

# BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

Organe de l'Association Marocaine de Formation  
et de Recherche en Oncologie Médicale

Supplément 1, Jour 1, 29 Mai 2020

## En Temps Réel SPECIAL ASCO 2020



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

# Best of ASCO 2020

Synthèse du 29 Mai 2020

## Comité de publication

Pr. Hassaan ERRIHANI

## Comité de Coordination

Pr. Hind MRABTI  
Dr. Narjiss BERRADA

## Comité Scientifique

Pr. Hassan ERRIHANI  
Pr. Mohamed ICHOU

## Comité de Rédaction

### CANCERS DU SEIN

Dr. Narjiss BERRADA  
Pr. Fatimazahra EL MRABET  
Pr. Mouna BOURHAFOUR  
Dr. Youssef BENSOUDA

### CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Pr. Rachid TANZ  
Dr. Mustapha EL KABOUS  
Dr. Saoussane KHARMOUM  
Pr. Mohamed FADLI

### CANCERS GENITO-URINAIRES

Pr. Tarik MAHFOUD  
Dr. Ghizlane RAISS  
Dr. Halima ABAHSSAIN  
Pr. Mohamed FETOHI  
Dr. Kawtar HASSANI  
Pr. Karima OUALLA

### CANCERS DIGESTIFS

Pr. Hind MRABTI  
Pr. Saber BOUTAYEB  
Dr. Mouna KAIRAOUANI  
Pr. Rhizlane BELBARAKA  
Pr. Zined BENBRAHIM

### CANCERS PULMONAIRES

Pr. Ibrahim EL GHISSASSI  
Pr. Yassir SBITTI  
Dr. Hamza ETTAHRI  
Pr. Said AFKIR  
Dr. Lamy BOULAAMANE  
Dr. Hind EL YACOUBI

# Editorial



Pr. Hassan Errihani

L'impact de la pandémie COVID-19 que traverse le monde en cette période est réel et palpable sur les maladies chroniques en général, et sur la cancérologie en particuliers, les conséquences à moyen terme représentent des défis majeurs.

Concernant la pratique médicale cancérologique, des adaptations ont été recommandées par les principales sociétés savantes internationales. Notre association, l'Association marocaine de formation et de recherche en oncologie médicale (AMFROM), a été l'une des premières dans le domaine de la cancérologie à établir, publier, éditer les premières recommandations « COVID-19 et cancer » adaptées au contexte marocain : la première version a été réalisée le 16 mars 2020, et une actualisation a suivi en Mai, d'autres versions seront disponibles en fonction de l'évolution de l'épidémie au Maroc.

La formation continue qui est essentielle et incontournable en médecine et plus particulièrement en oncologie s'est aussi adaptée en remplaçant la présence par le virtuel. Par conséquent, réunions scientifiques électroniques virtuelles ont remplacé les congrès, séminaires, tables rondes ...avec le même rendement scientifique.

Dans ce contexte le plus grand congrès mondial américain de l'oncologie médicale « ASCO » va se dérouler exclusivement en virtuel pendant trois jours successifs : les 29, 30 et 31 Mai. L'AMFROM saisit cette occasion pour accompagner ce grand congrès et le suivre pour vous en temps réel à travers des publications électroniques quotidiennes de notre journal le « Bulletin Marocain de l'Oncologie » (BMO) sous le thème « ASCO 2020 en temps réel ». Ces résumés synthétiques seront disponibles sur le site de l'AMFROM et seront diffusés par email.

La réalisation de ces résumés sera confiée à plusieurs oncologues motivés et spécialisés dans les cinq principales aires thérapeutiques : cancérologie mammaire, gynécologique, thoracique, digestive et génito-urinaire.

Un webinar sélectionnant le best of ASCO suivra le 2 juin et sera animé par les oncologues ayant réalisé les synthèses quotidiennes.

Je tiens à les remercier vivement pour leur compétence, disponibilité et dynamisme qu'ils ont toujours manifesté.

Pr Errihani Hassan  
Président de l'AMFROM

**Rendez vous le 30  
Mai pour le premier  
BMO ASCO 2020**

**en temps réel.**

## Updates in Genito-urinary cancers from ASCO 2020 Virtual Meeting

L'oncologie urologique est devenue lors la dernière décennie très riche et très passionnante et chaque année à l'ASCO nous assistons à la publication de grandes études qui change nos pratiques quotidiennes et impactent positivement le pronostic de nos patients. Cette richesse représente un véritable challenge pour les oncologues et font de la formation continue une obligation.

Pour ce premier jour d'ASCO 2020, notre équipe d'oncologie urologique a pu sélectionner les études les plus intéressantes et celles qui auront un impact sur notre pratique quotidienne. Les résumés des actualités urologiques seront répartis en 3 catégories :

- Cancer de prostate
- Cancer du rein
- Cancer de vessie et autres.

Ces études ont été rapportées par :

**Dr. Abahssain Halima**

**Dr. El Hassani Ialla Kawtar**

**Pr. Fetohi Mohamed**

**Pr. Mahfoud Tarik**

**Pr. Oualla Karima**

**Dr. Rais rizlane**

# CANCERS

## GENITO-URINAIRES



En Temps Réel  
SPECIAL ASCO 2020

## Cancer de prostate

**TheraP : une phase II randomisée comparant le 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel chez les patients avec un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCPRC) progressant sous docetaxel: résultats préliminaires (ANZUP protocol 1603)**

**First Author: Michael S Hofman, FRACP, MBBS**

**Session Type: Oral Abstract Session**

**Abstract #: 5500**

L'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) est une protéine membranaire surexprimée par le tissu prostatique cancéreux, particulièrement dans les cancers de la prostate de haut grade, dans les maladies métastatiques et au stade de résistance à la castration (CPRC). Les récentes publications portant sur la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par le ligand du PSMA marqués avec du lutétium-177 (177Lu), chez les patients au stade CPRC, la présente comme une alternative thérapeutique intéressante en 3e ligne de traitement après anti-androgènes de seconde génération et chimiothérapie par taxanes.

Lors de ce meeting les résultats primaires de l'étude TheraP ont été présentés. Il s'agit de la première étude phase 2 randomisée comparant le 177Lu-PSMA à une thérapie active, en l'occurrence le Cabazitaxel, chez les patients avec un CPRC progressant sous docetaxel. Les objectifs de cette étude sont de déterminer l'efficacité et la tolérance de ce nouveau traitement.

La population de cet essai est représentée par les patients avec un CPRC surexprimant le PSMA. Cette surexpression est définie par des critères basés sur l'imagerie au 68Ga-PSMA-11 et 18F-FDG PET/CT. Ces patients ont été randomisés en deux bras, LU171 versus Cabazitaxel. L'objectif primaire est la réponse biologique évaluée par le taux du PSA, les objectifs secondaires comprennent la PSA survie sans progression (PSA/PFS) et la survie globale.

Près de 200 patients ont été inclus dans l'étude, avec une médiane d'âge à 72 ans, ils avaient pratiquement tous reçu le docetaxel et une hormonothérapie de seconde génération. Les deux bras étaient bien équilibrés.

L'objectif primaire de l'étude est atteint, puisque la réponse thérapeutique, telle que défini dans le design de l'essai, était bien meilleure dans le bras expérimental comparé au Cabazitaxel. La PFS était également supérieure avec le LuPSMA après un suivi de 11,3

## Cancer de prostate



mois. Les données de survie globale sont immatures. Le profil de tolérance était meilleur avec le LuPSMA notamment moins de toxicités grade 3 et 4.

En conclusion cette étude permet de mettre en évidence l'efficacité et la bonne tolérance de cette nouvelle arme thérapeutique qui semble très prometteuse et qui pourrait faire partie de l'arsenal thérapeutique du CRPC dans les années à venir, sachant que le LuPSMA est en cours d'évaluation dans une étude phase III (VISION trial).

### Performance et Impact de l'imagerie ciblant le PSMA par le 18F-DCFPyL-PET-scanner sur la prise en charge des patients avec un cancer de la prostate en rechute biologique isolée: résultats d'un essai prospectif phase III, multicentrique (CONDOR)

**First author : Michael J. Morris**

**Session Type: Oral Abstract Session**  
**Abstract #: 5501**

Les rechutes biologiques isolées des cancers de prostate représentent un véritable challenge diagnostique et thérapeutique. Les imageries conventionnelles s'avèrent souvent inutiles, d'où l'intérêt de mettre au point des moyens d'imagerie plus adaptés afin de garantir une meilleure prise en charge thérapeutique. Le PET-PSMA est plus performant dans cette situation, mais n'est pas disponible aux USA. Le 18F-DCFPyL (PyL) est un nouveau radiotraceur ayant une haute affinité au PSMA, antigène surexprimé par les cellules tumorales du cancer de prostate.

CONDOR est une étude phase III évaluant l'intérêt de ce nouveau radiotraceur.

Ont été inclus dans cet essai, les sujets avec un cancer de prostate en rechute biologique isolée après un traitement curatif, ayant une imagerie conventionnelle (IRM, scintigraphie, scanner, PET-FDG, PET-CHOLINE) négative ou équivoque.

L'objectif primaire est le taux de localisation de lésions suspectes (correct localisation rate (CLR)), défini par la correspondance entre au moins une lésion identifiée par le PyL-PET/CT et les autres moyens de diagnostic classiques (histologie, imagerie, réponse biologique), l'objectif secondaire était son impact sur le changement dans la conduite à tenir thérapeutique.

Au final, 208 patients ont été inclus (le taux de PSA moyen était de 0,8 [0,2 - 98,4] ng/mL). L'étude a atteint son objectif primaire, le CLR était de 84,8% à 87% entre les 3 interprétations de PyL-PET/CT. Concernant l'objectif secondaire, il y a eu un changement dans la décision thérapeutique ultérieure dans près de 63,9% des cas après le PyL PET/CT.



Quant à la tolérance du PyL, elle semble bonne mis à part des céphalées rapportées chez 4 patients.

En conclusion : le PyL-PET-scanner permet de détecter des lésions occultes chez la majorité des patients en rechute biologique isolée avec une imagerie conventionnelle négative ou équivoque. La mise en évidence de ces lésions se traduit souvent par un changement important dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. Ce qui souligne l'intérêt du PET-PSMA dans cette situation.

### Essai de phase III HERO : résultats comparant le Relugolix, un antagoniste des récepteurs de la GnRH par voie orale, à l'acétate de leuprolide pour le cancer de la prostate avancé. (5602 Oral Abstract Session)

La castration par les analogues LH RH est un standard thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique, cependant, ils provoquent une augmentation initiale de testostérone (T). Le RELUGOLIX est un antagoniste de Gn-RH, administré par voie orale et qui a permis, dans des études antérieures, une suppression rapide de la sécrétion de T.

L'étude HERO est une étude phase III internationale qui a comparé relugolix, à leuprolide acétate dans le cancer de prostate avancé sensible aux androgènes. Cet essai a randomisé 934 patients entre un bras relugolix, 120 mg par jour par voie orale après une injection unique de 1 mois ou d'acétate de leuprolide à 3 mois. L'objectif principal de l'étude était d'atteindre et de maintenir la suppression du T sérique à des niveaux de castration (<50 ng / dL) pendant 48 semaines. Les critères secondaires comprenaient les taux de castration au 4<sup>ème</sup> jour, les taux de castration profonde (<20 ng / dL) aux jours 4 et 15, le taux de réponse de PSA au jour 15 et les taux de FSH à la semaine 25. La récupération de la testostérone a été évaluée dans un sous-groupe de 184 patients. 96,7% (IC à 95% : 94,9%, 97,9%) des patients recevant relugolix ont atteint et maintenu la castration pendant 48 semaines, contre 88,8% avec le leuprolide. La différence de 7,9% (IC à 95% : 4,1%, 11,8%) a démontré la non-infériorité (marge -10%) et la supériorité (P <0,0001) du relugolix au leuprolide. Les autres critères secondaires ont montré leur supériorité dans le bras relugolix par rapport à leuprolide (P <0,0001). Dans le sous-groupe de récupération de la testostérone, les niveaux médians de T étaient de 270,76 ng / dL dans le relugolix par rapport à 12,26 ng / dL dans le groupe leuprolide 90 jours après l'arrêt du traitement. Finalement le Relugolix a atteint la castration dès le 4<sup>ème</sup> jour et a démontré sa supériorité sur le leuprolide dans la suppression prolongée du T pendant 48 semaines ainsi qu'une récupération plus rapide du T après l'arrêt. Relugolix a le potentiel de devenir un nouveau standard thérapeutique dans la suppression de T pour les patients atteints d'un cancer avancé de la prostate.





### **Le nombre de cellules tumorales circulantes (CTC) de base comme marqueur pronostique de la réponse et de la progression du PSA dans le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (mCSPC): résultats de SWOG S1216, un essai randomisé de phase III de privation d'androgènes plus ortéronel (inhibiteur du cyp17) ou bicalutamide .**

#### **(5506 Oral Abstract Session)**

L'association d'une castration à une chimiothérapie ou à un blocage des récepteurs androgénique dans le cancer de prostate métastatique sensible à la castration (mCSPC) est un nouveau standard thérapeutique. Des biomarqueurs d'efficacité de ces options thérapeutiques sont nécessaires.

Le nombre de cellules tumorales circulantes CTC est un biomarqueur approuvé par la FDA dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC). L'objectif de l'essai du SWOG S1216 est de valider ce marqueur dans le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration. (mCSPC).

C'est une étude phase III randomisée qui a comparé chez des patients ayant un mCSPC une castration par analogue LH RH plus ortéronel (inhibiteur du cyp17) ou bicalutamide. L'objectif principal de l'étude est la SG. L'analyse des biopsies liquides (avec CTC et d'autres marqueurs) est corrélée aux objectifs de l'étude.

Les CTC ont été dénombrés sur la plateforme CellSearch approuvée par la FDA (Menarini). Le nombre de CTC a été analysé de façon centrale pour les 2 bras avec 2 critères d'évaluation intermédiaires prédéfinis : PSA à 7 mois (7 mPSA)  $\leq 0,2$  ng / ml vs  $0,2-4,0$  vs  $> 4,0$ , (critère intermédiaire pour la survie globale, OS); et survie sans progression (PFS)  $< > 2$  ans. Étant donné que les données de la SG n'ont pas mûri, l'analyse a été regroupée et un nombre égal d'échantillons a été analysé pour chaque bras de traitement ainsi que la mesure des résultats (7 mPSA et PFS). 523 échantillons de référence ont été collectés. Dans l'analyse 7mPSA (n = 264), des CTC ont été détectés chez 38% des hommes.

Dans l'analyse PFS (n = 336), des CTC ont été détectés chez 37% des hommes. En

s'ajustant à la sévérité de la maladie et au démarrage ou pas d'une castration au moment de la mesure du CTC, les patients ayant un CTC indétectable étaient 6,1 fois plus susceptibles d'atteindre 7 mPSA  $\leq 0,2$  (OR 6,1, 95% CI 2,1-17,2, p < 0,001) et 3,7 fois plus susceptibles d'atteindre  $> 2$  ans de SSP (OR 3,7, IC à 95% 1,7-8,1, p < 0,001) par rapport aux patients ayant des CTC de base  $\geq 5$ .

Cette étude a montré que Le taux de CTC dans le mCSPC au début du traitement était un facteur pronostique important de la réponse PSA à 7 mois et de la PFS à 2 ans. Il s'agit d'un premier argument solide provenant d'un essai prospectif de phase 3 de cette ampleur. Des analyses supplémentaires sont prévues lorsque les données de cette étude seront entièrement rapportées. Le taux de CTC de base peut devenir un marqueur pronostique intéressant pour distinguer le groupe de patients susceptibles de répondre aux thérapies hormonales et de ceux qui devront bénéficier d'interventions alternatives précoces.

## Cancer du Rein

### **Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated analysis of KEYNOTE-426.**

#### **5001 Oral Abstract Session**

Elizabeth R. Plimack et al ont présenté ce jour les résultats actualisés de l'étude KEYNOTE-426. Cette étude de phase 3 randomisée avait déjà démontré précédemment que l'association du pembrolizumab avec axitinib améliorait significativement la survie globale (SG), et la survie sans progression (SSP) ainsi que le taux de réponse objective par rapport au sunitinib, et ceci à la première analyse intermédiaire pré-planifiée (suivi minimum de 7 mois).

Les résultats présentés ce jour à l'ASCO 2020, portent sur la dernière analyse de l'étude qui a porté sur 861 patients avec un cancer renal à cellules claires naïfs de traitement et qui ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir le pembrolizumab 200 mg IV/3 semaines jusqu'à 35 doses en association avec axitinib 5 mg ou bien le sunitinib 50mg en monothérapie (4semaines/6) jusqu'à progression ou intolérance. Après un suivi médian de 27 mois (0,1-38,4), l'association Pembrolizumab + axitinib a amélioré significativement la SG (HR, 0,68 [IC à 95%, 0,55-0,85]; P, 0,001; le taux de SG à 24 mois, 74% vs 66%). La SG médiane (IC à 95%) n'a pas été atteinte avec l'association et était de 35,7 mois (33,3-NR) avec le sunitinib. L'association a également amélioré la SSP (HR, 0,71 [IC à 95%, 0,60-0,84] ; P, 0,001; taux de SSP à 24 mois, 38% contre 27%) par rapport au sunitinib. La SSP médiane (IC à 95%) était de 15,4 mois (12,7-18,9) pour pembrolizumab + axitinib vs 11,1 mois (9,1-12,5) pour sunitinib; le taux de réponse objective était de 60% pour la combinaison vs 40% pour le sunitinib seul (P, 0,0001); Le taux de réponse complète était de 9% contre 3%; ainsi que la durée médiane de réponse était de 23,5 mois (1,4+ à 34,5+) vs 15,9 mois (2,3-31,8+).

A noter que le bénéfice du pembrolizumab + axitinib a été observé dans tous les sous-groupes, y compris le risque IMDC et les sous-groupes d'expression PD-L1. Concernant la tolérance, aucune nouvelle toxicité n'a été observée.

Les auteurs concluent que l'association du Pembrolizumab + axitinib continue à prouver sa supériorité par rapport au sunitinib en première ligne chez les patients avec cancer renal à cellules claires après un suivi médian de 27 mois et sans nouvelles toxicités.

## Cancers vessie et autres

### **IMvigor010 : étude randomisée de phase III de l'adjuvant atezolizumab (atezo) versus observation dans le carcinome urothélial infiltrant le muscle à haut risque (MIUC) (Analyse primaire)**

La chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie d'une cystectomie radicale donne un taux de réponse pathologique complète de 30 à 40% et permet également un avantage de survie de 5% pour les patients atteints d'un cancer de la vessie infiltrant le muscle. Elle est actuellement considérée comme le traitement standard pour ces patients. Malheureusement, même avec la chimiothérapie et la chirurgie, la récurrence du cancer de la vessie est fréquente, avec un taux de survie à 5 ans de 50 à 60%<sup>1</sup>. Ainsi, des stratégies supplémentaires sont nécessaires pour aider les patients à atteindre une survie à long terme. Le traitement avec de nouveaux inhibiteurs du point de contrôle immunitaire a permis un taux de réponse complète pathologique de 12 à 46% en situation néoadjuvante et ont démontré leur efficacité dans le contexte métastatique (IMvigor210, KEYNOTE-052) (Pembrolizumab, Atezolizumab) et il serait donc raisonnable de les essayer dans le contexte adjuvant. L'approche testée dans cette étude consiste à ajouter l'inhibiteur du point de contrôle immunitaire atezolizumab (Ac anti PDL-1) comme immunothérapie adjuvante après une cystectomie radicale.

809 patients ont été randomisés pour un traitement ou une observation. Les patients présentant une maladie à haut risque, définie comme une maladie pathologique  $\geq T2$ , ou une maladie invasive du muscle  $\geq T3$  sans chimiothérapie néoadjuvante, ou tout patient avec atteinte ganglionnaire positive ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été stratifiés par de nombreux facteurs de risque, notamment le nombre de ganglions lymphatiques réséqués, le stade tumoral, la réception d'une chimiothérapie néoadjuvante et le statut PD-L1. L'atezolizumab a été administré toutes les 3 semaines pendant 1 an dans le bras de traitement, et les patients ont été évalués par échographie toutes les 12 semaines pendant les trois premières années et toutes les 24 semaines pendant les années 4-5.

Concernant les caractéristiques de base, 52% des patients dans chaque bras avaient des ganglions positifs. La moitié des patients avaient une chimiothérapie

## Cancers vessie et autres



néoadjuvante, ce qui est typique de cette population car de nombreux patients ne sont pas éligibles au cisplatine en raison de comorbidités sous-jacentes (maladie rénale, perte auditive, neuropathie). Environ 31% des patients ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables.

En termes de critère d'évaluation principal, cette étude n'a pas atteint son critère d'évaluation car il n'y avait pas de différence significative dans la DFS entre l'atezolizumab et l'observation. La DFS médiane de l'atezolizumab était de 19,4 mois, contre 16,6 mois avec observation, HR 0,89, P = 0,2446.

Les patients qui avaient PD-L1 IC2 / 3 semble faire mieux dans l'ensemble indépendamment de l'atezolizumab ou de l'observation par rapport à ceux avec PD-L1 IC0 / 1. L'analyse des sous-groupes n'a également montré aucun avantage pour l'atezolizumab en adjuvant dans aucun sous-groupe. Les données de survie globale sont actuellement immatures. Actuellement, la SG à 18 mois était de 79% pour l'atezolizumab et de 73% pour l'observation (HR 0,85).

En termes de toxicité, les effets secondaires standard liés au système immunitaire ont été notés, notamment une éruption cutanée, une hépatite, une colite, une pneumonite et une néphrite. La plupart des événements indésirables étaient de grade 1/2. 33% des patients ont arrêté l'atezolizumab en raison d'événements indésirables.

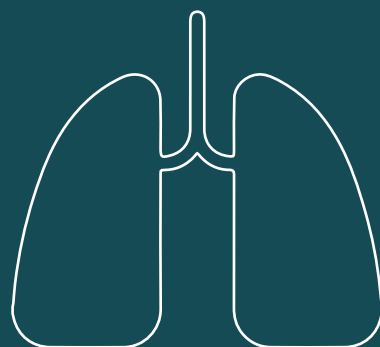
L'atezolizumab en situation adjuvante chez les patients atteints d'un cancer de la vessie infiltrant le muscle à haut risque n'améliore pas la survie sans maladie. L'atezolizumab est relativement bien toléré, mais 1/3 des patients ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables. Deux autres grandes études évaluent les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire dans le cadre adjuvant, Checkmate 274 (Nivolumab) et AMBASSADOR (Pembrolizumab) sont en cours qui, espérons-le, fourniront des conseils supplémentaires à cette population de patients.



## Résumés des principales études relatives au cancer bronchique non à petites cellules avec addiction oncogénique

Le congrès de l'ASCO à l'aire de l'année 2020 est riche en nouveautés scientifiques relatives à la thérapie ciblée dans le cancer bronchique, mais surtout en situation localisée dans le cancer du poumon opéré EGFR muté.

# CANCERS PULMONAIRES



## Cancer Pulmonaires



## Cancers Pulmonaires

On dispose actuellement de 2 études randomisées de phase III en faveur d'un traitement adjuvant par anti-EGFR dans le CPNPC : On dispose actuellement de 2 études randomisées de phase III en faveur d'un traitement adjuvant par anti-EGFR dans le CPNPC :

1. Dans l'étude phare **ADAURA (NCT02511106)**, qui sera discutée en session plénière, l'Osimertinib à la dose de 80mg/j administré par voie orale en tant que TKI de 3ème génération, a été testé 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. L'étude est nettement positive sur son objectif primaire qui est la PFS avec un HR de 0,21 (95% CI 0.16, 0.28) ;  $p < 0,0001$ , avec une PFS à 2 ans de 89% pour le bras Osimertinib vs 53% pour le bras placebo. De ce fait, cette étude a été précocement clôturée en raison du bénéfice statistiquement significatif en PFS et du bon profil de tolérance clinique.

2. Toujours dans l'objectif d'améliorer la survie des patients opérés pour un cancer du poumon au stade localisé, une étude chinoise randomisée de phase III « **ADJUVANT-CTONG1104** » est actualisée, et a été présentée en session orale. Cette étude avait déjà comparé le Gefitinib en adjuvant à la dose de 250mg/j administré par voie orale pour une durée de 24 mois à une chimiothérapie classique par sel de Platine (4 cycles de Navelbine-CDDP) dans les CPNPC EGFR muté de stade II-IIIa (N1-N2) après chirurgie complète. Après un suivi de 76,9 mois, le bénéfice en PFS en faveur du Gefitinib est maintenu, mais sans bénéfice en OS puisque la médiane de survie globale de 75 mois est bien obtenue par la chimiothérapie classique.

En situation avancée dans le CBNPC, d'autres stratégies thérapeutiques sont évaluées (notamment la combinaison ou l'association à une radiothérapie):



## Cancer Pulmonaires



1. L'étude Japonaise **NEJ026**, a présenté l'analyse en survie globale de l'association du Bevacizumab (15mg/kg/3sem IV) en tant qu'anti-angiogénique à l'anti-EGFR Erlotinib (150mg/j PO) dans les CBNPC EGFR muté vs Erlotinib en monothérapie en 1ère ligne métastatique. Cette étude qui avait bien démontré l'amélioration significative de la PFS en faveur de cette combinaison, est négative en OS puisque la médiane de PFS pour l'administration d'un TKI en 2ème ligne (PFS2), notamment par Osimetinib n'est pas différente.

2. Une étude phase III randomisée multicentrique chinoise (**SINDAS**) (**NCT02893332**), a évalué l'apport d'un traitement local par radiothérapie stéréotaxique sur les sites oligo-métastatiques (5 lésions métastatiques ou moins) du CBNPC EGFR muté en association au TKI en 1ère ligne thérapeutique vs TKI sans radiothérapie. Cette étude de phase III s'est révélée positive malgré le faible nombre de patients inclus (133 patients au total), avec un bénéfice net en mPFS (19,6 vs 12,5 mois) et en OS (25.5 vs 17.4 mois), associé à un profil de tolérance clinique semblable (pneumonie/oesophagite grade 3-4), suggérant finalement la possibilité d'intégration de cette option thérapeutique en pratique clinique.



**Durant la session orale des cancers gastro-intestinaux, nous vous avons sélectionnés pour cette première journée :**

deux études concernant le traitement personnalisé des cancers colorectaux métastatiques, deux études sur le traitement péri-opératoire des cancers gastriques et une étude sur le traitement néo-adjuvant des adénocarcinomes pancréatiques

# CANCERS DIGESTIFS



## Cancer Digestifs

## Cancer Digestifs

### Cancer colorectal métastatique : vers un traitement de plus en plus personnalisé (Hind MRABTI)

**La première est l'étude DESTINY-CRC01**, une étude de phase II, multicentrique, en ouvert testant le trastuzumab deruxtécane (T-DXd; DS-8201) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (mCCR) exprimant HER2.

Le T-DXd est un anticorps anti-HER2 conjugué par l'intermédiaire, d'un lien clivable à base de tétrapeptide à un inhibiteur de topoisomérase I. Ce traitement est déjà approuvé par la FDA dans les cancers du sein métastatiques Her2 positif. Dans cette étude des patients présentant des mCCR surexprimant Her2, avec un statut RAS et BRAF sauvages, ayant progressé après 2 lignes de traitement, un traitement anti-Her2 préalable étant permis, ont reçu du T-DXd à la dose de 6,4mg/kg toutes les 3 semaines, dans 3 cohortes (A: HER2 IHC 3+ ou IHC 2+ / ISH+; B: IHC 2+ / ISH-; C: IHC 1+). Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (RO).

Résultats: 78 pts (cohorte A : 53) ont été inclus, 89,7% avaient un cancer du côlon gauche ou du rectum; le nombre médian de lignes antérieures était de 4 (extrêmes: 2 à 11); 98 à 100% des patients avaient reçu de l'irinotécan, du 5fu et de l'oxaliplatine, 75 % du Bevacizumab et 30% un anti-Her2.

Critère d'évaluation principal : Le taux de RO était de 45,3% (24/53 pts; IC à 95%, 31,6% -59,6%) dans la cohorte A, avec une réponse complète et 23 réponses partielles.

Critères d'évaluation secondaires : la DR médiane n'a pas été atteinte (IC à 95%, 4,2 mois-NE). Le taux de RO des patients préalablement traités par un traitement anti-Her2 était de 43,8%. Le TCM était de 83 %; la SSP médiane était de 6,9 mois; la SG médiane n'a pas été atteinte. Aucune réponse n'a été observée dans les cohortes B ou C. Des effets indésirables (ES) de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 61,5% des patients; les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient : la neutropénie (21,8%) et l'anémie (14,1%). 9% avaient des EI conduisant à l'arrêt du médicament. Cinq patients (6,4%) ont eu une pneumopathie interstitielle (PI) (2 grades 2, 1 grade 3, 2 grades 5 : seuls décès liés au traitement).

Conclusions : Dans l'ensemble, le T-DXd 6,4 mg / kg q3w a démontré une activité remarquable chez les patients avec mCCR surexprimant HER2 réfractaire aux thérapies standard, avec un profil de tolérance acceptable. La PI est une complication important qui nécessite une reconnaissance et une prise en charge adéquate.

**Référence** : S.Sienna et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4000)

**La 2ème étude est l'étude BEACON CRC** : une étude de phase III randomisée à 3 bras testant le triplet Encorafenib (anti-BRAF) + Binimetinib (anti-MEK) + Cetuximab (anti-EGFR) versus le doublet Encorafenib + Cetuximab versus un bras contrôle : Cetuximab + FOLFIRI ou irinotecan chez des patients présentant un mCCR avec mutation BRAF V600E. L'analyse primaire de l'étude avait été publiée dans le New England Journal of medicine en 2019, cette année l'update après 6 mois de suivi complémentaire, est présentée à l'ASCO.

Les patients inclus avaient progressé après 1-2 lignes antérieures. Les critères d'évaluation principaux étaient la SG et le taux de RO pour le triplet vs le bras contrôle. Dans une l'analyse intermédiaire précédente, le triplet et le doublet amélioraient la SG et la RO par rapport au standard. Nous rapportons ici la mise à jour. Le doublet et le triplet ont démontré un bénéfice en SG par rapport au bras contrôle : la SG médiane était de 9,3 mois pour le triplet, 9,3 mois pour le doublet et 5,9 mois pour le bras contrôle. Le taux de RO était de 26,8% pour le triplet, 19,5% pour le doublet et 1,8% pour le bras contrôle. Une analyse en sous-groupe avait suggéré que certains patients, ayant un performance status à 1 ou une CRP élevée, pourraient plus bénéficier du triplet que du doublet. Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  ont été retrouvés dans 65,8% des cas, 57,4% et 64,2% pour le triplet, le doublet et le contrôle, respectivement.

L'analyse de l'étude BEACON CRC confirme que l'Encorafenib + Cétuximab avec ou sans Binimetinib améliore la SG et le taux de RO chez des patients présentant un mCCR BRAF V600E, préalablement traités, par rapport au protocole standard **Cetuximab+FOLFIRI. Encorafenib en association au Cetuximab a été approuvé par la FDA chez les patients présentant mCCR BRAF V600E mutés, préalablement traités.**

**Référence** : S.Kopetz et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4001)

**Une prise en charge personnalisée est de plus en plus possible grâce ces études : mCCR avec mutation BRAFV600E (Encorafenib+Cetuximab), Her2 surexprimé BRAF et RAS sauvages : un traitement anti-Her2 (le trastuzumab deruxtecán)**

### **Adénocarcinome du pancréas : place de la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers résécables (Saber BOUTAYEB)**

L'étude du SWOG 1505 a testé la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du pancréas résécable

Rationnel de l'étude : Les résultats obtenus par la combinaison standard chirurgie-chimiothérapie adjuvante dans les adénocarcinomes pancréatiques localisés restent décevants. Néanmoins, les résultats intéressants obtenus par la chimiothérapie



première dans les cancers du pancréas borderline ont poussé la SWOG a étudié la chimiothérapie péri-opératoire dans les cancers du pancréas résécables.

Présentation de l'étude : La SWOG 1505 est une phase II avec deux bras expérimentaux testant une chimiothérapie péri opératoire par mFOLFIRINOX ou Gem Abraxane (G/A). Le schéma comprend 12 semaines de chimiothérapie pré-opératoire suivies d'une chirurgie puis de 12 semaines de chimiothérapie post opératoire. L'étude a inclus 102 patients présentant des adénocarcinomes pancréatiques résécables et un PS 0-1. L'objectif primaire étant la survie globale à 2 ans.

Le G/A obtient une survie à 2ans de 48,8% vs 41,6% pour le mFOLFIRINOX. Le même avantage est retrouvé en termes de médiane de survie avec 23.6 vs 22.4 mois.

Commentaires : Les deux bras n'ont pas été comparés entre eux mais avec les résultats publiés pour le standard chirurgie-chimiothérapie adjuvante fixé à 40% de survie globale à 2 ans.

L'hypothèse est que les bras expérimentaux devaient dépasser 58% de survie globale à 2ans. Si ce seuil avait été atteint, une comparaison entre les deux bras expérimentaux était envisagée.

Avec des survies à 41,6% et 48,8% pour G/A et le mFolfinirox, l'étude n'a pas validé son hypothèse de départ et peut être considérée comme négative.

On peut noter néanmoins quelques points intéressants à soulever :

La combinaison G/A a permis d'obtenir plus de PCR/réponses majeures (42 vs 25%). Sachant que le mFOLFIRINOX est un FOLFIRINOX aux doses standards mais sans bolus de 5FU.

Les profils de toxicité sont ceux déjà connus pour les deux protocoles. A noter que les facteurs de croissance n'ont pas été administrés en prophylaxie primaire. La sélection des patients a été très rigoureuse avec une double lecture radiologique pour s'assurer que les critères de résécabilité ont bien été respectés.

En conclusion, le péri-opératoire ne constitue pas pour le moment pas une option thérapeutique dans le cancer du pancréas localisé.

**Référence** : D.Sohal et al, J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4504)



## Cancers Gastriques Localisés ou localement avancés : Intensification de la chimiothérapie périopératoire pour une meilleure résecabilité? (Mouna Kairouani)

- Lors de ce congrès tenu en virtuel, Les allemands ont honoré la session orale par deux études présentées testant respectivement :

- L'ajout du Ramucirumab au schéma périopératoire FLOT versus FLOT dans l'essai RAMSES/FLOT7 Phase II/III dans les adénocarcinomes gastriques de la jonction oesogastrique résecables ne surexprimant pas HER.

- L'intérêt de la combinaison du Pertuzumab au Trastuzumab au schéma périopératoire FLOT4 Versus FLOT4 dans l'essai de Phase III dans les adénocarcinomes gastriques, de la jonction oesogastrique surexprimant HERneu.

- Pour mémoire, Le protocole standard de chimiothérapie périopératoire FLOT-4 a été comparé dans une étude Phase III au schéma classique ECF/ECX chez 716 patients ayant un adénocarcinome gastrique ou oesogastrique résecables. L'objectif primaire, qui était la survie globale, a été atteint avec une médiane de survie estimée à 50 mois Versus 35 mois (P=0,012) et secondairement un taux de résecabilité élevé (94% versus 87%), au prix d'une toxicité non négligeable.

- Cependant, le pronostic de ces tumeurs localement avancées reste sombre avec une médiane de survie ne dépassant pas 50% à 5 ans, suscitant ainsi la réalisation de ces deux essais prometteurs.

### ESSAI RAMSES/FLOT7 : PHASE II/III Ramucirumab+FLOT versus FLOT

- Le Ramucirumab est un antiangiogénique qui a déjà montré son efficacité en situation métastatique dans l'essai RAINBOW en association avec le Paclitaxel Vs. Paclitaxel chez des patients avec un adénocarcinome gastrique et du cardia métastatique progressant après une première ligne avec une survie globale estimée à 9,6 mois Versus 7,4 mois.

- Cet essai prospectif Phase II/III est conduit par le groupe allemand AIO et italien GOIM chez 180 patients de moins de 70 ans ayant un PS≤1 avec un adénocarcinome gastrique, de la jonction oesogastrique résecable Her neu négatif (≥ cT2 or cN+).

- Les patients sont stratifiés selon le site (gastrique, Jonction oesogastrique), le stade de la tumeur (T1/2 vs T3/T4 et ouN+) et le type histologique (intestinal vs diffus) et randomisés en deux bras :

• Le Bras A =91 patients recevaient FLOT avec 4 cures en préopératoire et 4 cures en post opératoire (docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>, J1-J15)

• Bras B= 89 patients recevaient FLOT et RAM 8mg/kg J1-J15, suivi par 16 cycles RAM (Arm B, FLOT-RAM).

- L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux de réponse pathologique complète ou quasi-complète et secondairement le taux de résection R0 et la tolérance.

- Les types I Siewert de la jonction oesogastriques ont été exclus pendant l'étude.

- Les patients sont âgés en moyenne de 60 ans, ayant des tumeurs gastriques ou de la jonction oesogastrique à des stades localement avancés (c T3-T4) dans 83% des cas, avec plus de T4 dans le bras FLOT-RAM (9% vs 4%) et un envahissement ganglionnaire dans 78% des cas. Nous notons que presque la moitié des tumeurs avaient un type histologique de type cellules indépendantes en bague à chignon.

- Concernant la compliance au traitement, La moitié des patients du bras B FLOT-RAM et du bras FLOT n'ont pas achevé leurs cycles prévus en post opératoire avec plus de neutropénie fébrile (5% vs 1%), Diarrhée(14% vs 10%) et HTA ( 10%vs2%) dans le groupe FLOT-RAM VS FLOT

- Le taux de résection R0 était de 83% avec le régime FLOT et 97% avec le régime FLOT+RAM (p = 0.0049)

Les résultats détaillés sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

|                      | FLOT<br>N=87 | FLOT+RAM<br>N=86 | P-value |
|----------------------|--------------|------------------|---------|
| ≤T1                  | 22 (25%)     | 17 (20%)         |         |
| T2                   | 10 (12%)     | 12 (14%)         |         |
| T3                   | 33 (38%)     | 49 (57%)         |         |
| T4                   | 12 (14%)     | 6 (7%)           |         |
| N0                   | 34(39%)      | 43 (50%)         |         |
| Réponse pathologique | 26 (30%)     | 23 (27%)         | 0,7363  |
| Résection R0         | 72(83%)      | 83 (97%)         | 0,0049  |

Réponse Complète ou quasi-complète selon Becker



-En conclusion, L'ajout du Ramucirumab n'augmente pas le taux de réponse pathologique. En revanche, l'association RAM-FLOT augmente significativement et de façon spectaculaire le taux résection R0 de 83% à 97% et dans presque la moitié des tumeurs à cellules indépendantes en bague à châton. En attendant que le RAM-FLOT soit évalué dans un essai phase III, le FLOT péri-opératoire reste sans conteste le standard thérapeutique en périopératoire dans les adénocarcinomes localisés

**Référence** : Al Batran et al, J Clin Oncol 38 :2020 (suppl ;abstr 4501)

**Essai PETRARCA** : FLOT+ Trastuzumab+Pertuzumab dans les adénocarcinomes de la jonction oesogastrique surexprimant HER2neu : Résultats finaux de l'étude PETRARCA #Abstract 4502

- En 2014, le groupe allemand AIO a testé dans une étude Phase II chez 58 patients l'association du Trastuzumab au FLOT dans le traitement périopératoire des adénocarcinomes de la jonction oesogastriques résecables surexprimant Herneu. Le taux obtenu de réponse pathologique était de 21,4%. (5)
- Ces résultats ont poussé ce groupe AIO à explorer le double blocage par le Pertuzumab et le Trastuzumab en association avec le FLOT en périopératoire.
- L'étude PETRARCA est une étude Phase II/III randomisée multicentrique prospective portant sur 81 Patients avec des adénocarcinomes oesogastriques résecables localisés (cT2-T4 ou TN+) surexprimant Her positif. Les patients étaient stratifiés selon le PS (0 ou 1 versus 2), l'âge <60ans vs 60-69 ans vs ≥70 ans).
- Les patients étaient randomisés en 2 bras :
- Bras A : 4 cycles de FLOT en préopératoires et 4 cycles en post opératoires (Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup>, J1-J15)
- Bras B : le même régime associé au double blocage Trastuzumab 8 puis 6mg/kg et Pertuzumab 840mg J1-J21 suivi par 9 cycles de Trastuzumab et Pertuzumab.
- L'objectif primaire de l'étude est le taux de réponse complète pathologique et secondairement le taux de résection R0, tolérance, survie sans progression et survie globale.
- Les patients étaient en moyenne âgés de 60ans avec un PS à 0 dans la majorité des cas.
- Les tumeurs intéressaient dans les trois quarts des cas la Jonction oesogastrique cT3/T4 et sont caractérisées majoritairement par un envahissement ganglionnaire.



- Plus de la moitié des patients dans le Bras B ont nécessité une réduction de dose à cause de toxicité grade 3-4 de type leucopénie (23 %vs 13%) et diarrhée (41% vs 5%).
- Le taux de PCR qui était comme objectif primaire était atteint avec une augmentation significative dans le groupe Pertuzumab/Trastuzumab (35% dans le bras B versus 12% dans le bras A avec p = 0.02). Le taux de négativité ganglionnaire était par ailleurs élevé de 68% dans le groupe B versus 39% dans le groupe A. Le taux de résection R0 était remarquable avoisinant 93% dans le groupe B versus 90% dans le groupe A.

| ypT-stade | FLOT<br>N=41 | FLOT+Tras/Per<br>N=40 | Valeur de P |
|-----------|--------------|-----------------------|-------------|
| ≤T1       | 11(27%)      | 17(43%)               |             |
| T2        | 9 (22%)      | 8 (20%)               |             |
| T3        | 17(41%)      | 14(35%)               |             |
| T4        | 3 (7%)       | 0 (0%)                |             |
| N0        | 16 (39%)     | 27 (68%)              |             |
| pCR       | 5 (12%)      | 14(35%)               | P=0,02      |

pCR : Pathologic complete response

- Après un suivi de 22 mois, il n'y a pas eu de différence en survie sans progression et survie globale dans les deux groupes.
- En conclusion, le double blocage associant le Pertuzumab-Trastuzumab-FLOT améliore significativement le taux de réponse pathologique avec une stérilisation ganglionnaire mais ceci, est aux dépens d'une toxicité non négligeable.

**Référence** : RD.Hofheinz et al, J Clin Oncol38 :2020 (suppl abstr4502)



**Près de 460 études ont été présentées durant cet ASCO 2020, certaines nous confortent dans nos pratiques, d'autres apportent des nouveautés avec quelques changements en vue cette année. Lors de ce premier jour, le comité de rédaction a choisi de vous rapporter les résultats des études présentées en sessions orales en commençant par les cancers Her2+, Triple négatif puis Luminax.**

# CANCERS DU SEIN



## Cancer du sein

## Cancer du sein

### 1. Les cancers Her2+ :

Stades précoces :

**OUI à KATHERINE ET NON pour KAITLIN !**

Dans les stades localisés, cette journée a été marquée par la présentation des données de l'analyse primaire de l'étude KAITLIN (1), il s'agit d'une étude randomisée multicentrique, en ouvert, de phase III, comparant en adjuvant après traitement par anthracyclines, l'association de trastuzumab, pertuzumab et taxane à une combinaison de trastuzumab emtansine (T-DM1) et pertuzumab, chez des patients ayant un cancer du sein précoce opérable HER2 positif.

L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans maladie invasive (IDFS), défini comme le temps entre la randomisation et l'apparition soit d'une récurrence ipsilatérale du cancer du sein, un deuxième cancer du sein invasif primaire, une récurrence à distance, ou la mort de toute cause. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, patient-reported outcome et la tolérance. L'étude KAITLIN était négative. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 bras en termes de IDFS (hazard ratio = 0.97; 95%CI 0.71-1.32). L'IDFS à 3 ans était de 94.1% dans le bras trastuzumab, pertuzumab et taxane and 92.7% dans le bras trastuzumab emtansine (T-DM1) et pertuzumab. Les résultats étaient similaires en ITT population (hazard ratio = 0.98; 95%CI 0.72-1.32; IDFS à 3 ans: 94.2% vs 93.1%). Les données de survie globale sont encore immatures.

L'incidence de toxicité de grade > ou = 3 était identique dans les 2 groupes. Par contre 26,8% des patients dans le bras trastuzumab emtansine (T-DM1) et pertuzumab ont arrêté le traitement en raison des effets indésirables contre seulement 4% dans le bras trastuzumab, pertuzumab et taxane. Les résultats de cette analyse primaire de l'essai KAITLIN suggèrent que le remplacement du trastuzumab + taxane par trastuzumab emtansine (T-DM1) en adjuvant n'améliore pas la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2 positif.

### Avec ou sans anthracyclines?

Une autre étude présentée lors du programme scientifique virtuel ASCO20 a montré la possibilité de désescalade de la chimiothérapie dans le cadre d'un double blocage HER2 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif.

## Cancer du sein

Anna van der Voort, MD, du Netherlands Cancer Institute, à Amsterdam a présenté les résultats du suivi de 3 ans de l'étude TRAIN-2 (2). Pour rappel, cette étude a inclut 438 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif. Les patientes ont été randomisées entre un groupe sans anthracyclines : neuf cycles de Paclitaxel + Trastuzumab + Carboplatine avec du Pertuzumab (PTC + Ptz) et un groupe avec anthracycline : 3 cycles de FEC 100 avec trastuzumab et pertuzumab (FEC-T + Ptz), suivi dans les deux schémas de six cycles de PTC + Ptz (219 patients dans chaque groupe). Un rapport précédent n'a trouvé aucune différence dans le résultat principal de la réponse complète pathologique (pCR;  $p = 0,75$ ).

Après une médiane de suivi de 48,8 mois, EFS à 3 ans était de 93,6% dans le groupe PTC + Ptz et 92,7% dans le groupe FEC-T + Ptz (HR 0,90, IC 95% [0,50, 1,63]). La SG ne diffère pas non plus entre les groupes. La SG à 3 ans était de 98,2% dans le groupe PTC + Ptz et 97,7% dans le groupe FEC-T + Ptz (HR 0,91, IC 95% [0,35, 2,36]). La survie sans maladie était significativement associée à la pCR; la DFS à 3 ans chez ceux avec un pCR (281 patients) était de 94,1%, contre 85,1% chez ceux sans (137 patients; HR 0,42, IC 95% [0,23, 0,78]).

Les analyses de sous-groupes n'ont montré aucune différence significative dans l'EFS entre les schémas thérapeutiques, quelque soit le statut des récepteurs hormonaux ou le statut ganglionnaire.

Dans le groupe PTC + Ptz, 22% des patients avaient une diminution de la FEVG d'au moins 10% ou une FEVG de moins de 50%; dans le groupe FEC-T + Ptz, cela a été rapporté chez 36% des patients ( $p = 0,0016$ ). Seuls 3% de ceux du groupe PTC + Ptz avaient à la fois ce degré de diminution de la FEVG et une FEVG inférieure à 50%, contre 8% de ceux du groupe FEC-T + Ptz ( $p = 0,044$ ). Deux patients du groupe FEC-T + Ptz (1%) ont développé une leucémie aiguë associée à la chimiothérapie.

Le suivi à trois ans de l'étude TRAIN-2 n'a révélé aucun bénéfice de survie sans événement (EFS) ou de survie globale (OS) pour un régime néoadjuvant contenant les anthracyclines chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif de stade II / III. L'utilisation d'anthracyclines était associée à un risque accru de plusieurs événements indésirables.

Il devient de plus en plus difficile de justifier l'utilisation systématique d'une thérapie à base d'anthracyclines, au moins initialement pour la maladie HER2 positive.

### Stades métastatiques :

#### un Nouveau TRIPLÉ gagnant pour les métastases cérébrales ?

Dans le cancer du sein HER2+, la moitié des patientes pourront développer des métastases cérébrales au cours de l'évolution de leur maladie.

Tucatinib est le premier inhibiteur tyrosine kinase, hautement sélectif de l'HER 2 et de

l'EGFR, démontrant un bénéfice en survie globale chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2+ avec ou sans métastases cérébrales et lourdement pré traitées .

L'essai HER2CLIMB est un essai phase III randomisé multinational en double aveugle comparant deux bras : un bras avec Tucatinib, Trastuzumab, Capécitabine ( 410 patientes) , et un bras avec Placebo, Trastuzumab et Capécitabine (202) .

Toutes les patientes incluses avaient une IRM cérébrale initiale et un état général conservé ( PS 0 à 1 ) . Les patientes avec métastases cérébrales étaient éligibles et classées comme non traitées, traitées stables ou traitées et ayant progressées . Les critères RECIST 1.1 ont été appliqués à l'évaluation radiologique cérébrale .

Nancy U nous dévoile les résultats pour les patientes avec métastases cérébrales. La CNS-PFS (progression cérébrale ou le décès), la survie globale (OS), les réponses intracrâniens (IC) confirmés (ORR-IC) et la durée de réponse au niveau crânien (DOR-IC) ont été évaluées.

291 patientes (48%) avaient des métastases cérébrales au départ: 198 (48%) dans le bras Tucatinib et 93 (46%) dans le bras contrôle. Il y avait une réduction de 68% du risque de SNC-PFS dans le bras Tucatinib (HR: 0,32; IC à 95%: 0,22, 0,48;  $P < 0,0001$ ). La médiane du SNC-PFS était de 9,9 mois dans le bras Tucatinib contre 4,2 mois dans le bras témoin. Le risque de décès global a été réduit de 42% dans le bras Tucatinib (OS HR: 0,58; IC 95%: 0,40, 0,85;  $P = 0,005$ ). La médiane de la survie globale était de 18,1 mois contre 12,0 mois avec un  $p$  significatif. Ce bénéfice en CNS-PFS est observé en cas de métastase cérébrales actives ou stables.

L'ORR-IC était plus élevée dans le bras Tucatinib(47,3%; IC 95%: 33,7, 61,2) que dans le bras témoin (20,0%; IC 95%: 5,7, 43,7). Le DOR-IC médian était de 6,8 mois (IC à 95%: 5,5, 16,4) vs 3,0 mois (IC à 95%: 3,0, 10,3). Les patientes avec une progression cérébrale isolée ont poursuivi le traitement après un traitement local ( $n = 30$ ), et le risque de deuxième progression ou de décès a été réduit de 67% (HR: 0,33; IC à 95%: 0,11, 1,02) et la SSP médiane a été 15,9 mois vs 9,7 mois, en faveur du bras Tucatinib .

Cette association très prometteuse s'ajoutera aux options thérapeutiques du cancer du sein HER2+ métastatiques ayant progressé après au moins deux lignes .

#### Pyrotinib, un nouveau TKI qui remplace un autre

Les thérapies anti Her2 associées à la chimiothérapie représentent la base du traitement du cancer du sein Her2+ d'emblée métastatique ou en rechute. L'efficacité de l'association Pyrotinib-Capécitabine a été évaluée par une équipe chinoise dans l'essai de phase III (PHOEBE) : les patientes ont été randomisées entre deux bras : Capécitabine + Pyrotinib versus Capécitabine + Lapatinib en situation de 3e ligne au moins thérapeutique

## Cancer du sein

L'objectif primaire largement atteint avec presque un doublement de la PFS 6.8 mois vs 12.5 mois pour le bras avec le nouvel TKI (HR 0.39,  $p < 0.0001$ )

Bénéfice observé dans tous les sous-groupes avec ou sans résistance au trastuzumab les données de survie globale ne sont pas encore matures, mais un trend nettement favorable pour le bras Pyrotinib se voit déjà avec un HR de 0.46 à un an.

La toxicité notable est une diarrhée grade 3 très augmenté (30% vs 8%) qu'il faudra savoir gérer comme avec le Neratinib.

Cette nouvelle combinaison semble bien se placer comme choix thérapeutique en 3e ligne dans le nouvel algorithme des cancers du sein HER2+ métastatique à suivre après cet ASCO 2020

## II. Triple négatives

### Stades Précoces:

#### Un an de CAPECITABINE Adjuvante pour les cancers TRIPLES NEGATIFS, nouveau standard ?

Après l'étude FinnXX, présentée il y a quelques années, l'étude SYSUCC 001, Phase 3 (5) vient renforcer la place de cette molécule en situation adjuvante pour les patientes avec un cancer du sein Triple Négatif (TN).

Cette étude chinoise présentée en session orale a randomisé un an de capecitabine à la dose de 625mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour en continu, donc nos patientes devront prendre une dose de 2 comprimés de 500mg deux fois par jour NON STOP ! (surface corporelle moyenne de 1.7).

Les résultats à 5 ans sont positifs, avec un bénéfice absolu de 10% sur l'objectif primaire de l'étude DFS (Survie Sans Maladie) : 73% vs 83%,  $p = 0.027$ , HR 0,63 (CI 0.42 - 0.96) pour le bras Capecitabine.

Pas de différence significative en survie globale avec notamment un BA de 5% (81% vs 86%, HR 0.76,  $p = 0.203$ )

Les chinoises sont très assidues avec 91.4% d'observance au bout d'un an pour les 220 patientes randomisées dans le bras Capecitabine

### Stades Métastatiques :

#### Le vent de l'immunothérapie va-t-il commencé à soufflé?

Les résultats tant attendus de l'étude KEYNOTE 355 (6), étude randomisée de phase III,

réalisée en double aveugle, visant à comparer les effets du pembrolizumab combiné à une chimiothérapie à ceux d'un placebo combiné à une chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique ou localement récurrent et inopérable, non traité antérieurement. La chimiothérapie utilisée était au choix de l'investigateur (nab-paclitaxel, paclitaxel ou gemcitabine-carboplatine). Cette étude avait 2 objectifs primaires, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS).

En effet, en février dernier, Merck à travers un communiqué de presse avait mentionné que cette étude était positive pour l'un de ses objectifs principaux qui est la PFS. En session orale, ont été présentés les résultats de l'analyse intermédiaire de cette étude. 847 patientes incluses. Selon un plan analytique un peu compliqué, la PFS a été évaluée chez la population PDL1 + avec CPS  $\geq 10$  et chez la population avec un CPS  $\geq 1$ , et si positive, la PFS va être évaluée chez la population globale. (le CPS était défini par le pourcentage des cellules exprimant le PDL-1, cellules tumorales, lymphocytes et macrophages, par rapport à l'ensemble des cellules tumorales).

Après une médiane de suivi de 26 mois, la PFS médiane était significativement supérieure dans la bras pembrolizumab versus le bras contrôle, dans le groupe CPS  $\geq 10$ , 9.7 vs 5.6 mois, avec un HR: 0.65 (0.49- 0.86). dans le groupe CPS  $\geq 1$ , la mPFS était de 7.6 mois dans le bras pembro vs 5.6 mois, statistiquement non significative.

Le profil de tolérance était correct, les principales toxicités étaient les dysthyroïdie. En conclusion, l'adjonction du pembrolizumab à la chimiothérapie, améliore significativement la survie sans progression dans les tumeurs triple négatif, PDL1+/ CPS  $\geq 10$ %.

### Les inhibiteurs de PARP: L'histoire continue....

A peu près La moitié des cancers du sein triple négatif présentent un défaut de la recombinaison homologue (HRD), sans que cela ne soit nécessairement lié à une mutation inactivatrice de BRCA. Ce défaut d'HR les rendrait sensibles aux inhibiteurs de PARP.

La 2ème étude, SWOG 1416 (7), présentée aussi en oral, est une étude de phase II randomisée contre placebo, évaluant l'adjonction du veliparib, un inhibiteur de PARP, au cisplatine en première ou en 2ème ligne thérapeutique, chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique triple négatif ou porteuses d'une mutation germinale BRCA ½. l'objectif principal était la survie sans progression (PFS) dans 3 groupes prédéfinis: gBRCA, BRCA like, non BRCA like. Les objectifs secondaires étaient la SG et la RO.321 patientes incluses, 70% étaient en première ligne thérapeutique.



Concernant les résultats:

- Dans le groupe gBRCA: l'ajout du veliparib n'améliore pas la PFS, 6.2 vs 6.4 mois avec et sans veliparib respectivement, ni la SG.
- Dans le groupe BRCA like: l'ajout du veliparib améliore significativement la survie sans progression, 5.9 vs 4.2 mois. Malgré une différence de 2 mois en médiane, l'amélioration de la survie globale n'est pas statistiquement significative.
- Dans le groupe non BRCA like: l'adjonction du veliparib au cisplatine n'a aucun effet ni sur la survie sans progression ni la survie globale. la principale toxicité était hématologique.

### III. RH+/her2-

**Stades précoces:**

**Hormonothérapie Néoadjuvante, deux études en session orale mais aucun impact sur nos pratiques.**

Les anti-aromatases restent le choix préférentiel pour les patientes ménopausées (ER+, HER2-) avec indication d'une hormonothérapie néoadjuvante.

ALTERNATE (Phase III), dans sa partie néoadjuvante, a testé la place du Fulvestrant seule versus Anastrozole ou en combinaison (Fulvestrant + Anastrozole) versus Anastrozole (8).

FELINE (Phase II) a testé l'adjonction d'un inhibiteur de CDK 4/6 au Letrozole avec deux schémas différents à comparer : classique (600 mg discontinue : 3 semaines ON et 1 semaine OFF) ou faible dose (400 mg continue) (9).

L'obtention d'une pCR (Réponse complète pathologique) après une hormonothérapie néoadjuvante est exceptionnelle (< 1%), l'obtention à la chirurgie d'un score PEPI 0 (pT1-T2 : <5cm, pN0, KI67 <2.7% et ER+ : Score Alred 3-8) est devenu le surrogate marker avec un taux de rechute très faible sans recours à une chimiothérapie adjuvante. (Etude ACOSOG Z1031, ELLIS MJ JCO 2017)

FELINE avait pour objectif primaire le taux de PEPI 0 après 24 semaines, ALTERNATE avait pour objectif primaire le taux de ESDR (Endocrine Sensitive Disease Rate) après 24 semaines, ESDR combinant les taux de PCR et le mPEPI 0 (score PEPI modifié sans ER).

**En conclusion,** Ribociclib ou Fulvestrant en combinaison à une anti-aromatase en néoadjuvant ne font pas mieux que l'anti-aromatase seule ; Le Fulvestrant aussi n'est pas supérieur à l'Anastrozole.

**Etude MINDACT, avec un recul à 8 ans : enfin du concret...**

Fatima Cardoso nous a dévoilé en session orale des nouvelles données pouvant changer nos pratiques par rapport à l'utilisation du test génétique MAMMAPRINT en adjuvant pour une population majoritaire ER+, HER2-, N- et N+ dans l'essai MINDACT (10).

On rappelle que l'objectif primaire de l'essai déjà atteint avec une DMFS (Survie Sans Métastases à Distance) à 5 ans de 94.7% dans le groupe (Clinical High & Genomic Low) sans chimiothérapie, avec pour but ultime l'obtention d'une désescalade : bénéfice absolue (BA) de 0.9% à l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante.

A 8 ans, ce BA en DMFS passe à 2.6% (89.4% versus 92% dans le bras avec chimiothérapie), la chimiothérapie adjuvante semble donc bien rattraper quelques rechutes à distance tardives survenant après les 5 ans ! En terme de survie globale (objectif secondaire) aucune différence.

Un âge inférieur à 50 ans comme pour l'étude TailorX vient faire la différence et donner plus d'impact pour notre pratique quotidienne à l'essai MINDACT et son test MAMMAPRINT.

Pour les patientes âgées de plus de 50 ans, aucun bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en DMFS à 8 ans. Par contre pour les plus jeunes (<50 ans), le BA passe 0.5% à 8 ans, F Cardoso nous précise que c'est probablement un impact de l'effet de la chimiothérapie sur la suppression ovarienne chez ces patientes non ménopausées avec un algorithme de choix pour discussion en RCP et avec la patiente entre chimiothérapie ou castration ? On vous laisse faire votre choix!

**Stades métastatiques**

**Quel hormono avec mon inhibiteur de CDK4/6 en première ligne : La question reste posée..**

Dans les cancers RH+/her2- métastatiques, aucune étude de phase III n'a fait l'objet de présentation orale cette année. Cependant, les deux études de phase II présentées durant cet ASCO, ont essayé d'apporter des éléments de réponses aux questions que nous nous posons au quotidien. En 1ère ligne métastatique, l'associations inhibiteurs de CDK4/6 + hormonothérapie est devenue le standard thérapeutique. Cependant, l'hormonothérapie optimale dans cette combinaison demeure inconnue. Certaines données avaient suggérées que la Fulvestrant était supérieur aux anti-aromatases. L'étude PARSIFAL (11) a essayé de répondre sans succès à cette question. Dans cette étude de phase II, 486 patients avec un cancer du sein avancé RH+/HER2-, hormonosensible (soit de novo ou rechute > 12 mois de la fin du traitement adjuvant), étaient randomisés entre Palbociclib (125 mg/jour ; 3 sem/4) + Fulvestrant 500 mg/j (J1, J14, J28, puis tous les 28 jours) ou Palbociclib + Letrozole (2.5 mg/j). L'objectif principal était de démontrer soit la supériorité ou la non-infériorité du bras avec le fulvestrant en



## Cancer du sein

terme de survie sans progression (PFS). Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le taux de réponse objectives et la tolérance. L'âge médian était de 62 ans (25-90), 40.7% des patients étaient "de novo" métastatiques, 48% avaient des métastases viscérales. Cette étude était négative. La PFS médiane était de 27.9 mois dans le bras avec fulvestrant versus 32.8 mois dans le bras avec Létrozole (HR: 1.1; 95% CI, 0.9-1.5; P = 0.321). Aucune différence n'a été observée dans les sous groupes : méta viscérales vs non viscérale (P = 0.275), et chez les patients "de novo" métastatique ou en rechute (P = 0.979). Il n'y avait non plus de différences entre les deux bras pour les objectifs secondaires de l'étude.

### Alpelisib oui... mais attention aux tox!!!!

La 2ème étude s'est intéressée à la place de l'Alpelisib en association avec le Fulvestrant en deuxième ligne chez les patients RH+/HER2- métastatiques avec mutation PIK3A et ayant progressé sous inhibiteurs de CDK4/6 + anti-aromatases. Pour Rappel, l'axe PI3K/AKT/mTor joue un rôle important dans la résistance à l'hormonothérapie. La présence d'une mutation PIK3A est fréquente (40% des cas). Elle est associée à un mauvais pronostic dans ces cancers.

L'alpelisib (BYL719) est un inhibiteur oral  $\alpha$ -spécifique de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). Il avait obtenu l'approbation de la FDA en Mai 2019 dans les cancers du sein RH+/Her2-, avec cette mutation, après progression sous hormonothérapie. Dans l'étude pivotale "Etude Solar" (12), l'adjonction de l'Alpelisib au Fulvestrant a entraîné une amélioration significative de la PFS par rapport au Fulvestrant + placebo (11.0 vs 5.7 mois) (HR 0.65; 95% CI: 0.50, 0.85; p=0.001) chez les patients avec une mutation PIK3A. Cependant dans cette étude, uniquement 20 patients étaient pré-traités par inhibiteurs de CDK4/6 faisant ainsi posait la question sur la place réelle de cette molécule dans cette population de plus en plus nombreuse. L'étude "BYLieve study" (13) est une étude de phase II, à 3 bras non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de l'Alpelisib en association avec le Fulvestrant chez les patientes pré-ou post ménopausique pré-traité par inhibiteurs de CDK4/6 plus hormonothérapie (Cohorte A), chimiothérapie ou hormonothérapie. Cette étude comporte 3 bras. Dans la cohorte A, présenté cette année, les patients recevaient alpelisib 300 mg par jour plus 500 mg de fulvestrant à J1, J15 puis tous les 28 jours. L'objectif principal était le pourcentage de patients en vie sans progression à 6 mois. Les objectifs secondaires étaient la PFS, Le taux de réponse objective, la survie globale et la tolérance. La médiane d'âge était de 58 ans. L'objectif principal de l'étude a été atteint: 50.4% des patients étaient en vie à 6 mois (95% IC 41.2% à 59.6%). La PFS médiane était de 7.3 mois (95% CI, 5.6-8.3). Le taux de réponse objective était de 17.4% et 45.5% des patients avaient une stabilité. Les effets secondaires les plus fréquents étaient: la diarrhée (59.8%), l'hyperglycémie (58.3%), la nausée (45.7%), la fatigue (29.1%). Les Toxicités de grade III étaient rapportaient chez 66.9% des patients: hyperglycémie (28.3%), rash (9.4%), diarrhée (5.5%), dyspnée (2.4%)... Le traitement a été interrompu dans 20.5% des cas. En conclusion, cette étude confirme le bénéfice de l'Alpelisib en deuxième ligne chez les patients avec mutation PI3KA qu'ils soient pré-traités ou non par les inhibiteurs des CDK4/6. Les toxicités de cette molécules demeurent importantes malgré une nette diminution par rapport aux résultats de la première étude.

### Références:

1. Nadia Harbeck et al; Primary analysis of KAITLIN: A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) + pertuzumab versus trastuzumab + pertuzumab + taxane, after anthracyclines as adjuvant therapy for high-risk HER2-positive early breast cancer (EBC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 500)
2. Anna van der Voort et al ; Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 501)
3. Nancy U. Lin et al., Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2+ metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB). J Clin Oncol, 2020
4. JZefei Jiang et al, Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: A randomized phase III study. J Clin Oncol 38: 2020
5. Xi Wang, et al Phase III trial of metronomic capecitabine maintenance after standard treatment in operable triple-negative breast cancer (SYSUCC-001). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 507)
6. Javier Cortes, et al. KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer.
7. Priyanka Sharma, et al. Results of a phase II randomized trial of cisplatin +/- veliparib in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) and/or germline BRCA-associated breast cancer (SWOG S1416).
8. Cynthia X. Ma, et al. ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+ HER2- BC) in postmenopausal (PM) women: Alliance A011106. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 504)
9. Qamar J. Khan, et al Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 505)
10. Fatima Cardoso, MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 506)
11. Antonio Llombart-Cussac et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 1007)
12. André F, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the phase 3 SOLAR-1 trial. Presented at: 2018 ESMO Congress; October 19-23; Munich, Germany. Abstract LBA3.
13. Rugo HS, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. Presented at: 2020 ASCO Virtual Scientific Program; May 29-31, 2020. Abstract 1006.



## Les best-of ASCO virtuel meeting 2020 en oncologie gynécologique

La chirurgie des cancer de l'ovaire était l'invité précieux de cette première journée de l'ASCO virtuel 2020, en plus des autres actualités notamment en immunothérapie en matière des cancers gynécologiques, le comité de rédaction vous rapporte l'essentiel des principales actualités de la journée.

# CANCERS GYNÉCOLOGIQUES



## Cancers gynécologiques



## Cancers gynécologiques

### Cancer de l'ovaire : le bénéfice de la chirurgie de cytoréduction secondaire dans les rechutes tardive localisées du cancer de l'ovaire, le vrai scoop de l'année !

Le rôle de la chirurgie de cytoréduction secondaire dans les rechutes localisées du cancer de l'ovaire a été suggéré par des essais rétrospectifs, mais le bénéfice n'a jamais été démontré prospectivement lors des études randomisées.

Deux essais thérapeutiques essayant de répondre à la question ont été présentés en session orale à l'ASCO virtuel meeting 2020 :

La première journée a été marquée par la présentation des résultats de **L'essai allemand AGO DESKTOP III** (1), il s'agit d'une étude phase III qui avait randomisé 407 patientes présentant une rechute locale d'un cancer de l'ovaire après un intervalle libre sans platine de six mois ou plus, et qui avaient un AGO-score positif (PS ECOG à 0, ascite moins de 500 ml et résection complète à la chirurgie initiale), entre une chimiothérapie de deuxième ligne seule versus une chirurgie de cytoréduction suivie de la même chimiothérapie, un doublet à base de platine a été recommandé. Il s'agit d'une étude de supériorité, dont l'objectif primaire, la survie globale (OS), a été atteint, les résultats objectivent une médiane de OS de 53,7 mois pour le bras chirurgie de cytoréduction versus 46,2 mois dans le bras sans chirurgie (HR 0,76, IC à 95% 0,59-0,97, p = 0,03); il y avait également un bénéfice en SSP (18,4 vs 14 mois p, 0,001), et en délai médian de début du premier traitement ultérieur TFS (17,9 versus 13,7 mois ; p, 0,001) en faveur du bras chirurgie. Un bénéfice de 12 mois a été objectivé chez les patients avec résection complète versus le bras sans chirurgie (médiane 60,7 vs 46,2 mois), et un effet délétère d'une cytoréduction incomplète a été noté (médiane 28,8 mois).

Les taux de mortalité à 60 jours étaient de 0 et 0,5% pour les bras chirurgie et sans chirurgie respectivement, aucune différence n'a été notée entre les deux bras concernant les effets secondaires grade 3 et 4.

Il s'agit de la première étude démontrant un bénéfice significatif en matière de survie globale pour la chirurgie de cytoréduction secondaire dans les rechutes tardives localisées du cancer de l'ovaire. Ainsi la sélection des patientes par un score AGO positif a permis un bénéfice significatif en OS, PFS, avec comorbidité acceptable. Le bénéfice a été observé exclusivement en cas de chirurgie R0, ce qui suggère l'intérêt de bien sélectionner les patientes (AGO positif) et la nécessité de les prendre en charge dans des centres experts.



**Le deuxième est l'essai asiatique phase III randomisée SOC1/SCOG-OV2(2)**, ayant inclut 357 patientes avec rechute locale d'un cancer de l'ovaire, de la trompe ou du péritoine , après un intervalle libre sans platine de six mois ou plus, quand une chirurgie R0 est prévue après évaluation selon le score iModel , combiné à une imagerie par PET-CT .

Les patientes ont été randomisées entre une chimiothérapie de deuxième ligne seule avec doublet à base de platine ( paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> ou docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> avec carboplatine AUC5 ) versus une chirurgie de cytoréduction suivie de la même chimiothérapie. L'étude avait deux objectifs primaires la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS).

Le taux de résection complète (R0) était de 76,7% dans l'ensemble et de 61,1% chez les patientes avec iMODEL supérieur à 4.7 . 93,2% des patientes avec chirurgie R0 avaient une à trois localisations secondaires. Les taux de mortalité à 60 jours étaient de 0% dans les deux bras, et les complications post-opératoires à 30 jours de grade 3 ou plus ont été estimés à 5.2 %.

Les résultats objectivaient un bénéfice en PFS (17,4 m et 11,9 m, p= 0,001) et en délai médian du début du premier traitement ultérieur (18,1 m vs 13,6) pour le bras chirurgie. Une étude exploratoire de sous-groupe non prévue initialement objectivait une médiane de PFS de 12,6 mois pour le groupe chirurgie R1.

1,1% et 10,1% des patientes ont reçu un traitement de maintenance à base de Bévazumab et des inhibiteurs de PARP respectivement dans le traitement de 2e ligne.

Le suivi médian était de 36,0 mois, les résultats de la survie globale et de la survie accumulée sans traitement (TFSa) sont encore immatures, l'analyse intermédiaire montre que le TFSa médian n'a pas été atteint pour le bras chirurgie R0 et il est de 39,5 mois, pour le bras sans chirurgie (HRO, 59, IC à 95% 0,38-0,91).

L'analyse intermédiaire Du TFS a montre que la chirurgie de cytoréduction contribue à la prolongation de la survie comparativement au bras avec chimiothérapie seule. La confirmation du bénéfice en OS et en TFSa nécessite un suivie supplémentaire.

**En conclusion** ces deux études objectivent pour la première fois le bénéfice en survie de la chirurgie de cytoréduction secondaire dans les rechutes tardives localisées du cancer de l'ovaire, chez des patientes bien sélectionnées , et prises en charge dans des centres experts en chirurgie de l'ovaire.

**Les résultats** de ses deux études vont avoir un impact sur notre pratique, et vont nous inciter à proposer la chirurgie de cytoréduction secondaire pour des patientes très sélectionnées et dans des centres experts.

### La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (HIPEC), résultats décevantes !

Les récidives des cancers ovariens sensibles aux sels de platine ont représenté un invité de marque dans cet ASCO virtuel 2020, avec cette fois **un poster évaluant l'intérêt de l'ajout d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (HIPEC) à base de**

**carboplatine à une chirurgie de cytoréduction (CRS), dans une étude phase II randomisée (3).**

L'objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité de la HIPEC après une CRS (avec un résidu de moins de 0,5cm), en matière de survie sans progression à 24mois, chez des patientes suivies pour un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe ou un cancer primitif du péritoine en récurrence dans un intervalle de 6 à 30mois après une première prise en charge. Les patientes ont été randomisées en peropératoire entre CRS et CRS + HIPEC par Carboplatine 800mg/m<sup>2</sup> à 41-43° pendant 90min, et dans les deux bras, une chimiothérapie adjuvante a été donnée à base de Platine pour 5 et 6 cures respectivement, sans traitement de maintenance. Les deux bras ont été comparable, en dehors d'une augmentation du temps opératoire, du temps d'hospitalisation et du taux de résection grêlique dans le bras expérimental.

Malgré une tolérance de la HIPEC après CRS comparable à la CRS seul en matière de morbi-mortalité post-opératoire, l'ajout de la HIPEC n'a pas permis d'améliorer la survie sans progression : 15,4m vs 12,3m (p : 0,09), ni la survie globale : 69,2 vs 53,1m (p :0,26), rejoignant par conséquence l'échec de cette méthode dans d'autre indication, après un espoir enthousiasmant au début de son développement.

### Cancer de l'ovaire : nouveauté en immunothérapie

Pembrolizumab en monothérapie : activité timide dans les cancers de l'ovaires avancés récidivants initialement traités par chimiothérapie standard .

Le pembrolizumab a montré une activité clinique modeste chez les patients présentant des cancer de l'ovaire avancé (AOC) après un suivi médian de 16,9 mois dans une analyse intermédiaire de **KEYNOTE100 (NCT02674061) (4)** . Les auteurs ont présenté à l'occasion de l'ASCO2020 sous forme d'une communication orale l'analyse finale de l'étude spécifiée per protocole. C'est une étude phase 2 internationale multicentrique (103 centres dans 19 pays) qui a inclus des patientes avec un cancer épithélial de l'ovaire , trompe de Fallope ou un cancer péritonéal primitif , récidivantes après un traitement de première ligne à base d'un sel platine.

Les patientes ont été répartis en 2 cohortes :

- Cohorte A ont reçu 1 à 3 lignes de chimiothérapie antérieure avec un intervalle libre (sans platine ou sans traitement) (ILP / ILT) de 3 à 12 mois.
- Cohorte B avec des patients lourdement plus traité (4-6 lignes de chimiothérapie) avec un ILP /ILT de 3 > mois.

Patientes ont reçu le Pembrolizumab en monothérapie à la dose de 200 mg / 3semaines jusqu'à progression, décès ou toxicité inacceptable ou pour une durée de 2 ans.



L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse (ORR) par RECISTversion1.1 par une comité de lecture centrale indépendante et en fonction du taux d'expression de la tumeur PD-L1 en utilisant le score positif combiné (CPS) défini par (le nombre de cellules exprimant le PDL1 sur l'ensemble des cellules tumorales x100) .

Les objectifs secondaires comprenaient le durée de contrôle de la maladie (DCM) et le taux de contrôle de la maladie (TCM) , SSP, SG et profil de tolérance.

Au total 376 pts ont été recrutés et traités, 285 dans la cohorte A et 91 dans la cohorte B. Âge médian était de 61 (25 à 89) ans, 64,4% avaient PS 0 et 75,3% avaient une maladie sévère de haut grade. Dans cohortes A et B, l'ORR (IC à 95%) était de 8,1% (5,2 - 11,9) et de 9,9% (4,6 -17,9) respectivement, 6,9% (2,8 -13,8) et 10,2% (3,4-22,2) pour la population avec CPS>1, et de 11,6% (3,9-25,1) et 18,2% (5,2-40,3) avec CPS>10 . La DCM médian était de 8,3 (3,9 à 35,4) mois dans la cohorte A et 23,6 (3,3- 32,8) mois dans la cohorte B. Le TCM (IC à 95%) était de 22,1% (17,4, 27,4) et 22,0% (14 -31,9).

La SSP médiane était de 2,1 mois dans les deux cohortes. Dans les cohortes A et B ; la SG médiane était de 18,7 mois (17,0-22,5) et 17,6 mois (13,3-24,4) , 20,6 mois (15,2-23,2) et 20,7 mois (13,6- 27,4) dans la population avec un CPS>1 et de 21,9 mois (12,9, 26,8) et 24,0 mois (14,5-NR) dans la population avec un CPS>10, respectivement . 73,7% des patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement dont 20,2% étaient de grade 3-4. Il y a eu 2 décès liés au traitement (syndrome de Stevens-Johnson et hypoadrénalisme).

Pembrolizumab a été associée à une activité antitumorale modeste chez les patients avec AOC récurrente. Ni le degré de sensibilité au platine , ni les lignes de chimiothérapie reçues ou les caractéristiques clinico-pathologiques influencent la réponse au Pembrolizumab. Un signal positif détecté dans la population avec un taux d'expression PDL1 élevée (CPS>10) qui semble tirer le plus de gain de cette immunothérapie.

### Tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) : L'Avelumab une nouvelle option thérapeutique

Les patients atteints de tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) résistantes à la monochimiothérapie sont traités avec des schémas de chimiothérapie historiques connus pour être efficaces mais toxiques( souvent une polychimiothérapie EMA-CO ou EMA-EP) . PD-L1 est exprimé de manière constitutive dans tous les sous-types de GTT (Bolze et al. Int J Gynecol Cancer 2017). L'objectif de l'essai TROPHIMMUN était d'évaluer l'efficacité de l'avelumab (anticorps monoclonal anti-PD-L1 avelumab (Pfizer & Merck KGaA) chez les patients atteints de GTT chimiorésistant.

Dans cet essai multicentrique universitaire (NCT03135769) (5) du réseau français des centres de référence des traitements des maladies trophoblastiques , l'avelumab a été administré à 10 mg / kg Q2W chez une cohorte de 15 patientes atteints de MTG résistants à la monochimiothérapie. Avelumab a été prescrit jusqu'à la normalisation de l'hCG, puis pendant 3 cycles de consolidation. L'objectif principal était le taux de

patients avec normalisation de l'hCG, traités de décembre 2016 à septembre 2019 (stade I / III: 53% / 47%; score FIGO 0-4: 33%; score 5-6: 47 %; score> 6: 20%) les 15 patientes

avaient une médiane d'âge de 34 ans et avaient tous progressé sous méthotrexate ou actinomycine-D. Ils ont reçu une médiane de 8 cycles d'avelumab ( 2-11).Le traitement était bien toléré. 93% des patients ont développé des toxicités de grade 1-2 liées au médicament (86% de grade 1), notamment de la fatigue (33% des patients); nausées-vomissements (33%); réactions liées à la perfusion (27%); trouble thyroïdien (20%); sécheresse oculaire (20%) et diarrhée (20%).

Le suivi médian était de 30 mois. La négativation de l'hCG a été obtenue chez 8 patients (53%, médiane 9 cycles d'avelumab), soit pendant le traitement par avelumab chez 7 patients, soit après l'arrêt de l'avelumab chez 1 patient. Aucun n'a présenté de rechute par la suite, et 1 patiente a eu une grossesse saine ultérieure. Des résistances à l'avelumab nécessitant un passage à la chimiothérapie ont été observées chez 7 patients (47%), qui ont normalisé l'hCG avec l'actinomycine-D (42%), ou après une chirurgie / polychimiothérapie (57%). La réponse à l'avelumab n'était pas liée au score FIGO ou aux stades de la maladie.

TROPHIMMUN est le premier essai d'immunothérapie chez des patients GTT. L'anti-corps monoclonal anti-PD-L1 avelumab s'est révélé efficace, avec un profil d'innocuité favorable par rapport à la chimiothérapie, chez les patients résistants à la mono-chimiothérapie. Environ 50% des patients pourraient être guéris de leurs maladies chimiorésistantes. L'Avelumab pourrait être une nouvelle option thérapeutique chez les patientes désirant.

### Les références :

- 1- Andreas Du Bois et al , Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6000).
- 2- Rongyu Zang . A randomized phase III trial of secondary cytoreductive surgery in later recurrent ovarian cancer: SOC1/SGOG-OV2. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6001)
- 3- Oliver Zivanovic. A randomized phase II trial of secondary cytoreductive surgery (SCS) +/- carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients (pts) with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (EOC) J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6016)
- 4-Ursula A. Matulonis ,Final results from the KEYNOTE-100 trial of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer, J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6005)
- 5- Benoit You .Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors resistant to monotherapy: Final outcomes of TROPHIMMUN phase II trial, cohort A , J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA600)

# BMO

**Bulletin Marocain de l'Oncologie**

Organe de l'Association Marocaine de Formation  
et de Recherche en Oncologie Médicale

Supplément 1, Jour 1, 29 Mai 2020

