois de 59,2%. La survie globale médiane était de 8,0 mois. La survie sans progression médiane était de 2 mois.

Ces résultats viennent envisager l'immunothérapie dans les cancers des voies biliaires avancés en deuxième ligne. Des études ancillaires sont en cours afin d'identifier les facteurs de réponse.

4- Carcinome hépato cellulaire (CHC) :

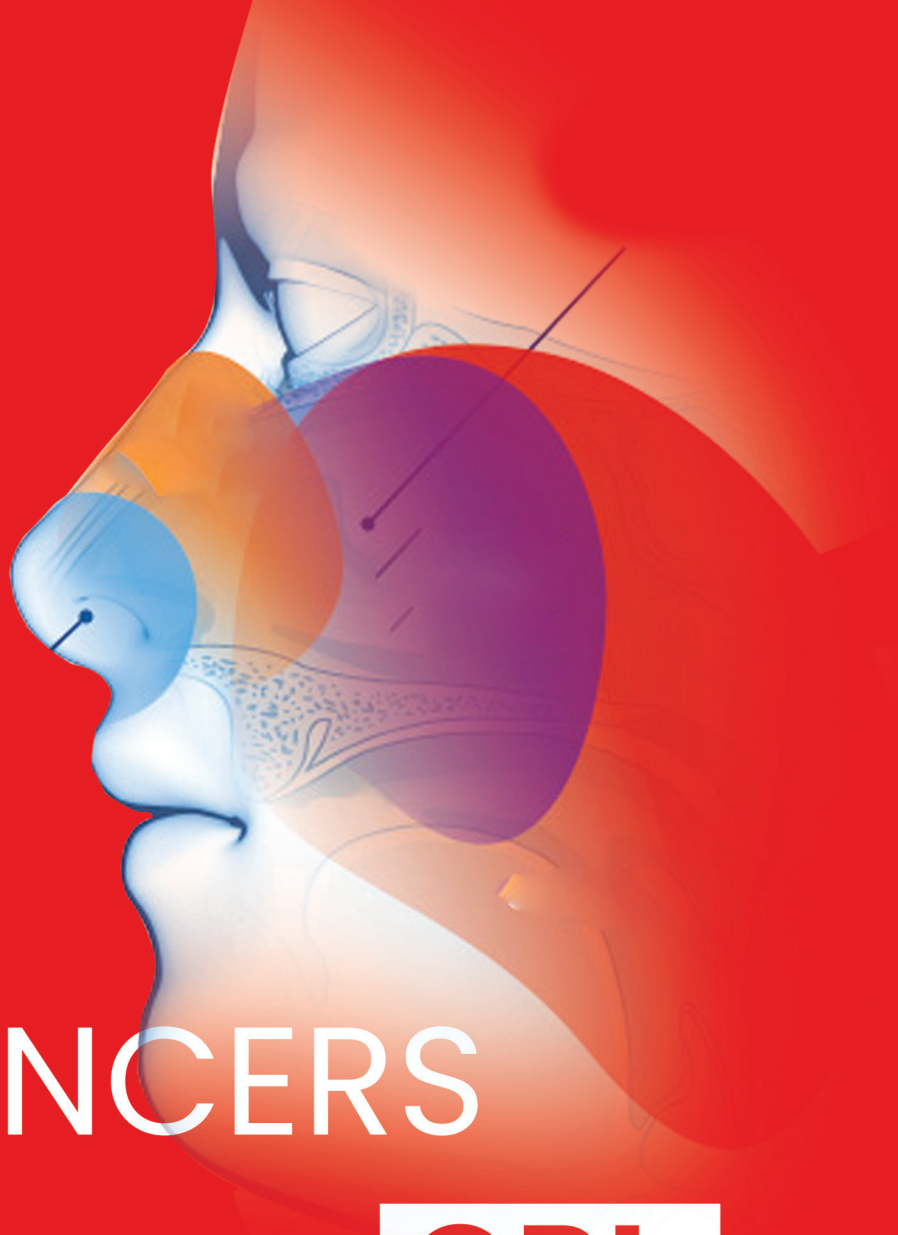
La chimiothérapie intra-artérielle hépatique pourrait-elle avoir une place en situation adjuvante dans le CHC ?
Li et al, ASCO 2022, abstr 4013

L'année dernière, des essais randomisés asiatiques avaient démontré l'intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) dans plusieurs situations : (i) néo-adjuvante dans les tumeurs à haut risque de récidive, (ii) versus chimioembolisation dans les tumeurs de plus de 5 cm, et (iii) versus sorafenib dans le CHC avancé. Cette année, la situation adjuvante est également étudiée.

Dans cette étude de phase III, des patients opérés d'un CHC avec invasion vasculaire microscopique sur la pièce opératoire ont été randomisés entre CIAH adjuvante par 1 à 2 cycles de FOLFOX vs surveillance. 315 patients ont été inclus dans 5 centres chinois. L'objectif principal était la survie sans récidive (SSR).

L'étude est clairement positive, avec une SSR médiane de 27,0 mois (IC95%, 17,0-37,0) vs 11,3 mois (IC95%, 7,9-14,7), et un Hazard Ratio (HR) de 0,59 (IC95% : 0,43-0,81), p=0,001. L'étude n'était pas dimensionnée pour la survie globale, et le suivi encore un peu court, ne montre pas de différence significative, même si une tendance pourrait se dessiner après 36 mois (HR=0,64 [IC95% : 0,36-1,14], p=0,13).

Cette étude est une nouvelle démonstration asiatique de l'activité de la CIAH dans le CHC. Cependant il faut vérifier les résultats dans une population occidentale, où les causes de CHC et les fonctions hépatiques sont différentes.



CANCERS

ORL

DR S. NACIRI ,
DR M. MESMOUDI,
PR I. ESSAADI,
DR L. BOULAAMANE,
DR S. LKHOYAALI

CANCERS ORL

Par : Dr Naciri Sarah, Dr Mesmoudi Mohammed, Pr Essaadi Ismaïl, Dr Boulaamane Lamiae, Dr Lkhoyaali Siham

Radiotherapy alone versus concurrent chemoradiotherapy in intermediate risk nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, open-label, noninferiority, randomised phase III trial.

Le bénéfice de l'association radio-chimiothérapie (RCC) dans le traitement des carcinome indifférenciés du nasopharynx (UCNT) de risque intermédiaire (stade II et T3N0M0) reste controversé. Cette étude phase III multicentrique avait pour objectif de prouver la non-infériorité d'une radiothérapie exclusive avec modulation d'intensité, par rapport à une radio-chimiothérapie dans les UCNTs de risque intermédiaire. 4 centres chinois ont recruté 341 patients atteints d'UCNTs histologiquement confirmés, âgés entre 18 et 65 ans de stades T1-2N1/T2-3N0M0, avec un bon état général (score de Karnofsky≥ 70%). Une randomisation a été prévue selon un schéma (1 :1) entre un bras contrôle où 169 patients ont bénéficié d'une RCC (Cisplatine 100 mg/m2 J1-J22 & J43) et un bras expérimental ou 172 patients ont été traités par une radiothérapie exclusive (RT). Tous les patients présentant des adénopathies cervicales dont le diamètre est ≥30mm, des adénopathies cervicales positives du niveau IV ou plus bas, ainsi que ceux qui avaient un taux pré-thérapeutique d'ADN virale EBV ≥4000 copy/ml, étaient exclus de l'étude. L'objectif principal de l'étude était la survie sans échec thérapeutique (FFS). Après un suivi médian de 41 mois, l'analyse en intention de traiter retrouve un taux de FFS à 3 ans de 90.7% (95% CI 86.2–95.2) pour le bras RT seule, et 92.1% (95%CI 88.8–96.4) pour le bras RCC, avec une différence de -1.4% (limite supérieure de l'IC à 95 % unilatéral 4,5; p non-infériorité=0.00017). En per protocole les résultats étaient tout aussi excellents puisque les taux de FFS à 3 ans étaient respectivement de 90.3%
(95% CI 85.6–95.0) et 92.1% (95% CI 87.8–96.4), pour le bras RT versus RCC, avec une différence de -1.8% (limite supérieure de l'IC à 95 % unilatéral 4,3; p non-infériorité=0.00014).

Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux bras en termes de survie globale, de rechute locorégionale et métastases à distance. Les patients traités par RCC ont présenté plus de toxicités hématologiques grade 3-4, mais aussi non hématologiques, avec plus de vomissements (14,8% pour le groupe RCC et 1,2% pour le bras RT) d'anorexie (29,9% vs 4,8%), de mucite (18,9% vs 9,7%) et de perte de poids (4,7% vs 0,6%). Aucun décès

toxique n'a été déploré.
Conclusion : La radiothérapie seule procure un contrôle comparable de la maladie par rapport à la RCC, une survie superposable et un meilleur profil de toxicité par rapport à la RCC dans les UCNTs de risques intermédiaires.

Nimotuzumab plus chemoradiotherapy versus placebo plus chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC): A prospective, randomized-controlled, double-blinded, multicenter phase III clinical trial.

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est fortement exprimé dans la plupart des carcinomes indifférenciés du nasopharynx (UCNT). il s'agirait d'un facteur pronostique important dans les UCNTs. le Nimotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé doté d'une activité anti EGFR prouvée sur des études rétrospectives, attestant d'un bénéfice en survie en faveur des patients présentant des UCNTs localement avancés traités par une association du Nimotuzumab et de radio chimiothérapie (RCC). Cette étude phase III randomisée multicentrique et prospective vient pour confirmer l'efficacité clinique, en démontrant une meilleure survie à long terme avec un bon profil de tolérance au profit de l'association Nimotuzumab et radio chimiothérapie dans les UCNTs localement avancés. 482 patients porteurs d'UCNTs localement avancés ont été randomisés selon un schéma (3 :1) entre un traitement par une association de Nimotuzumab (200 mg/ semaine, 7-8 semaines) et d'une RCC, versus une RCC (radiothérapie par modulation d'intensité ou conventionnelle + Cisplatine 100mg/m2/21 jours à raison de 3 cycles) plus placebo. L'objectif principal était le taux de survie globale (SG) à 5 ans, et les objectifs secondaires étaient la survie sans maladie (SSM) et le profil de tolérance. L'étude était positive par rapport à tous ses critères de jugement. Le bras expérimental était supérieur en termes de SG à 5ans 76.9% vs 64.3% (log-rank=4.125, p=0.042). le délai médian de SSM était plus long dans le bras expérimental par rapport au bras contrôle 50.6 mois vs 42.6 mois. Les taux de SSM étaient respectivement de 40% et de 14,4% pour le bras avec ou sans Nimotuzumab (log-rank=1.701, p=0.192). l'adjonction du Nimotuzumab n'engendrait pas de sur toxicité, dans cette étude.

Conclusion : le Nimotuzumab plus RCC améliore la SG a 5ans des patients atteints d'UCNTs localement avancés avec un profil de tolérance superposable à celui de la RCC plus placebo.

6002 Oral Abstract Session
Reduced-dose radiotherapy for pretreatment EBV DNA selected low-risk stage III naso-

pharyngeal carcinoma: A single-arm, phase II trial.
Les toxicités liées à la radiothérapie (RT) standard du cancer du nasopharynx (UCNT) à la dose de 70 Gy demeurent assez redoutables. De ce fait, il s'avère nécessaire de mieux sélectionner les patients candidats à une RT à dose réduite.

Dans cette étude phase II chinoise, monobras, les patients (n=216) ont été sélectionnés en fonction du niveau d'expression d'ADN du virus Epstein-Barr (EBV) avant le début du traitement et de la sensibilité à la chimiothérapie d'induction. Les patients à faible risque (taux d'ADN EBV < 4 000 copies/ml) ont reçu deux cycles de TPF (Paclitaxel liposomal à135 mg/m2 à J1, Cisplatine à 25 mg/m2 de J1 à J3, Fluorouracile à 750 mg/m2 en perfusion continue de J1 à J5) toutes les 3 semaines. Les patients ayant eu une réponse complète ou partielle et ayant un niveau d'ADN EBV indétectable ont reçu une RT avec modulation d'intensité à dose réduite de 60 Gy, avec du Cisplatine en concomitant à la dose de 100 mg/m2 à J1, J22 et J43.

Dans cet essai de non-infériorité, la dose de RT à 60 Gy était équivalente à la dose standard chez les patients à faible risque de stade III, répondeurs à la chimiothérapie d'induction.

En effet, après un suivi médian de 25,8 mois, la PFS à 2 ans (objectif principal) était à 94%. Les objectifs secondaires incluant la SG, la SSRLCR (SSR locorégionale) et la SSM à distance à 2 ans étaient respectivement de 100%, 95%, 97%.
La toxicité la plus fréquente était représentée par les nausées (61% de grade 1-2) et 5% de grade 3. Les toxicités majeures de grade 3-4 étaient la leuco-neutropénie (28%), la mucite (11%) et la douleur (13%). La sécheresse buccale (54%) était la toxicité tardive la plus fréquente (grade 1-2). Aucun événement indésirable à long terme de grade 3 ou plus, voir un décès toxique n'a été observé. La qualité de vie n'était pas également dégradée.

An open-label, non inferiority phase III RCT of weekly versus three weekly cisplatin and radical radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (ConCERT trial).

La RCC utilisant le Cisplatine tri-weekly (toutes les 3 semaines) à la dose de 100 mg/m2 est un standard pour les CE ORL localement avancés non opérables (non naso-pharyngés).

Le schéma hebdomadaire de CDDP (40 mg/m2 par semaine) est souvent utilisé en pratique, pour une meilleure tolérance clinico-biologique en plus de son effet radio-sensibi-

lisant, mais sans étude clinique le démontrant.
Il s'agit d'un essai multicentrique de non-infériorité, comparant le schéma weekly au schéma tri-weekly de CDDP en concomitance à la RT, incluant 278 patients.
Les sites primaires étaient représentés par l'oropharynx (59,6 %), le larynx (17,5 %), l'hypopharynx et la cavité buccale (11,6 %). La répartition en fonction du stade TNM était la suivante : 29,1 % de stade III, 50,5 % de stade IVA et 20,4% de stade IVB. 13% des cancers oropharyngés qui ont été testés pour p16 ont été trouvés positifs. L'ECOG PS était de 0-1 dans 78,9 % des cas.

Cet essai académique confirme que la RCC avec du CDDP hebdomadaire n'est pas inférieure au CDDP tri-weekly.

Le taux de contrôle locorégional à 2 ans (objectif principal) était estimé à 60%.
Il s'agit d'un schéma qui a démontré sa meilleure tolérance avec moins d'interruptions de traitements et moins d'hospitalisations et de toxicités et doit maintenant être considéré comme l'une des options les plus recommandées.

A randomized phase II study evaluating concurrent or sequential fixed-dose immune therapy in combination with cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in intermediate- or high-risk, previously untreated, locally advanced head and neck cancer (LA SCCHN).

6007 Oral Abstract Session
Auteur : David Anthony Clump

La séquence optimale de l'adjonction de l'immunothérapie à la radiochimiothérapie (RCC) dans les carcinomes épidermoïdes(CE) de la tête et du cou n'est pas encore connue. Récemment, les résultats de l'essai clinique de phase III Javelin 100 qui a testé l'Avelumab en concomitant à la RCC étaient décevants.

Dans cette étude de phase II randomisée, les patients ayant un CE de la tête et du cou à risque intermédiaire et HPV + (plus de 10 pack /année ou T4 ou N3) ou des CE de l'oropharynx, l'hypopharynx , larynx ou oropharynx HPV – et non prétraités (sans sélection du statut PDL1), ont été randomisés 1 : 1 (stratification selon statut HPV et statut ganglionnaire) pour recevoir soit une RCC (cisplatine 40 mg/m2 hebdomadaire + radiothérapie 70 Gy en 35 fractions) et le Pembrolizumab en concomitant ou en séquentiel (pembro) 200 mg q 3 semaines X 8 doses au total. Le Pembrolizumab a été débuté 1

semaine avant la RCC et continué 2 semaines après la RCC dans les bras concomitant et séquentiel respectivement. L'objectif de l'étude était d'évaluer les 2 schémas (séquentiel et concomitant) afin de choisir la meilleure séquence et proposer des études plus larges dans ce sens.
Résultats : 80 patients ont été randomisés entre Mai 2015 et Mai 2021, 41 patients ont reçu le Pembrolizumab en concomitant à la RCC et 39 patients l'ont reçu en séquentiel. Le suivi médian était de plus de 24 mois. La PFS à 1 et 2 ans était supérieure dans le bras séquentiel (89% versus 82 et 78%). La survie globale à 1 et 2 ans était aussi supérieure dans le bras séquentiel (94% vs 82 et 78%).

Conclusion : dans cet essai de phase II randomisé qui a évalué 2 schémas d'administration du pembrolizumab dans les CE de la tête et du cou localement avancés (soit en concomitant à la RCC ou en séquentiel), le schéma séquentiel semble meilleur concernant la survie sans progression (SSP). Ces résultats doivent être confirmés dans un essai de phase III.

ROMAN : Essai de phase III évaluant la place l'avasopasem manganèse (GC4419) dans l' atténuation de la mucite sévère chez des patients recevant une radio chimiothérapie pour un cancer de la tête et du cou localement avancé non métastatique
Authors M. Anderson

La majorité des patients suivis pour un cancer de la tête et cou présentent une mucite : une toxicité limitante et parfois grave . Malgré l'amélioration des techniques de radiothérapie environ 70 % des patients suivis pour un cancer tête et cou sous RCC par IMRT (radiothérapie par modulation d'intensité) développent une mucite grave grade 3 (dysphagie aux solides) et 4 (dysphagie aux liquides) selon le grading de l'OMS .

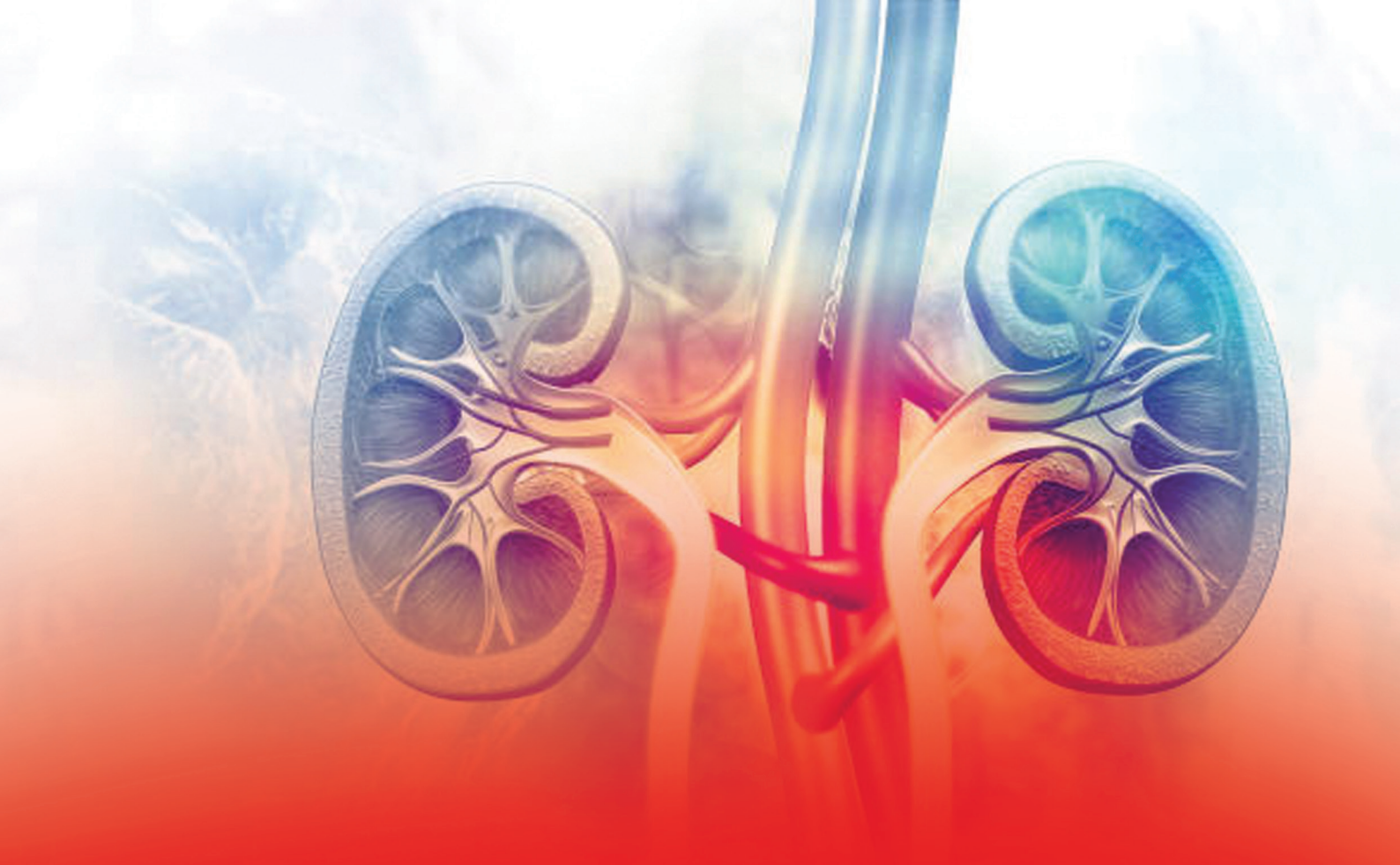
L' avasopasem manganèse (GC4419) est une petite molécule dismutasemimétique sélective expérimentale conçue pour convertir le superoxyde en peroxyde d'hydrogène, ce qui peut protéger les cellules normales des radiations et potentiellement sensibiliser les cellules cancéreuses aux radiations
Dans un essai de phase 2b randomisé en double aveugle, l'AVA a réduit la durée et l'incidence des mucites sévères dûes à la RCC vs placebo pour (Anderson 2019).

L'essai ROMAN est une étude de phase III en double aveugle testant chez les
les patients recevant 60 à 72 Gy d'IMRT (> 50 Gy à ≥ 2 sites de muqueuses orales) plus

cisplatine (hebdomadaire ou toutes les 3 semaines) l' avasopasem 90 mg vs Placebo par perfusion IV de 60 minutes. La sévérité de la mucite selon l'échelle de l'OMS a été évaluée par des évaluateurs formés , toutes les deux semaines pendant la RT et toutes les semaines pendant 2 semaines par la suite.

Le critère d'évaluation principal était l'incidence de la mucite (grade 3 ou 4 de l'OMS) jusqu'à la fin de la RCC . Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la durée de la mucite jusqu'à 2 semaines après l'IMRT et l'incidence de la mucite grade 4 jusqu'à la fin de l'IMRT. 407 patients ont été inclus (241 AVA/166 PBO) ; l'âge médian est de 61 ans ; 86 % d'hommes ; 82 % ont un cancer de l'oropharynx .

Une réduction relative statistiquement significative de 16 % de l'incidence des mucites sévères (54 % contre 64 % ; p = 0,045) et une réduction relative de 56 % de la durée des mucites sévères (médiane, 8 contre 18 jours ; p = 0,002) ont été observées. L'incidence de grade 4 a été réduite de 27 % (p = 0,052).



CANCERS
URO-GÉNITAUX

PR M. FETOHI,
PR G. RAIS,
DR H. MOUZOUNT,
DR H. ABAHSSAIN

BMO | Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 3, N° 12, Octobre 2022

6ème Edition
Version Octobre 2022

CANCERS URO-GÉNITAUX

Par : Pr M. Fetohi, Pr G. Rais, Dr H. Mouzount, Dr H. Abahssain

CANCERS DU REIN

COSMIC-313 : un triplet dans le traitement de 1ère ligne de cancer du rein métastatique

Les combinaisons d'inhibiteurs de checkpoints (IO-IO) ou avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-VEGFR (IO-ITK) ont apporté un bénéfice claire aux patients atteints d'un cancer du rein métastatique (RCCm) en 1re ligne thérapeutique [1].

COSMIC-313 est une étude de phase III randomisée ayant comparé un triplet : cabozantinib-nivolumab-ipilimumab (CNI), au doublet de référence NI + placebo (PNI), chez des patients atteints d'un RCCm à risque intermédiaire (int) ou défavorable (defav) selon les critères de l' IMDC
Un total de 855 patients (75 % IMDC int., 65 % de néphrectomie) ont donc été randomisés pour recevoir CNI versus PNI . Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP). Apres un suivi médian de 20,2 mois (16,1-31,3), la SSP était significativement prolongée dans le bras CNI versus PNI : HR = 0,73 (IC95 : 0,57-0,94 ; p = 0,013), avec une médiane non atteinte (14-NA) versus 11,3 (7,7-18,2) mois. La SSP par sous-groupes pronostiques révèle l'absence de bénéfice chez les patients du groupe IMDC défavorable.
Le taux de réponse objective était supérieur dans le bras triplet avec plus de toxicité.
Cette étude, bien que positive sur son critère principal, pose de nombreuses questions telles que la faible amplitude du bénéfice du triplet, à mettre en balance avec le profil de tolérance et l'absence de supériorité dans le groupe IMDC défavorable.

Aucun bénéfice de l'Atezolizumab en adjuvant dans le cancer du rein

Le pembrolizumab est standard thérapeutique dans le traitement adjuvant du cancer du rein à cellules claires (ccRCC) à haut risque de récidive après néphrectomie [2]
L'étude de phase III IMmotion 010 a évalué l'Atezolizumab (ATEZO) versus placebo (PBO) chez des patients atteints d'un ccRCC à haut risque de récidive après néphrectomie.
Un total de778 patients néphrectomisés ont été randomisés pour recevoir de l'ATEZO (n = 390) ou un PBO (n = 388) toutes les 3 semaines pendant 1 an. Ils devaient avoir un risque

de récidive intermédiaire à haut (pT2 grade 4 ou pT3 grade 3-4 ou pT4 ou N1), a. Le critère de jugement principal était la survie sans maladie (SSM) .

Avec un suivi médian de 49,5 mois, la médiane de SSM était de 57,2 mois (IC95 : 44,6- non atteinte) pour l'ATEZO et de 49,5 mois (47,4-non atteinte) pour le PBO, avec un HR à 0,93 ((IC95 : 0,75-1,15) ; p = 0,495), soit une absence de supériorité significative. Les SSM à 24 mois étaient respectivement de 67 versus 65 %. Une analyse prévue du sous-groupe de patients PD-L1 IC2/3 (cellules immunitaires ≥ 5 %) évalués par revue radiologique centralisée montrait une différence de SSM plus marquée (HR = 0,57 ; IC95 : 0,29-1,15), sans toutefois atteindre le seuil de significativité. PBO, incluant 14,1 % et 4,7 % d'événements indésirables liés au traitement.

La raison de ce résultat discordant avec celui du pembrolizumab n'est pas évidente. À ce stade, le plus probable semble être une moindre efficacité des anti-PD-L1 versus anti-PD-1 dans le RCC comme cela est constaté au stade métastatique.

Confirmation d'efficacité de l'association pembrolizumab-Lenvatinib dans le carcinome rénal à cellules claires métastatique

L'association Pembrolizumab-Lenvatinib (LEN + PEMB), évaluée dans l'étude CLEAR, a montré un bénéfice clair en termes d'efficacité (taux de réponse objective (TRO), survie sans progression (SSP)) dans le carcinome rénal à cellules claires en 1re ligne métastatique [3].

C.G. Porta a rapporté les données actualisées à 33 mois de suivi médian.
La SSP médiane était de 23,3 mois pour LEN + PEMB versus 9,2 mois pour le Sunitinib, confirmant le maintien de la supériorité de la combinaison (HR = 0,42 ; IC95 : 0,34-0,52) proche de celui rapporté initialement (HR = 0,39), et consistant quel que soit le risque IMDC . De même, le TRO était similaire à celui rapporté initialement avec une nette supériorité de la combinaison, respectivement 71,0 versus 36,1 % incluant 17,2 et 4,2 % de réponse complète. La durée de réponse était également très en faveur de la combinaison, avec des médianes respectives de 26,0 et 14,7 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les 2 bras, mais la tendance à la supériorité du bras combinaison était maintenue.

Pembrolizumab (Pembro) plus Axitinib (Axi) versus Sunitinib comme traitement de pre-

mière ligne dans le carcinome rénal à cellules claires avancé (mRCC) : résultats du suivi de 42 mois de l'essai KEYNOTE-426

les données de suivi sur 42 mois de l'essai KEYNOTE-426 est une étude de phase III évaluant le pembrolizumab en association avec l'axitinib comme traitement de première intention du carcinome à cellules claires du rein (ccRCC). La première analyse intermédiaire de ce doublet, publiée en 2019[4], a montré une amélioration statistiquement significative de la survie globale et de la survie sans progression par rapport au sunitinib. Cette année à ASCO on a les données de suivi médian de 42,8 mois. le suivi au long terme confirme la supériorité en termes de survie globale et de survie sans progression du traitement combiné par rapport au sunitinib . La survie globale médiane des patients traités par pembrolizumab et axitinib était de 45,7 mois, versus 40,1 mois pour le sunitinib.

La médiane de survie sans progression dans le bras pembro/axitinib était de 15,7 mois contre 11,1 mois dans le bras sunitinib (HR pour la progression 0,68, IC à 95 % 0,58-0,80, p < 0,0001). Le pembrolizumab et l'axitinib ont entraîné un Le taux de réponse objective était de 60,4 %, dont 10 % des réponses complètes avec le doublet versus 39,6 % avec le sunitinib, dont 3,5 % de réponses complètes.

Cet ensemble de données représente le suivi le plus long à ce jour de l'association d'un inhibiteur du point de contrôle immunitaire et d'un inhibiteur de la tyrosine kinase comme traitement de première ligne pour le mRCC. Le suivi à long terme n'a révélé aucun nouveau signal de toxicité par rapport au rapport à la publication initiale.

REFERENCES

1. Powles T et al. ESMO guidelines 2021.
2.Choueiri TK et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. NEJM 2021;385(8):683-94.
3. Motzer RJ et al. NEJM 2021.
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116-1127.

CANCERS DE LA PROSTATE

Le congrès américain en oncologie clinique ASCO2022 a été sans grand scoops pour les onco-urologues en matière de cancer de la prostate mais comportait enfin des actualisations et des analyses de sous-groupes intéressantes qu'on peut distinguer par situation clinique:

Cancer prostate hormonosensible métastatique CPHS M+

Ces dernières années, de grandes avancés ont été réalisés dans cette situation principalement obtenues grâce aux résultats d'essais randomisés montrant un avantage significatif des traitements systémiques pour tous les patients qui commencent une hormonothérapie de longue durée : Docétaxel plus prednisolone/prednisone (DocP) et plus récemment, les hormonothérapies de nouvelle génération HNG (enzalutamide, apalutamide darolutamide) seuls ou en association de la chimiothérapie par docétaxcel. Le paysage thérapeutique continue à s'enrichir avec un nouveau antiandrogène qui nous vient cette fois de l'Asie. Les investigateurs principalement chinois, ont randomisé les patients avec CPHS M+ à recevoir le SHR3680 (HNG)ou le bicalutamide en plus de la castration.

Tous les patients de l'étude avaient un haut volume selon CHARTEED. Le SHR3680 a réduit significativement le risque de progression radiographique ou de décès (objectifs primaires) par rapport au bicalutamide (HR 0,44,p < 0,0001 ; médiane non atteinte vs 25,1 mois). Les données sur la SG non encore atteintes.
Les points essentiels qu'on peut retenir de cette étude sur un nouveau HNG

* Forces de l'étude: un contrôle actif, avec une conception efficace.
* Les faiblesses de l'étude : ces résultats peuvent être non applicables à une population mondiale de patients.
* Cela change-t-il la pratique clinique ? Non, autres études sont nécessaires en dehors de la Chine et un plus long suivi de SG

Évaluation des critères cliniques intermédiaires (ICE) comme substituts potentiels de la survie globale (OS)
STOPCAP M1 consortium présenté par Halaby et al
Compte tenu de l'histoire naturelle souvent longue du cancer de la prostate, les essais contrôlés randomisés dans le cadre d'un traitement hormono-sensible peuvent prendre

de nombreuses années avant de rapporter les résultats de la survie globale (OS). Il a donc été intéressant de déterminer si d'autres résultats cliniques pouvant être mesurés plus tôt dans l'évolution de la maladie pouvaient servir de substituts au résultat de référence qu'est la survie globale.

Le Dr Halabi a présenté une méta analyse, 9 essais (13 comparaisons cliniques, 8 612 patients) présentaient des données qui ont pu être recueillies pour cette étude.
Les effets du traitement sur la survie sans progression radiologique SSPR et la survie sans progression clinique SSPC étaient corrélés à la SG dans tous les essais. La SSPR et la SSPC semblent être des critères de substitution valables pour la survie globale des hommes atteints de mHSPC

* Les points forts de l'étude sont le grand nombre de patients, les données sur les patients et les multiples essais cliniques randomisés.
* Les faiblesses de l'étude sont que les études n'avaient pas de définitions uniformes des critères d'évaluation, et que les études plus anciennes n'ont pas de variables pronostiques (par exemple, le volume, de novo).
* Cela change-t-il la pratique clinique ? Oui, la pratique de la conception des essais cliniques. Cependant, nous avons besoin d'un suivi plus long avec les études plus récentes

Une actualisation de la phase III d'ENZAMET a été également présentée :

La première analyse de l'étude ENZAMET (1 125 patients randomisés), avec un suivi médian de 34 mois et 243 décès, avait montré un avantage en SG de l'enzalutamide (versus un antiandrogène conventionnel non stéroïdien) combiné à une suppression androgénique dans les cancers de la prostate hormonosensibles métastatiques (CPHSm) (HR = 0,67 ; IC95 : 0,52-0,86 ; p = 0,002) [1]. I.D. Davis (abstr. LBA5004) a présenté une actualisation de la SG.

Disposant de 3 ans de recul supplémentaire, cette nouvelle analyse avec un suivi médian de 68 mois et 476 décès enregistrés retrouve une réduction de mortalité de 30 % (p < 0,0001) (figure 2). Le bénéfice est retrouvé dans les sous-groupes d'intérêt comme les patients atteints d'un CPHSm de haut volume, sélectionnés pour recevoir du docétaxel.

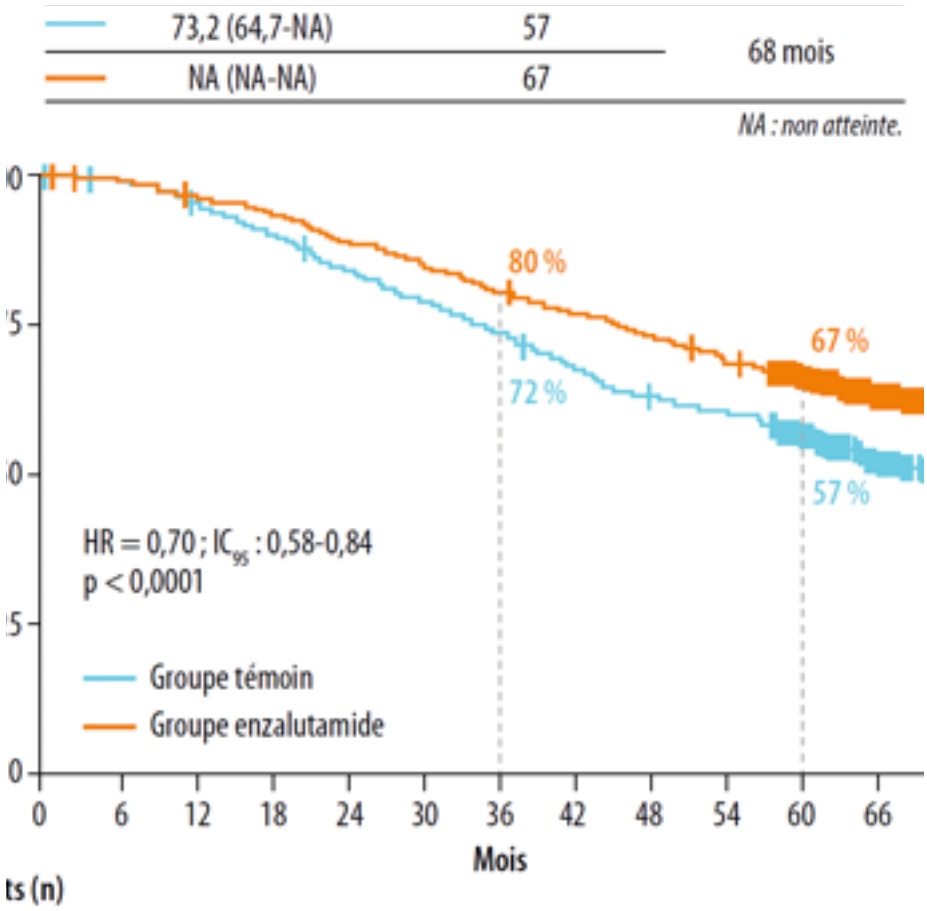


Fig 1 : Actualisation de la survie globale de l'essai ENZAMET

CP résistant à la castration

Pas de grand scoop dans le cancer de la prostate résistant à la castration, avec cependant la mise à jour des données sur la radiothérapie métabolique au 177Lu-PSMA-617 (LuPS-MA) et le TEP-scan au PSMA. Plusieurs actualisations de résultats d'études sur les HGN et iPARP récemment publiés ont également été actualisés :

Étude randomisée TheraP (ANZUP 1603)

Dans TheraP, 200 patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) en progression après docétaxel, avec métastases hyperfixantes au PET-scan au PSMA, ont été randomisés entre radiothérapie métabolique par 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) toutes les 6 semaines × 6 cycles maximum et cabazitaxel 20 mg/ m2 toutes les 3 semaines × 10 cycles maximum. Les données de survie globale (SG) après un suivi de 3 ans ont été présentées par M.S. Hofman (abstr.5000).
Les données préliminaires, déjà publiées dans le Lancet en 2021, montraient une amélioration en termes de taux de réponse PSA (66 versus 37 %), de réponse RECIST (49 versus 24 %) et de survie sans progression (SSP) (HR = 0,62), avec moins de toxicités de grade 3-4 (33 versus 53 %).

Après un suivi de 36 mois, la médiane de SG était similaire pour les patients randomisés : 19,1 et 19,6 mois ;

Étude VISION : PET-scan initial peut-il être un facteur pronostique ?

L'objectif de cette étude de sous-groupe, présentée par P. Kuo (abstr. 5002) et menée à partir d'un sous-groupe de 548 patients, était d'analyser l'association avec la SSPr, la SG et la réponse biologique (PSA50).

Une SUVmax élevée est associée à une amélioration clinique. Les patients du plus haut SUV avaient des médianes de SSPr et de SG de 14,1 et 21,4 mois versus 5,8 et 14,5 mois pour le SUV le plus bas.

L'absence de lésions hyperfixantes au PSMA aux niveaux osseux et hépatique ainsi qu'une charge tumorale faible sont des indicateurs de bon pronostic.

Plus la SUVmax de la TEP gallium PSMA est élevée, meilleures sont la réponse clinique, la survie sans progression et la survie globale. Peut-être, pour nos prochaines RCP, tiendrons-nous compte de cette intensité de marquage du PSMA à la TEP pour choisir une radiothérapie interne vectorisée ?
Enfin, les anti-PARP occupent le terrain en phase d'hormonorésistance , l'étude BRCA Away avec l'association abiratérone + olaparib :La réunion annuelle 2022 de l'ASCO comportait une session sur le cancer de la prostate, dont une présentation du Dr Maha Hussain sur BRCAAway, un essai randomisé de phase 2 portant sur l'abiratérone, l'olaparib ou l'abiratérone + olaparib chez des patients atteints de CPMRC présentant des défauts de réparation de l'ADN.

L'olaparib, un inhibiteur de PARP, est approuvé pour les patients atteints de CPMRC présentant des mutations germinales ou somatiques délétères du gène de réparation par recombinaison homologue. PARP1 interagit avec la signalisation androgène, et les cellules tumorales résistantes à la castration présentent une activité PARP1 accrue.

BRCAAway est un essai de phase 2 multicentrique, randomisé, ouvert, sélectionné en fonction des biomarqueurs, qui évalue l'efficacité du ciblage des récepteurs des androgènes par rapport à l'inhibition de PARP par rapport à une combinaison chez les patients atteints de CPCRm de première ligne présentant des mutations germinales et/ou somatiques du gène de réparation par recombinaison homologue dans BRCA1, BRCA2 ou ATM. Les patients ont été randomisés 1:1:1 dans le bras 1 abiratérone (1000 mg par jour) + prednisone (5mg bid) (abiratérone + prednisone), le bras 2 olaparib (300 mg bid) ou le bras 3 olaparib + abiratérone + prednisone. Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression (PFS)

Le PSA indétectable, la SSP médiane et la SSP à 12 mois par bras sont énumérés ci-dessous :

Arm (evaluable patients)	Undetectable PSA n (%)	Median PFS (95% CI) in Months	12-month PFS rate (95% CI)	Unadjusted hazard ratio (Arm 3 vs Arms 1 and 2)
1: Abi/pred (19)	5 (26%)	10.4 (5.6, NA)	40% (0.21, 0.77)	0.17 (95% CI: 0.05, 0.56)
2: Olaparib (21)	4 (19%)	11.3 (11.0, NA)	49% (0.29, 0.82)	0.15 (95% CI: 0.05, 0.49)
3: Abi/pred + olaparib (21)	7 (33%)	NA (23.8, NA)	95% (0.86, 1.0)	-

Le Dr Hussain a conclu sa présentation sur l'étude randomisée de phase 2 BRCAAway en soulignant que chez les patients atteints de mCRPC présentant des altérations inactivatrices de BRCA1, BRCA2 et/ou ATM, l'association abiratérone + prednisone + olaparib a été bien tolérée et a permis d'obtenir une durée de vie plus longue et une meilleure réponse du PSA par rapport à l'un ou l'autre agent seul.

Y aura-t-il encore une place de nouvelle chimiothérapie ?

ModraDoc006 est une formulation orale de docétaxel et pour améliorer la biodisponibilité de ModraDoc006, il est co-administré avec le ritonavir, un inhibiteur du cytochrome P450 3A4 et de la P-glycoprotéine.

Cette association présente des avantages potentiels en termes de commodité pour le patient, d'élimination des réactions liées à la perfusion, ainsi que d'autres avantages en termes de toxicités limitant la dose typique des taxanes.
Lors de l'ASCO 2022, les données sur les résultats de la plus grande cohorte, recevant la dose la plus faible, ont été présentées.

Les patients éligibles avaient un CPRC M+, un statut de performance de 0-1, et aucune chimiothérapie antérieure ; Soixante-deux patients ont été recrutés dans une étude ouverte randomisée 1:1 comparant ModraDoc006/ritonavir 20-20 mg combiné à 200-100 mg de ritonavir selon un schéma biquotidien hebdomadaire («20-20/200-100 mg»), avec le docétaxel IV 75 mg/m2 en cycles de 21 jours. Tous les patients ont reçu 5 mg de prednisone par voie orale deux fois par jour.

La durée médiane de la SSPR n'a pas été atteinte dans les deux bras de l'essai.

ModraDoc006/ritonavir est une option thérapeutique attrayante pour le développement dans le CRPC M+ et a démontré un profil de sécurité favorable, avec des toxicités gastro-intestinales légères (principalement de grade 1), aucun événement indésirable hématologique, une diminution de la neuropathie et de l'alopécie.
Les taux de réponse de la tumeur et de la PSA, ainsi que la SSPR étaient comparables à ceux du docétaxel IV.

Les résultats de cette étude justifient de manière convaincante l'évaluation de ce traitement en phase 3.

CANCER DE VESSIE

A l'instar des autres localisations, l'immunothérapie a été un traitement phare dans la prise en charge du cancer de la vessie aussi bien non infiltrant le muscle que les tumeurs infiltrantes.

De nouvelles thérapies ciblées ont également démontré leur place dans le traitement des TVIM avancées.

Ces études ont été présentées lors des assises du congrès annuel 2022 de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO).

Le traitement "tétra-modal" pour le cancer de la vessie localement avancé par radio-immunothérapie préopératoire : résultats préliminaires de l'étude RACE IT

Le cancer de la vessie localement avancé (TVIM-LA) est une entité agressive, avec un risque majeur de récidive après traitement maximaliste, incluant souvent chimiothérapie ± chirurgie, alors même que la stratégie de prise en charge optimale n'est pas clairement établie [1] Des données publiées suggèrent le bénéfice de la radiothérapie (RT) préopératoire dans ce contexte . Parallèlement, il existe un rationnel préclinique fort à associer la RT et les immunothérapies , ayant conduit à développer cette stratégie dans plusieurs études de phase II de préservation vésicale. [1]

L'idée d'une radio-immunothérapie avant cystectomie pour les TVIM-LA est donc intéressante. L'étude RACE IT a inclus 33 patients atteints d'une TVIM T3/T4 et/ou N+ (30 %), considérés inéligibles au cisplatine (30 %) ou ayant refusé la chimiothérapie, ECOG PS 0 (91 %), 1 ou 2.

Les patients recevaient du nivolumab (NIVO) tous les 15 jours pour 4 cures, associé à la RT sur 5 semaines, puis devaient être opérés entre la 11ème et 15ème semaine. 87 % ont complété ≥ 2 cycles de NIVO, ≥ 23 fractions de RT et réalisé la chirurgie avant la semaine 15 (objectif principal).Le taux de réponse objective en imagerie (ORR) était de 71 %, sans que les modalités de l'évaluation soient précisées. Le taux de ypT0 était de 39 %, de yp ≤ T1 de 58 % et de ypN+ de 19 %.Le taux de survie sans maladie à 12 mois était de 91 %.
35 % des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement de grade ≥ 3, et 26 % ont arrêté le NIVO pour toxicité. [1]

La conclusion des auteurs est que l'étude est positive et cette stratégie faisable. Certes, l'idée est séduisante pour des patients qui présentent une maladie localement avancée dont on sait que le risque de rechute est majeur.

Pourtant, aucune information n'est donnée sur l'impact de cette stratégie sur le taux de complications per- ou postopératoires, sur la morbidité globale, ou sur le bénéfice carcinologique à long terme.

Il est donc difficile d'affirmer que cette stratégie est la bonne, d'autant que la chimiothérapie par cisplatine (notamment le protocole MVAC dose-dense) pour les patients éligibles (70 % de cette étude, qui auraient refusé le traitement !) pourrait encore être importante dans une stratégie maximaliste. [1]

À l'inverse, l'intérêt d'un traitement conservateur est justement de rester conservateur et on peut raisonnablement se poser la question de l'intérêt de la chirurgie pour des patients atteints d'une TVIM-LA, notamment N+, en complément d'une RT-IO. [1]
En l'absence de résultats plus robustes, le traitement "tétra-modal" reste pour l'instant dans le monde du possible, mais n'est pas recommandé.

Expression de PD-L1 dans le cancer urothélial métastatique :

IMVigor130 est un essai de phase III au schéma hiérarchique qui comparait l'efficacité d'une chimiothérapie (CT) par platine-gemcitabine + atézolizumab versus CT seule versus atézolizumab seul en 1re ligne chez plus de 1 200 patients atteints d'un cancer urothélial métastatique. Les résultats (déjà présentés) ont montré le bénéfice du bras A versus le bras C sur la survie sans progression (survie globale (SG) non mature. [2]

La place de l'atézolizumab seul reste débattue, puisqu'il existait une tendance à l'amélioration de la SG dans le bras B versus le bras C chez les patients PD-L1high selon le test SP142 dans la population totale (HR = 0,68 ; IC95 : 0,43-1,08), et surtout chez les patients inéligibles au cisplatine (HR = 0,53 ; IC95 : 0,30-0,94).

Pour préciser le rôle potentiel de l'expression de PD-L1, les auteurs ont étudié l'impact des tests IHC SP142 (score IC - VENTANA® ; marquage cellules immunitaires) et 22C3 (score CPS –pharmDx®/Dako ; marquage cellules immunitaires et tumorales) sur la SG dans cette étude, ainsi que les corrélations biologiques associées. [2]

la concordance est bonne (environ 80 %), mais pas parfaite, entre les 2 tests, avec environ 15 % de patients SP142C IC0/1 et 22C3 CPS ≥ 10 et plus de 5 % IC2/3 et CPS < 10.
le test SP142 marque préférentiellement les cellules dendritiques (CD), indispensables à la régulation de l'immunité T-médiée, par rapport aux autres cellules myéloïdes.
le score SP142 semble avoir une meilleure valeur pronostique pour la SG (HR = 0,55 ; IC95 : 0,39-0,77 pour IC2/3 versus 0/1) que le score 22C3 (HR = 0,83 ; IC95 : 0,63-1,10 pour CPS ≥ 10 versus < 10) sous atézolizumab seul.

Il semble également être un meilleur marqueur prédictif pour l'atézolizumab en monothérapie versus CT, notamment pour le sous-groupe des patients inéligibles au cisplatine [2]

si l'on combine les 2 scores, les patients SP142 IC2/3 + 22C3 CPS ≥ 10 avaient la meilleure SG, quel que soit le traitement, alors que les patients SP142 IC0/1+ 22C3 CPS ≥ 10 avaient la SG la moins longue .

Les auteurs concluent à l'utilisation préférentielle du test SP142 avec l'atézolizumab et expliquent ces résultats en soulignant le rôle majeur des CD dans l'immunogénicité sous atézolizumab, mieux évaluées par le score SP142.

Pour autant, on ne sait pas quels auraient été les résultats avec une autre molécule d'immunothérapie.

Ces analyses ne changent pas non plus le fait que l'atézolizumab en monothérapie n'est pas un traitement disponible actuellement en 1re ligne pour les patients inéligibles au cisplatine, même si la tumeur surexprime PD-L1. [2]

N'oublions pas, par ailleurs, les nouvelles stratégies en développement dans cette population, incluant les ADC + immunothérapie, dont les résultats pourraient être disponibles dans les 2 ans à venir.

Les biomarqueurs circulants dans l'étude JAVELIN Bladder 100 :

L'avélumab (AVE) en entretien est désormais un standard chez les patients atteints d'un cancer urothélial métastatique, stables ou en réponse après une 1re ligne de chimiothérapie (CT) par platine, sur les données de l'essai JAVELIN Bladder 100, qui a montré l'amélioration de la survie globale (SG) avec l'AVE versus soins de support (BSC) : 21,4 versus 14,3 mois (HR = 0,69 ; p < 0,001) . [3]

Des analyses exploratoires rétrospectives de biomarqueurs (BioM) ont montré qu'un niveau élevé de la charge mutationnelle (TMB), de l'activité immunitaire tumorale, via la signature d'expression génique JAV-immuno, ou d'agrégation des lymphocytes dans les structures lymphoïdes tertiaires (TLS), étudiée à travers une signature d'expression génique spécifique (TLS-sign), était associé à un bénéfice en SG du traitement d'entretien. [3]

Un même gène peut présenter différentes conformations chromatiniennes par formation de boucles (loops), responsables d'une activité différentielle du gène.

La plateforme EpiSwitch® permet de caractériser et d'étudier l'architecture 3D du génome selon les loops de la chromatine, en définissant des signatures de conformation chromatinienne, mesurables par PCR. [3]

Cette technique a été appliquée pour analyser les loops de la chromatine des leucocytes circulants à partir des échantillons sanguins de 496 patients inclus dans l'étude JAVELIN Bladder 100. Ces analyses ont été comparées à la signature JAV-immuno pour construire un modèle final permettant d'identifier des loci/gènes potentiellement impliqués dans ces phénomènes de régulation.

C'est ainsi que le gène POU2F2, codant pour un facteur de transcription impliqué dans la maturation des lymphocytes B (LB) et l'initiation de la réponse immunitaire humorale dépendante des LT, a été identifié.

L'expression de POU2F2 est associée à un score élevé pour les signatures JAV-immuno et TLS-sign, et donc une évolution favorable sous AVE. [3]

À l'inverse, la présence d'une loop chromatinienne au niveau du gène POU2F2 est associée à une régulation négative de l'expression et de la fonction du gène, donc un bénéfice moins net de l'AVE. De la même façon, chez les patients avec une charge mutationnelle (TMB) basse (facteur prédictif d'immunogénicité réduite et de mauvaise réponse à l'immunothérapie), la présence ou l'absence de la loop chromatinienne de POU2F2 peut conditionner la sensibilité à l'AVE , probablement en compensant par l'augmentation de l'efficacité des TLS si la loop est absente.

Cancer de la vessie localisé : IRM ou résection endovésicale ?

La prise en charge initiale d'un cancer de la vessie localisé repose sur l'identification de la tumeur en cystoscopie souple, puis la résection endovésicale (RTUV) la plus complète possible sous AG, avant d'envisager de compléter le traitement local et/ou systémique selon les modalités les plus adaptées au patient. [4]

Le rationnel de l'étude BladderPath est que la RTUV pourrait retarder la prise en charge chirurgicale et gêner l'évaluation en imagerie. [4]

Les auteurs proposent donc une étude randomisée comparant le circuit diagnostique et thérapeutique "classique" (cystoscopie --> RTUV --> traitement local et/ou systémique) à une stratégie intégrant l'IRM (et une évaluation basée sur la certitude du radiologue) qui permettrait d'éviter la RTUV dans certains cas[4]

143 patients ont finalement été inclus dans cette étude, dont 32 % âgés d'au moins 75 ans et 46 % avec une suspicion de TVIM dès l'inclusion. L'objectif principal était le temps jusqu'à traitement optimal (TTO) après confirmation du caractère infiltrant de la tumeur vésicale. Le TTO était amélioré grâce à l'utilisation de l'IRM (53 jours) comparativement au circuit classique (98 jours), p = 0,0046. [4]

L'IRM serait-elle la clé d'une bonne prise charge ?

une évaluation IRM précise, sans RTUV, pourrait se justifier chez des patients très âgés ou fragiles, où l'on aimerait minimiser le risque de complications, potentiellement dans une stratégie conservatrice.
Dans les autres cas, cela ne remplacera pas, en tout cas pour l'instant, la RTUV

Analyse de l'étude VESPER : impact des sous-groupes moléculaires

L'étude de phase III VESPER/GETUG-AFU V05 a montré la supériorité d'une chimiothérapie (néo)adjuvante par MVAC dose-dense comparée au schéma cisplatine-gemcitabine sur de nombreux critères cliniques, dont la survie sans progression (SSP) à 3 ans[5].

Parallèlement, de nombreux travaux ont montré l'impact des sous-types moléculaires sur la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CNA), avec une publication récente proposant une classification "Consensus" à 6 sous-types : luminal papillaire (LumP), luminal non spécifié (LumNS), luminal instable (LumU), Stroma-rich, basal/squameux (Ba/Sq) et

neuroendocrine like (NE-like), avec un pronostic et une réponse variables à la CNA selon le sous-type.Cette dernière classification a été appliquée à 229 patients de l'étude VESPER[6].

il existe une hétérogénéité spatiale (sous-types mixtes) dans 15 % des cas. les sous-types mixtes répondent moins bien à la CNA, alors qu'il n'y a pas de différence significative entre les autres sous-types[7] [8].

En analyse multivariée, la présence d'emboles lymphovasculaires (LVI+) est aussi un facteur de mauvais pronostic, indépendamment du sous-type moléculaire. Cependant, l'évolution défavorable du sous-type Ba/Sq après CNA contredit les données qui avaient été établies jusqu'à présent.

La réalité biologique et moléculaire des tumeurs de la vessie est en réalité très complexe, en témoigne le nombre de classifications moléculaires différentes établies dans les 10 dernières années[9].

Le nombre de sous-types moléculaires (ici 6) limite le nombre de patients par catégorie et rend difficile des analyses concluantes.

Analyses de biomarqueurs de l'étude CheckMate 274 :

L'étude de phase III CheckMate 274 a montré que le nivolumab (NIVO) adjuvant améliorait significativement la survie sans maladie (SSM) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un cancer urothélial à haut risque opéré, après ou sans chimiothérapie néoadjuvante, dans la population en ITT (HR = 0,70 ; IC98 : 0,55-0,90), et encore plus dans la population PD-L1+ (HR = 0,55 ; IC98 : 0,35-0,85). L'EMA a d'ailleurs approuvé le NIVO chez les patients PD-L1+ en mars 2022.

Toutefois, les données de survie globale (SG) ne sont pas encore connues, et des questions persistent sur la sélection des patients les plus à même de bénéficier du NIVO[10]. . C'est dans cette optique que les auteurs présentent une analyse exploratoire de biomarqueurs, appliquée à la SSM.

Les marqueurs pro-inflammatoires, tels que la signature génique IFNγ et l'expression de gène CD4 (technique RNA-seq), sont corrélés avec l'efficacité du NIVO mais pas au placebo . L'impact semble d'ailleurs significativement modulé par le niveau du score (high/medium/low[10]).

On observe des résultats similaires avec :

– l'expression de CD8 (en IHC), même si l'effet du NIVO ne semble pas varier selon le score (p = 0,153) . Une forte corrélation était par ailleurs observée entre l'expression de CD8 et la signature génique IFNγ ;

– la charge mutationnelle (TMB, whole exome sequencing), avec une association positive entre TMB et SSM selon une analyse en variable continue (p = 0,001) bien que la différence entre NIVO et placebo soit moins robuste sur la plan statistique (p = 0,081), suggérant qu'il pourrait plutôt s'agir d'un facteur pronostique que prédictif .

ces biomarqueurs étaient plus fréquemment retrouvés à un niveau élevé dans les tumeurs surexprimant PD-L1.

En pratique, même si ces données restent exploratoires, elles confirment qu'une immunogénicité tumorale préexistante favorise la réponse à l'immunothérapie (CQFD).

Enfortumab vedotin + pembrolizumab dans l'étude EV-103 : une nouvelle combinaison en 1re ligne pour les patients atteints d'un cancer urothélial métastatique inéligibles au cisplatine

L'enfortumab vedotin (EV) est un anticorps conjugué (ADC) dirigé contre la protéine de surface nectine-4, utilisé désormais après platine et immunothérapie chez les patients atteints d'un cancer urothélial métastatique (mUC) (étude EV-301).

L'EV-103 est une étude de phase Ib/II multicohorte qui teste l'EV en monothérapie ou en association dans différentes situations cliniques chez des patients atteints de mCU.

Les premiers résultats de l'association EV + pembrolizumab (PEMBRO) chez 45 patients de la cohorte A ayant un mCU inéligibles au cisplatine étaient déjà encourageants[11].
Ce sont ici les résultats de la cohorte K qui sont présentés, dans la même population de patients atteints de mCU inéligibles au cisplatine, avec une randomisation entre la combinaison EV + PEMBRO (n = 76) ou EV en monothérapie (n = 73), avec l'EV donné à 1,25 mg/kg à J1 et J8 de cycles de 21 jours[11].

La raison de l'inéligibilité au cisplatine étaient l'insuffisance rénale dans la majorité des cas (> 60 %), suivie des troubles auditifs (15 %) ou un PS 2 (8 % EV + PEMBRO et 12 % EV en monothérapie). Retenons que dans les bras EV + PEMBRO et EV en monothérapie, 40

et 29 % des patients avaient une tumeur du haut appareil, 82 et 81 % des métastases viscérales, avec 48 et 41 % de métastases hépatiques, et 41 et 38 % un score PD-L1 CPS ≥ 10. Le taux de réponse objective (TRO) était de 64,5 % pour EV + PEMBRO et 45,0 % pour EV en monothérapie, avec 10,5 et 4,0 % de réponse complète, respectivement. L'efficacité de l'EV + PEMBRO était maintenue quels que soient le site métastatique ou le statut PD-L1. La rapidité (temps médian : 2 mois) et la durée de la réponse (mDdR : NA (10,2 mois-NA) pour EV + PEMBRO et 13,2 mois (6,1 mois-16,0 mois pour EV en monothérapie)) confirment l'efficacité de l'EV, notamment en combinaison avec l'immunothérapie.

La survie sans progression médiane (SSPm) n'était pas atteinte (8,3 mois-NA) pour EV + PEMBRO et de 8 mois (6,0 mois-10,4 mois) pour EV en monothérapie. La survie globale médiane (SGm) était d'environ 22 mois dans les 2 bras après 15 mois de suivi, avec un taux de SG à 12 mois de 81 % pour EV + PEMBRO et de 71 % pour EV en monothérapie[12]..

Les effets indésirables liés au traitement (EILT) étaient compatibles avec la tolérance attendue de l'EV en monothérapie, avec cependant une fréquence plus marquée de fatigue, de neuropathie sensitive de grade ≥ 2, d'alopécie, de prurit et de xérophtalmie de grade ≥ 2 avec l'association EV + PEMBRO, représentant une "sur-toxicité" d'environ +15 %. À l'inverse, l'incidence des autres troubles visuels (flou visuel, atteinte de la cornée) ou du diabète ne semblait pas majorée avec la combinaison. La neuropathie était la cause la plus fréquente d'arrêt de traitement dans les 2 bras[12]..

Les EILT sérieux et les décès toxiques représentaient 24 et 4 % (3 patients : pneumopathie, détresse respiratoire et sepsis) dans le bras EV + PEMBRO, contre 15 et 3 % (2 patients : défaillance multi-organe et détresse respiratoire) dans le bras EV en monothérapie.

Ces résultats confirment l'efficacité d'une stratégie EV + PEMBRO chez des patients atteints d'un mCU inéligibles au cisplatine et naïfs de traitement, avec une toxicité qui restera gérable.

RÉFÉRENCES

1. Diaz DA et al. Clin Genitourin Cancer 2015.
2. Galsky MD et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020;395(10236):1547-57 et ASCO® GU 2021.
3. Powles T et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218-3
4. Panebianco V et al. Eur Urol 2018
5. Pfister C et al. J Clin Oncol 2022.
6. Choi M et al. 2014.
7. Seiler R et al. Eur Urol 2017.
8. Roberstson AG et al. Cell 2017.
9. Kamoun A et al. Eur Urol 2020.
10.Bajorin DF et al. N Engl J Med 2021
11. Powles T et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021;384(12):1125-35.
12. Rosenberg E et al. ASCO® GU 2020.



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

ISSN : 2028-005X