

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation
et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 4, N° 13, Juin 2023



HIGHLIGHTS OF ASCO 2023

Articles originaux, Mise au point, Case report

COORDINATEURS :

Dr FZ. ZAKKOURI, Dr S. NACIRI, Pr H. ERRIHANI



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



HIGHLIGHTS OF ASCO 2023

EDITORIAL



*Pr Hassan
ERRIHANI*

**Fondateur et
Président d'honneur
de L'AMFROM**

La formation continue, en cancérologie en général et en oncologie médicale en particulier, est l'un des objectifs majeurs de notre Association de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale AMFROM. L'initiative de couvrir le Congrès Annuel Américain d'Oncologie Médicale ASCO, un des plus grands et importants rendez-vous de la cancérologie mondiale, devient un standard voulu, apprécié et encouragé par toute la famille oncologique Marocaine et régionale. Cette initiative répond parfaitement à cet objectif. L'évaluation de cette expérience qui a été proposée et initiée par l'AMFROM, il y'a trois ans, est très positive, car elle permet aussi bien aux oncologues et aux résidents en formation de suivre toutes les actualités et les nouveautés présentées au cours de cette grande manifestation scientifique mondiale qui se tiendra cette année à Chicago du 02 au 06 juin 2023. Les synthèses seront préparées, rédigées et ultérieurement présentées par un groupe de travail d'oncologues spécialisés compétents et experts chacun dans son domaine; réparties en plusieurs sous-groupes (mammaire, thoracique, digestif, génito-urinaire, gynécologique, Orl...). La ligne éditoriale de ce travail mettra l'accent sur les grands essais cliniques présentés au cours des différentes sessions et discutera l'impact éventuel de ses grands travaux sur les guidelines et sur la pratique clinique quotidienne des oncologues. Cette couverture faite en concomitance avec le déroulement du congrès ASCO sera publiée dans la version électronique du BMO disponible sur le site de L'AMFROM et dans la version papier (numéro spécial post ASCO 2023), sans oublier la journée nationale dédiée au post congrès ASCO de Chicago 2023 qui sera organisée à Rabat quelques jours après le congrès pour les présentations orales faites par le panel. Ce post ASCO 2023 en présentiel sera comme d'habitude un lieu privilégié d'échange, de débat et de discussions interactives avec la communauté oncologique nationale.

Je profite de cette opportunité pour rendre hommage à tout nos experts de l'AMFROM pour le travail fourni et l'énergie déployé pour le suivi, la sélection des travaux, la discussion des essais et la coordination entre les différents experts.

Un grand merci et rendez vous au prochain congrès ASCO.



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.Bouزيد, J.Gligorov, K.Kerrou,
J-Y Blay, K.Doghmi, M.Ichou, N.Mellas, O.Mesbahi, N.Ismaili,
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

EDITORIAL3

COMITÉS4

HIGHLIGHTS OF ASCO 20236

CANCERS DU SEIN 7

CANCERS DU POUMON..... 17

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES..... 38

CANCERS DIGESTIFS 49

CANCERS ORL 55

CANCERS URO-GÉNITAUX 61

**ARTICLES ORIGINAUX,
MISE AU POINT,CASE REPORT73**

CANCERS DU SEIN



DR YOUSSEF
BENSOUDA



DR NARJISS
BERRADA



DR FATIMA
AZ ZAHRA ZAKKOURI



PR MOUNA
BOURHAFOUR

CANCERS DU SEIN

LUMINAL RH+ HER2 0 EN SITUATION ADJUVANTE

Jeune-Vieux ou pas, le MonarchE reste le MonarchE

Lors de cet ASCO23, nouvelles données de l'étude MonarchE avec un bénéfice persistant avec le temps, données à 48 mois en IDFS (Invasif Disease Free Survival) et DDFS (Distant Disease Free Survival) avec une différence absolue respective de 6.4% et 5.9% et un HR 0.66

On devra traiter des patientes marocaines de plus en plus âgées avec l'allongement de l'espérance de vie. Les nouvelles données de MonarchE selon l'âge sont donc rassurantes : pas de perte de bénéfice en IDFS et DRFS pour le sous-groupe de + de 65 ans, un delta et un HR légèrement moindres que le sous-groupe de moins de 65 ans mais sans différence significative entre les 2 populations.

A noter plus de réduction de dose et interruption Abemaciclib dans le sous-groupe +65 ans, mais sans impact significatif sur les données de SSP avec une qualité de vie similaire. En conclusion, 2 ans d'Abemaciclib chez une population à haut risque définie est un standard, même chez les plus de 65 ans.

Anti-CDK4/6 en adjuvant : le MonarchE a retrouvé sa Reine : NATALEE

En effet l'Abemaciclib était le seul Anti-CDK4-6 en situation adjuvante depuis les résultats de l'étude MonarchE, avec 2 ans d'Abemaciclib chez une population à HAUT RISQUE luminal RH+ HER2 négatif définit comme suit : Atteinte ganglionnaire 4N ou plus, sinon 1-3N+ avec un autre critère d'agressivité : Taille > 5cm ou un KI67>20%, ou Grade 3.

L'étude NATALEE testant cette fois le RIBOCICLIB se positionne différemment en termes de durée : 3 ans vs 2 ans, de dose de départ : une dose de début réduite à 400 et enfin une population à risque différente avec une inclusion de tous les cancers du sein en dehors des tumeurs stade I : T1N0 ou avec micrométastases et des tumeurs T2N0 Grade 1 ou Grade 2 avec un score de signature génomique à faible risque.

Les résultats de la 2e analyse intermédiaire sont positifs en termes de IDFS et DDFS avec une différence absolue à 36 mois de 3.3% et 2.2% respectivement avec un HR 0.75. pas de différence dans les sous-groupes notamment chez la population stade IIA ou N moins. Les données en survie globale immatures laissent penser une positivité à venir.

En conclusion, nouvelle option d'escalade en adjuvant avec 3 ans de Ribociclib se positionnant chez une population N moins !

La bonne vieille recette de Grand-MERE : La suppression de la fonction Ovarienne toujours de mise

La méta-analyse de L'EBCTCG vient conforter les données de SOFT et TEXT et l'attitude thérapeutique actuelle de proposer une Suppression Ovarienne (SO), pour une durée de 5 ans chez les patientes préménopauses à risque de rechute en situation adjuvante.

Il ne manquait qu'une patiente pour avoir 15 000 sur 25 essais inclus.

Les données présentées nous montrent un bénéfice absolu en survie sans rechute de 10% et de survie sans décès par cancer du sein de 11% chez les patientes SANS chimiothérapie ou celles restant préménopauses APRES chimiothérapie quelque soit l'âge et le statut ganglionnaire N- et N+.

Par contre chez celles dont le statut ménopausique est incertain après chimiothérapie, le bénéfice était beaucoup plus faible seulement de 1.2%, et se dégageait surtout chez les jeunes patientes : moins de 45 ans.

En conclusion, la suppression ovarienne doit être proposée pour les jeunes patientes moins de 45 ans à risque de rechute avec ou sans chimiothérapie, et celles restant préménopauses après une chimiothérapie.

Opérer le Primitif ou ne Pas Opérer ? TEL est la QUESTION ?

La question d'opérer la tumeur primitive du sein chez des cancers du sein métastatique après un 1er contrôle par le traitement systémique est de nouveau posée par cette étude japonaise

Sur plus de 400 patientes, dont certaines ont eu une chirurgie avec des marges positives et sont donc de très mauvais pronostic. On a noté aucun bénéfice en Survie globale même si le HR est à 0.85 ; par contre un bénéfice clair avec une réduction importante de

rechute loco-régional : trois fois moins 18% vs 54%

Les données sont similaires aux deux études indiennes TATA et celle Américaine ECOG2108 Certains sous-groupes semblent dégager un bénéfice relatif en SG, notamment en avec un seul organe métastatique, un profil avec métastases osseuses uniques et sans métastases hépatiques

Il est temps de faire une étude académique testant cette chirurgie du primitif après un contrôle de la maladie par traitement systémique chez une population spécifique avec métastases osseuses exclusives, profil luminal non triple négatif, Oligo métastatique...

En conclusion, quel devrait être l'objectif primaire dans ces études, plus le contrôle local et la qualité de vie ou la survie globale ?

CANCER LUMINAL EN SITUATION MÉTASTATIQUE

Analyse finale de l'essai TROPiCS-02 : le Sacituzumab govitecan SG prouve encore son bénéfice en OS !

Après un suivi médian plus long (12.75 mois) de l'essai TROPiCS-02, une analyse exploratoire de la SG en fonction du statut HER2 (en IHC) a été réalisée. L'essai continue de démontrer une amélioration de la SG (médiane, 14.5 contre 11.2 mois ; HR 0.79 [IC à 95 %, 0.65-0.95] ; p= 0.01). Dans l'ensemble, 92 % des pts étaient évaluable pour le statut HER2 par IHC (HER2 IHC 0, n = 217 ; HER2-low, n = 283). Le SG a démontré une amélioration de la SG dans les groupes HER2 score 0 (médiane, 13.6 contre 10.8 mois ; HR 0.86 [IC à 95 %, 0.63-1.13]) et HER2-low (médiane, 15.4 contre 11.5 mois, HR 0.74 [IC à 95 %, 0.57-0.97]). TROPiCS-02 confirme alors le bénéfice indépendamment du statut HER2 low.

PADA-1 : changement précoce d'hormonothérapie avant la progression clinique ou radiologique !

En cas de détection d'une mutation du gène ESR1, , avant tout signe clinique ou radiologique de progression, les patientes étaient randomisées entre poursuivre Letrozole plus Palbociclib ou remplacer le Letrozole par du Fulvestrant plus Palbociclib, plus susceptible d'être efficace. À la progression clinique, les patientes qui n'avaient pas changé d'hormonothérapie pouvaient faire ce switch et poursuivre avec le Palbociclib. La survie sans progression est doublée par le changement d'hormonothérapie précoce, passant de 5.8 à 12.8 mois (HR = 0.54 ; IC95 : 0.38-0.5). La survie jusqu'à la 2e progression

clinique (SSP2) est passée de 14 à 29.4 mois (HR = 0.37 ; IC95 : 0.24-0.56). Les données en survie globale sont encore immatures. Le type de mutation détectée ou son caractère mono ou polyclonal n'ont pas d'influence sur le pronostic. Cet essai est le premier à montrer l'intérêt d'un suivi d'un traitement par ADN tumoral circulant et le bénéfice clinique d'un changement précoce d'hormonothérapie basé sur la biologie et non la clinique.

Un inhibiteur CHINOIS rejoint l'équipe des Anti-CDK !

L'étude LEONARDA-1 a évalué l'efficacité du Lerociclib et du Fulvestrant dans le cancer luminal avancé hormonorésistant. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant le Lerociclib en association avec le Fulvestrant chez des patientes pré/péri- ou post-ménopausique. Les patientes éligibles avaient droit à une première ligne de chimiothérapie pour la maladie métastatique. La SSP médiane de 11.07 mois pour Lerociclib + FUL contre 5.49 mois pour Placebo + FUL (HR : 0.458 ; IC à 95 % : 0.317, 0.661, p<0.001). Bénéfice constaté chez les patientes pré/péri-ménopausiques et post-ménopausiques. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents pour Lerociclib + FUL versus P + FUL étaient la neutropénie (90.5 % contre 4.3 %), la leucopénie (86.9 % contre 6.5 %), l'anémie (34.3 % contre 10.1 %), la thrombopénie (19.7 % contre 3.6 %) et diarrhée (19.7 % contre 3.6 %). Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été signalée chez 46.7 % des patients sous Lerociclib + FUL (G3 : 41.6 %, G4 : 5.1 %) contre 0 % des patients sous P + FUL. Aucun cas de diarrhée ≥ Grade 3 n'a été signalé. Le taux d'abandon dû aux EI était de 0.7 % sous Lerociclib + FUL et de 0 % sous P + FUL. Le Lerociclib à 150 mg deux fois par jour plus Fulvestrant a donc amélioré de manière significative la SSP avec un profil d'innocuité favorable.

L'innocuité du Palbociclib chez les patientes de plus 70 ans !

PALOMAGE, une étude de cohorte phase IV, a évalué la faisabilité de l'ET combiné au Palbociclib (PAL), spécifiquement chez les femmes âgées de ≥ 70 ans avec HR+ HER2-ABC. Deux cohortes : maladie sensible à l'ET et maladie résistante à l'ET. L'âge médian était de 78 ans (extrêmes : 70-94), l'ECOG était ≥ 2 chez 19.2 % et des métastases viscérales étaient présentes chez 39,8 %. La dose initiale de PAL était de 125 mg, 100 mg et 75 mg chez 80.0 %, 14.4 % et 5.6 % des patients, respectivement, associée à un inhibiteur de l'aromatase chez 93.6 % ou au Fulvestrant chez 6.4 %. Le score G8 ≤ 14 était chez 68.2 %. Avec un suivi médian de 20.7 mois, le taux d'arrêt à 18 mois pour PAL était de 41.9 % (IC à 95 % : 36.6 % -47.2 %), en raison de la progression de la maladie (20.8 %), une toxicité

(7.7 %), le choix de la patiente (6.7 %), le décès (4.6 %), ou autre raison (2,1 %). Le profil d'innocuité a montré 54.4 % de neutropénie tous grades (1.1 % de neutropénie fébrile).

Conclusion: L'ET au PAL est réalisable chez les femmes âgées avec un score G8 altéré, avec un taux d'arrêt du PAL à 18 mois de 41.9 % et une SSP médiane de 28.1 mois, ce qui correspond aux résultats de PALOMA2.

AURORA : programme intéressant de profilage génomique international !

AURORA est un programme international visant à étudier l'ABC en réalisant un profilage multi-génomique sur des tumeurs primitives et des métastases. L'objectif est d'identifier entre autres les facteurs corrélés à l'efficacité des CDK4/6i en première ligne dans la vraie vie. Résultats : après analyse de 339 patients traités par CDK4/6i + ET en première ligne. La SSP différait significativement entre les sous-groupes de résistance endocrinienne (p<0,001). Les mutations TP53 et ESR1 acquises étaient associées à une SSP plus courte ([HR] 1.59 [IC à 95 % 1.43-6.73], p = 0.004 et 3.10 [IC à 95 % 1.16-2.18], p = 0.004 respectivement). Dans l'analyse multivariée, les mutations acquises de ESR1 étaient significativement associées à une SSP moins bonne indépendamment du statut de résistance endocrinienne (HR 2.42 [IC 95 % 1.01-5.79], p = 0.048). Les mutations de PIK3CA n'étaient pas associées aux résultats (HR 0.84 [IC à 95 % 0.63-1.13], p = 0.25). Aucune différence de SSP n'a été observée entre les tumeurs lobulaires et canalaies (HR 1.07 [IC à 95 % 0.66-1.75], p = 0.61). Conclusions : le statut de résistance endocrinienne et les mutations TP53 et ESR1 acquises étaient associés à une SSP plus courte. Les facteurs associés à de mauvais résultats peuvent être utilisés pour sélectionner des patients pour tester des stratégies de traitement alternatives dans des essais cliniques.

L'Anti-CDK 4/6 : en première ou en deuxième ligne ? SONIA a tout chamboulé !

L'essai SONIA a posé la question de savoir si le fait de réserver l'anti CDK à la 2e ligne d'hormonothérapie n'impactait pas le contrôle tumoral et la survie globale. Un total de 1 050 patientes en 1re ligne ont été randomisées entre soit l'association d'un inhibiteur de CDK avec un inhibiteur de l'aromatase, suivie en 2e ligne à la progression d'un traitement par Fulvestrant, soit un inhibiteur de l'aromatase seul en 1re ligne suivi à la progression de l'association d'un iCDK et de Fulvestrant. L'analyse de la première survie sans progression (SSP1) a montré une différence nette en faveur de l'association avec l'iCDK, passant de 16.1 à 24.7 mois (HR = 0.50 ; IC95 : 0.51-0.69 ; p < 0.0001), comme cela est déjà largement démontré dans les essais précédents. En revanche, la SSP2 (après la 2e ligne de traitement) ne montre pas de différence entre les 2 bras, passant de 26.8 mois pour l'iCDK en 2e ligne à 31 mois pour l'iCDK en 1re ligne (HT = 0.87 ; IC95 : 0.74-1.03 ;

p = 0.10). Avec un suivi médian de 37 mois, on n'observait aucune différence en survie globale entre les 2 bras (45.9 mois pour l'iCDK en 1re ligne contre 53.7 mois en 2e ligne, HR = 0,98). En utilisant l'iCDK en 2e ligne, cela réduisait de 42 % les effets indésirables de grades 3 et 4 ; ce qui ouvre le débat sur l'utilisation de l'anti CDK en deuxième ligne pour certains profils bien sélectionnés.

PALMIRA : essai décevant pour le "rechallenge" par inhibiteur de CDK

Après avoir reçu, en 1re ligne métastatique du Palbociclib, avec soit un inhibiteur de l'aromatase, soit du Fulvestrant, 198 patientes ayant progressé ont été incluses. Les patientes ont été randomisées entre l'association de Palbociclib et Letrozole ou Fulvestrant. La survie sans progression n'est pas statistiquement différente passant de 3.6 mois avec l'hormonothérapie seule à 4.9 mois avec l'association avec le Palbociclib (HR = 0.84 ; IC95 : 0.69-1.07 ; p = 0.149). Aucune différence en analyse de sous-groupes comme l'atteinte viscérale ou la durée antérieure de traitement par Palbociclib. En revanche l'essai de phase II randomisé MAINTAIN avait montré un petit bénéfice en survie sans progression en utilisant du Ribociclib après Palbociclib.

CANCER DU SEIN HER2+

Une nouvelle stratégie qui pourrait permettre d'éviter la chimiothérapie chez 1/3 des femmes

Les 1ers résultats de l'essai de phase II multicentrique, randomisé, PHERGAIN, publiés dans le Lancet Oncology en 2021 et dont le design est rappelé dans la figure 1, montraient qu'une évaluation précoce de la réponse au double blocage +/- HT par TEP-scan permet de sélectionner un groupe de patientes pouvant obtenir un taux de pCR élevé (n = 86/227 = 37.9 %) sans CT et donc de diminuer la toxicité du traitement pour une meilleure qualité de vie des patientes à court et moyen terme. Nous n'avons pas jusque-là de données en survie.

Lors de ce congrès, J Cortes a présenté les résultats du second critère d'évaluation primaire qui était la survie sans maladie invasive (SSMI) 3 ans, des patientes du bras B qui ont été opérées. Ce bras comprenait 285 patientes ayant un cancer du sein HER2+, de stade I-IIIA, initialement traitées par double blocage anti-HER2 +/-HT puis CT adjuvante en l'absence de RHC.

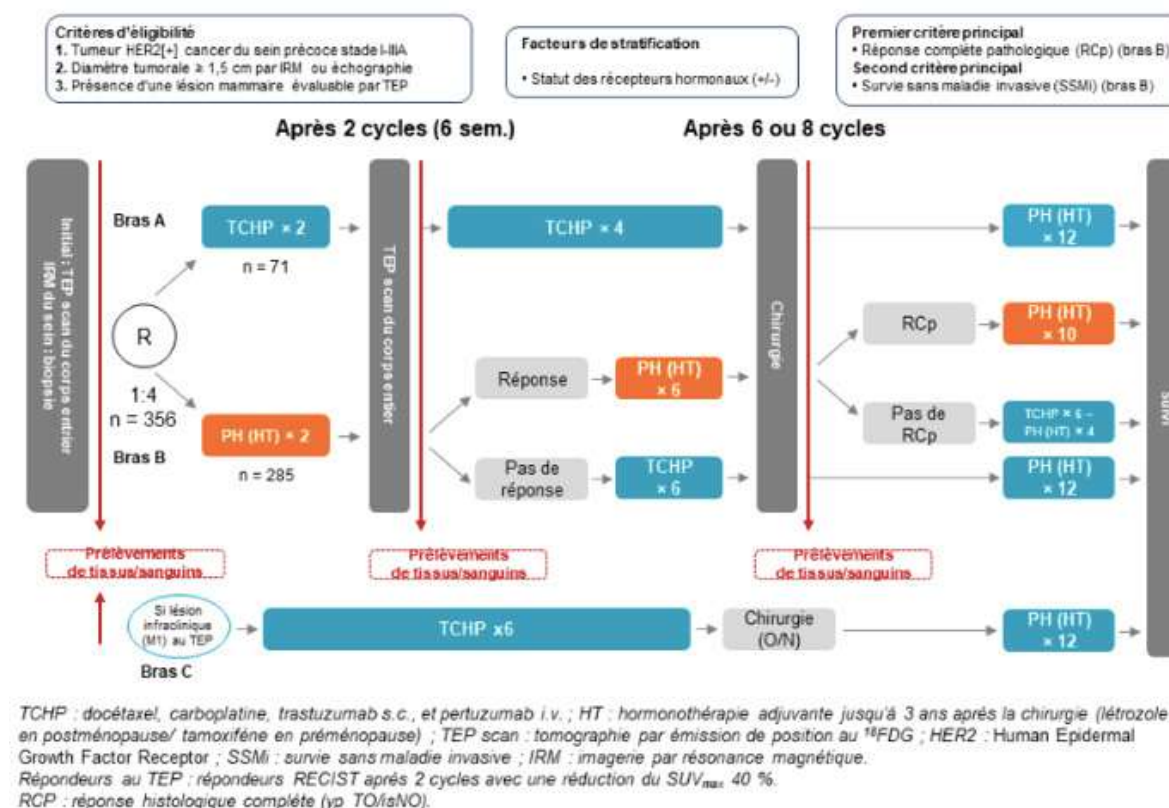
Le taux de SSMI à 3 ans pour la population ITT est très élevé car à 95.4 % (IC95 % : 92.8-

98 ; p<0,001). Après un suivi médian de 43.3 mois, un total de 12 événements a été rapporté, dont huit récidives à distance (3.0 %), trois récidives locorégionales ipsilatérales (1.1 %) et un décès non lié au cancer du sein (0.4 %). Parmi les 86 patientes du groupe B ayant été opérées après double blocage anti-HER2 +/- HT sans CT du fait d'une bonne réponse métabolique après 2 cycles, une seule a présenté un événement qui était une récidive locorégionale. Le taux de SSMI à 3 ans est donc très rassurant dans ce sous-groupe puisqu'il est de 98.8 % (IC95 % : 96.3- 1000).

Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, une stratégie adaptée à la pCR et basée sur une évaluation métabolique précoce par TEP est sécurisée avec des taux de SSMI à 3 ans très élevés. Cette stratégie permettrait d'identifier environ un tiers des femmes ayant un cancer du sein HER2+ qui n'auraient pas besoin d'une CT.

Ces données sont intéressantes mais à ce jour, il ne peut pas y avoir d'application en pratique clinique : d'une part, les données de survie souffrent d'un recul un peu court et ne permettent donc pas de s'assurer que cette désescalade n'est pas sous-optimale ; d'autre part, cette stratégie ne tient pas compte de la prescription actuelle du T-DM1 en

Essai PHERGain : méthodologie



Cancer du sein HER2+ : pas très utile de compter les TILs !

Cinq études ont été sélectionnées (NSABP B-31, FinHER, HERA, N9831 et notre étude française PACS04). Cela représente 11 482 patientes avec une médiane de suivi de plus de 10 ans.

L'évaluation des TIL a été réalisée sur 4 168 tumeurs (36 % de toutes les patientes). La majorité des cas avait un taux de TIL inférieur à 20 %. La médiane du taux de TIL était à 13 %, et 10 % des tumeurs avaient un taux de TIL > 50 %. Le taux de TIL est plus faible en cas de tumeur RH+ et de bas grade.

Pour chaque augmentation de 10 % du taux de TIL, le taux de rechute à 10 ans diminue : HR pour 10 % d'augmentation = 0,9 (IC95: 0,87-0,93 ; $p < 0,0001$). Le HR ajusté par rapport aux études et aux principaux facteurs pronostiques reste significatif à 0,86. Cependant, aucun groupe n'a pu être considéré comme à très faible risque de rechute à 10 ans.

Bien que des taux élevés de TILs soient associés à des taux de récurrence plus faibles chez les patientes ayant un cancer du sein HER2-positif, la réduction relative du risque de récurrence par le trastuzumab ne varie pas selon la richesse en TILs. Ces résultats sont à pondérer par le faible nombre de tumeurs riches en TILs (si l'on considère un cut off de 50%) mais n'indiquent pas une utilité pour la pratique clinique à comptabiliser les TILs chez ces patientes. On pourrait toutefois y réfléchir chez celles, certes peu nombreuses, ayant des tumeurs de stade I, en particulier pN0 et de taille < 10 mm dans un but de désescalade en cas de richesse en TILs.

Efficacité du Tucatinib après Trastuzumab deruxtecane

Une étude conduite par J.S. Frenel a collecté les données dans 12 centres français sur 101 patientes ayant reçu du T-DXd puis l'association TTC au cours de leur évolution. Dans seulement 37 % des cas, le Tucatinib-Trastuzumab et Capecitabine (TTC) était donné en 3e ou en 4e ligne. Pour les autres patientes, c'était sur les lignes ultérieures (médiane 4 (de 2 à 15 lignes)). La durée médiane d'exposition au T-DXd était de 8,9 mois. Dans 81 % des cas, le T-DXd avait été arrêté pour progression et chez 19 patientes pour toxicité ou d'autres raisons. Le taux de réponse objective était de 32 % chez les 87 patientes

évaluables selon les critères RECIST.

Après un suivi médian de 11,6 mois, la durée médiane de survie sans progression sous TTC était de 4,7 mois (3,9-5,6 mois). Pour rappel, dans l'étude de référence HER2CLIMB, la SSP était de 7,8 mois dans le bras TTC. La durée de survie globale était de 13,4 mois (11,1-non atteinte). La médiane de SSP était identique autour de 5 mois, que les patientes aient (39) ou non (82) des métastases cérébrales. La SSP semblait meilleure (7 mois) pour les 12 patientes qui avaient arrêté le T-DXd pour toxicité et non pour résistance à ce traitement.

Il s'agit d'une analyse rétrospective sur un nombre limité de patientes. Cependant, elle montre que l'association Tucatinib-Trastuzumab et Capecitabine garde une efficacité clinique y compris au niveau cérébral après exposition au T-DXd justifiant son utilisation en 3e ligne et au-delà.

CANCER TRIPLE NÉGATIF

L'année 2023 était l'année des cancer luminaux par excellence, aucune étude de phase III dans les cancers triple négatif n'a été présentée cette année. Cependant une étude sur données de vie réelle mérite d'être rapportée. C'est les données de la Data base de la SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) dans les stades I. Entre 2010 et 2019, 8.601 patientes ont été traitées. La médiane d'âge était de 62 ans. L'utilisation de la chimiothérapie a augmenté de façon significative dans les stades T1b ($p = 0.001$) et T1c (< 0.001). La survie spécifique était excellente pour la population globale. L'utilisation de la chimiothérapie adjuvante n'améliorait la survie que dans les stades Ic. Ces données nous confortent dans cette population, par contre dans les stades Ia et Ib, la discussion en RCP demeure la règle.

Références

Abstract #501: Efficacy and safety results by age in MonarchE: Adjuvant Abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). Erika P. Hamilton

Abstract #LBA500: Phase III NATALEE trial of Ribociclib + endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer. Dennis J. Slamon

Abstract #503: Effects of ovarian ablation or suppression on breast cancer recurrence and survival: Patient-level meta-analysis of 14,993 pre-menopausal women in 25 randomized trials. Richard G. Gray

Abstract #523 - Po #353: A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG1017. Tadahiko Shien

Abstract #1003: final overall survival (OS) analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of Sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (mBC). Sara M. Tolaney

Abstract #1002: dynamics and type of ESR1 mutations under aromatase inhibitor or Fulvestrant combined with Palbociclib after randomization in the PADA-1 trial. François-Clément Bidard

Po#238 LEONARDA-1: phase III randomized study of Lerociclib plus Fulvestrant in patients with HR+, HER2- locally advanced or metastatic breast cancer that has progressed on prior endocrine therapy. Deyong Zhang

Po #239 PALOMAGE: first-line systemic treatment with Palbociclib in women aged ≥70 years presenting with hormone receptor positive advanced breast cancer: Results from the PALOMAGE program. Etienne Brain

Po #240 PC avec anticdk AURORA: clinico-molecular characteristics associated with outcomes in breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: Results from the AURORA Molecular Screening Initiative. Elisa Agostinetti

Abstract #LBA1000: primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). Gabe S. Sonke

Abstract #1001: second-line endocrine therapy (ET) with or without Palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR[+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial. Antonio Llombart-Cussac

Abstract. LBA506. D'après Cortes J et al

Abstract. 508. D'après Hills RK et al

Abstract. 1014. D'après Frenel JS et al

CANCERS DU POUUMON



PR. IBRAHIM
EL GHISSASSI



PR. YASSIR
SBITTI



DR. HIND
EL YACOUBI



DR. HAMZA
ETTAHRI



DR. MAHA
MOKRIM

CANCERS DU POU MON

I. STADES LOCALISÉS

Essai ADAURA

Présentée à la session plénière avec une publication simultanée dans le NEJM, l'analyse finale de la survie globale de l'étude de **phase III** ADAURA a été sans conteste l'une des études phares de l'ASCO 2023.

Nous rappelons qu'il s'agit d'un essai international ayant randomisé 1:1 en double aveugle 682 patients avec CPNPC EGFR muté (Ex 19Del, L858R) de stade IB-IIIA après résection chirurgicale complète et chimiothérapie adjuvante (si indiquée), à recevoir l'Osimertinib (80mg/j) ou placebo pendant 3 ans ou jusqu'à récurrence ou arrêt du traitement. L'objectif primaire de l'étude était la survie sans maladie qui avait constitué un vrai scoop à l'ASCO 2020 avec une réduction du risque de rechute de 83% ($P < 0,001$) chez les patients sous Osimertinib ayant mené à une approbation par la FDA de l'Osimertinib en adjuvant.

L'analyse des données de la survie globale vient appuyer la place de l'Osimertinib en adjuvant en démontrant une réduction du risque de décès de 51% pour les patients traités par Osimertinib vs placebo avec un $HR=0,49$ (0,33-0,73 ; $P=0,004$). La survie globale à 5 ans était de 88% dans le bras Osimertinib vs 78% dans le bras placebo ($P < 0,001$), ce bénéfice a été observé dans les différents sous-groupes quel que soit le stade de la maladie et avec ou sans chimiothérapie adjuvante. L'actualisation des données de tolérance était conforme avec le profil de sécurité connu de l'Osimertinib.

Certes ces résultats confirment la place de l'Osimertinib dans le traitement adjuvant du CPNPC EGFR muté et constitue donc un réel «Practice Changing», et pourra ouvrir la voie à l'utilisation en adjuvant d'autres thérapies ciblant d'autres anomalies moléculaires (ALK, ROS, RET...) dans l'espoir de personnaliser le traitement des stades précoces du CPNPC.

Essai de Phase II Osimertinib en néoadjuvant dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) résécable EGFR-muté

Après son succès dans les stades avancés métastatiques et en adjuvant, J.V Aredo et al se sont posé la question dans cet essai de phase II multi-institutionnel de l'intérêt de l'osimertinib, inhibiteur tyrosine kinase EGFR de 3ème génération, en traitement néo adjuvant chez les patients avec CPNPC muté EGFR (Ex 19Del, L858R) stade I à IIIA résécables.

Cet essai mono bras a inclus vingt-sept patients à recevoir au moins deux cycles d'Osimertinib (80mg/j x28j) avant la chirurgie. Le critère de jugement principal était Le taux de réponse pathologique majeure (mPR) défini par $<10\%$ de tumeur résiduelle viable. 89% des patients ont pu bénéficier de la chirurgie, en analyse en intention de traiter la mPR était de 15%, le taux de réponse pathologique était de 48%, et aucune pCR n'a été observée. Une réponse partielle radiologique a été objectivée dans 52% des cas avec un downstaging ganglionnaire dans 44% des cas. La médiane de survie sans rechute était de 32 mois, les données de la SG sont encore immatures. L'analyse moléculaire chez les patients sans réponse pathologique a mis en évidence la présence de co-mutations pouvant expliquer la persistance de maladie résiduelle, essentiellement une mutation RBM 10, protéine régulatrice de la voie apoptotique Bcl dépendante, et activation de YAP qui est un co-activateur transcriptionnel des voies de survie et de prolifération cellulaire. Malgré l'échec d'atteindre son objectif primaire, cette étude a démontré que l'Osimertinib permettait d'avoir une réponse radiologique et pathologique avec un bon profil de tolérance, résultat à confirmer dans de plus large études prospectives à venir.

KEYNOTE-671

Chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules, le Pembrolizumab a démontré son efficacité en monothérapie en adjuvant mais également en première ligne métastatique seul ou en association avec une chimiothérapie. La KEYNOTE-671 a évalué l'ajout de pembrolizumab à une chimiothérapie à base de platine en néoadjuvant suivi d'une résection puis pembrolizumab en adjuvant chez des patients atteints de CPNPC opérables.

Il s'agit d'un essai de **phase III** qui randomise les patients de stade II à IIIB de la 8ème classification résécable, PS 0-1 ont été randomisés 1:1 pour recevoir 4 cycles de pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines ou placebo + chimiothérapie à base de cisplatine suivie d'une chirurgie puis pembrolizumab en adjuvant pour un maximum de 13 cycles supplémentaires. Une stratification selon le stade (II vs III), le niveau d'expression de PDL1 ($<50\%$ vs $\geq 50\%$), le type histologique (épidermoïde vs non épidermoïde) est effectuée. Les deux critères d'évaluation principaux étaient l'EFS (temps entre la randomisation et une progression locale excluant une chirurgie planifiée, une tumeur

non résécable, une progression ou une récurrence selon RECIST 1.1 d'après l'évaluation de l'investigateur, ou le décès) et la survie globale dans la population en ITT. Les objectifs secondaires associent les réponses pathologiques (majeures mPR : $\leq 10\%$ de cellules tumorales viables dans la tumeur primaire et les ganglions lymphatiques réséqués, et complètes pCR) évaluée par un panel indépendant, et la tolérance.

Résultats: 797 patients ont été randomisés pour recevoir Pembrolizumab (n=397) ou un placebo (n=400). Le suivi médian était de 25,2 mois. Les caractéristiques des patients sont comparables dans les deux bras. L'EFS a été significativement améliorée avec Pembrolizumab + chimiothérapie suivie d'une résection puis Pembrolizumab en adjuvant par rapport à chimiothérapie seule suivie d'une résection et placebo. La médiane EFS est non atteinte versus 17 mois (14.3-22) pour le bras placebo. L'analyse intermédiaire de la survie globale ne pourrait pas conclure un bénéfice significatif mais la séparation des courbes sur l'analyse intermédiaire peut être prometteuse.

Dans le groupe Pembro, 80,6 % des patients ont subi une intervention chirurgicale définitive, contre 75,5 % dans le groupe placebo, avec 92 % et 84 % d'entre eux ont subi une résection R0 respectivement. Les taux de mPR et de pCR étaient de 30,2 % contre 11 % et 18,1 % vs 4 % dans les groupes pembro et placebo, respectivement. Les effets secondaires liés au traitement ne semblent pas différents entre les deux groupes et semblent médiés par la chimiothérapie.

On peut conclure alors que l'association Pembrolizumab + chimiothérapie en néoadjuvant suivie d'une résection puis pembrolizumab en adjuvant, a permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative de EFS, pCR and mPR, chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules opérables de stade II, IIIA et IIIB (N2) (probablement un bénéfice supplémentaire chez les patients sans réponse pathologique suffisante après l'induction). Le profil de tolérance du pembro est conforme aux attentes. La survie globale sera testée lors d'analyses ultérieures conformément au plan statistique.

NEOTORCH

A côté du succès fulgurant du Pembrolizumab en stratégie péri-opératoire dans les CBNPC rapporté par l'essai KEYNOTE-671, NEOTORCH est un autre essai qui confirme cette stratégie d'association chimio-immunothérapie dans cette indication.

Mais bien que l'immunothérapie peut être considérée comme le nouveau standard de traitement des CBNPC localisés (approuvée par la FDA), les modalités d'administration de cette immunothérapie ainsi que les stratégies : types d'association, nombre de cycles, pré-, post- ou péri-opératoire...restent à définir ou à optimiser.

NEOTORCH est une étude de **phase III** randomisée incluant les patients porteurs de CBNPC sans addictions oncogéniques (pour les non épidermoïde), de stades II et III. Les patients étaient randomisés en 1:1 pour recevoir d'une part du Toripalimab (anti-PD1) vs placebo en association à une chimiothérapie à base de platine pour 3 cycles néoadjuvants et un cycle post-opératoire suivi de 13 cycles de Toripalimab en monothérapie ou placebo (figure 1). Les facteurs de stratification incluaient le stade, le sous-type histologique, l'expression de PD-L1 et le type de chirurgie.

Les résultats intermédiaires visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du Toripalimab ont été présentés. Le critère de jugement principal était la survie sans événement (EFS) selon l'investigateur et la réponse pathologique majeure (MPR) dans les stades III selon un comité de relecture indépendant ainsi que la réponse histologique complète (pCR) et la sécurité.

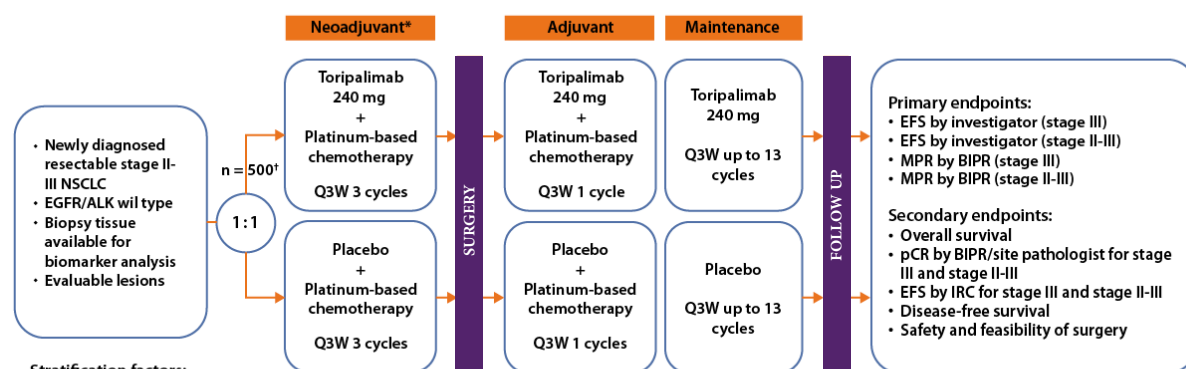
L'analyse statistique avait prévu de tester l'EFS, puis la MPR, puis la SG de façon hiérarchique dans les stades III puis dans les II-III. Les résultats présentés lors de cet ASCO 2023 sont ceux de l'analyse intermédiaire programmée sur l'EFS dans les stades III.

Résultats: au total, 404 patients atteints d'un CBNPC de stade III ont été randomisés 202 dans chaque bras. Le suivi médian au moment de l'analyse était de 18,3 mois. L'âge médian était de 62 ans, les carcinomes épidermoïdes représentaient une majorité des tumeurs contrairement aux études habituelles (soit 77%).

L'étude était positive pour les stades III, l'EFS a été significativement améliorée dans le bras Toripalimab, HR=0,40, IC à 95 % (0,277-0,565), $P<0,0001$, et a franchi la limite d'efficacité prédéfinie. L'EFS médiane n'a pas été atteinte dans le bras Toripalimab et de 15,1 mois dans le bras placebo. Un bénéfice constant de l'EFS avec le Toripalimab a été observé dans tous les sous-groupes (indépendamment du type histologique ou du statut PD-L1). Les taux de MPR et de pCR étaient également plus élevés dans le bras Toripalimab, 48,5 % contre 8,4 % et 24,8 % contre 1,0 %, respectivement (Figure 2). Les résultats de SG ont montré une tendance en faveur du Toripalimab. En termes de tolérance on note une incidence plus élevée d'EI d'ordre immunitaire (42,1 % contre 22,8 %).

Conclusion : l'ajout du Toripalimab à la chimiothérapie péri-opératoire dans le CBNPC de stade III a démontré un bénéfice statistiquement significatives de l'EFS avec un profil de tolérance satisfaisant. Ces résultats sont très encourageant et viennent renforcer la position de l'immunothérapie dans cette indication.

Neotorch Study Design



*3 cycles of neoadjuvant chemotherapy with 4 cycles of peri-operative chemotherapy in total were required with Neotorch study, meanwhile, surgeons were allowed to determine the most appropriate timing for surgery based on the patient's condition

†About 400 patients with Stage III NSCLC and ~100 patients with Stage II NSCLC patients would be enrolled

Au cours des associations chimio-immunothérapies, c'est le plus souvent l'immunothérapie qui vole la vedette, et c'est à juste titre puisque les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai PEARLS comme ceux de l'essai IMPower 010 confirment le bénéfice de l'immunothérapie indépendamment du nombre de cure de chimiothérapie reçues.

PEARLS/ KEYNOTE 091

Introduction : dans l'étude de phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091, randomisée et en triple aveugle, le Pembrolizumab a prolongé de manière significative la PFS par rapport au placebo dans la population globale de patients atteints d'un CBNPC de stade IB-IIIa complètement réséqué et ayant reçu ou non une chimiothérapie adjuvante (chimio ; jusqu'à 4 cycles) au choix de l'investigateur. Les résultats des patients qui ont reçu au moins un cycle de chimiothérapie sont rapportés dans cette communication.

Méthodes : Les patients éligibles avaient un CBNPC de stade IB ($T \geq 4$ cm), II ou IIIA (AJCC v7), complètement réséqué, qui n'avaient pas reçu de radiothérapie ou de chimiothérapie néoadjuvante, quel que soit le statut PD-L1.

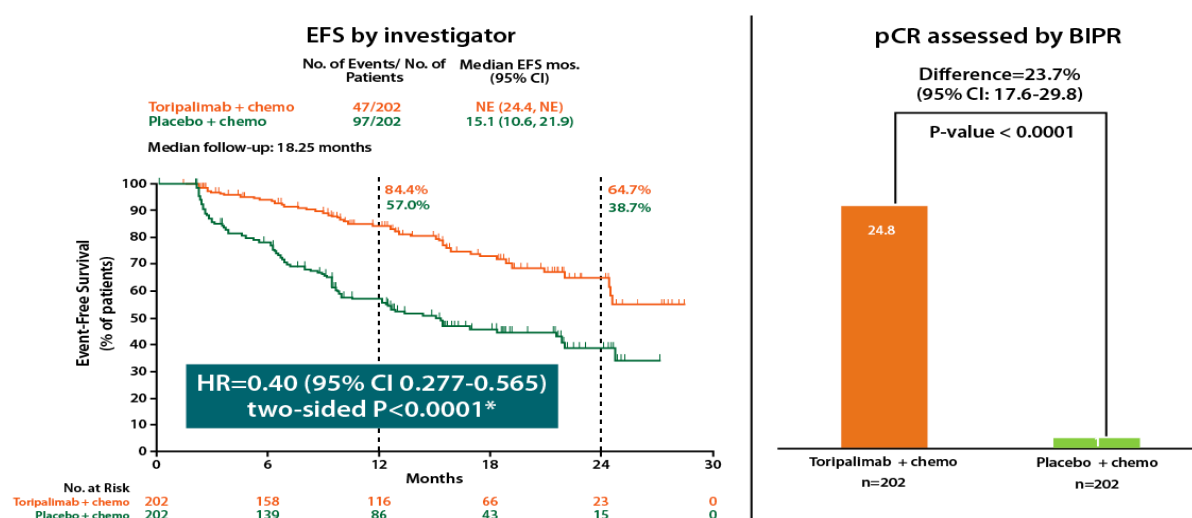
Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir pembrolizumab à 200 mg ou placebo Q3W pendant 18 doses ; la réception d'une chimiothérapie adjuvante était un des facteurs de stratification. Le double critère d'évaluation principal était la PFS dans les populations ITT et PD-L1 TPS $\geq 50\%$.

Résultats : Sur les 1177 patients de la population ITT, 1010 (85,8%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante et ont été inclus dans cette analyse intermédiaire (pembrolizumab, $n = 506$; placebo, $n = 504$). Les patients ont reçu une médiane de 17 et 18 doses de l'étude, respectivement. À la date de rapport des données (20 septembre 2021), 52,6 % des patients du groupe pembrolizumab et 64,9 % des patients du groupe placebo avaient terminé leur traitement. Le temps médian écoulé entre la randomisation et l'arrêt des données était de 37,4 mois.

En termes d'efficacité, l'analyse a objectivé une médiane de DFS de 58.7 mois (CI 95% 39.2 mois–non atteinte) dans le bras pembrolizumab versus 34.9 mois (CI 95% 28.6 mois–non atteint) dans le bras placebo (HR, 0.73 [95% CI, 0.60–0.89]) (figure 1).

Le taux de DFS à 18 mois est de 73.8% et 63.1%, respectivement. Chez les patients du sous-groupe exprimant fortement PDL1 ($>50\%$), la médiane de DFS n'est pas atteinte, ni

Figure 2. Survie sans évènement et taux de pCR



dans le bras pembrolizumab ni dans le bras placebo (HR, 0.80 [95% CI, 0.54–1.20]). Les analyses en sous-groupes montrent que le nombre de cures de chimiothérapie n'a pas d'impact, tous les patients bénéficient du pembrolizumab. Étonnamment, les patients EGFRm qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante semblent bénéficier particulièrement du pembrolizumab (figure 2).

En terme de tolérance, on retrouve comme attendu des EI à médiation immunitaire et des réactions à la perfusion, qui sont survenus chez 195 patients (39,3 %) dans le groupe pembrolizumab et 69 (13,8 %) dans le groupe placebo.

Conclusions :Le bénéfice du pembrolizumab chez les patients atteints d'un CBNPC correctement opérés et qui ont reçu une chimiothérapie, quel que soit le nombre de cures, semble globalement identique à celui de la population globale de l'étude. Sur la base de ces résultats, pembro a été approuvé par la FDA américaine pour le traitement adjuvant de cette population de patients.

Figure 1 : DFS chez les patients de l'essai KN091/PEARLS qui ont reçu au moins une cure de chimiothérapie adjuvante

Disease-free survival in patients who received > 1 cycle of adjuvant chemotherapy

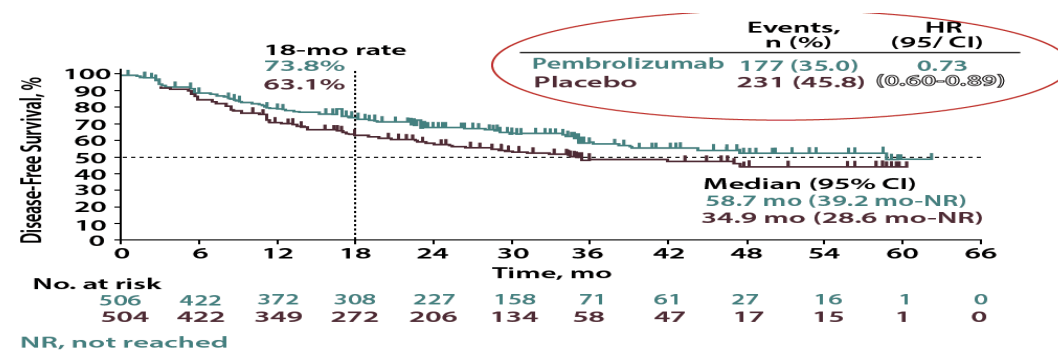
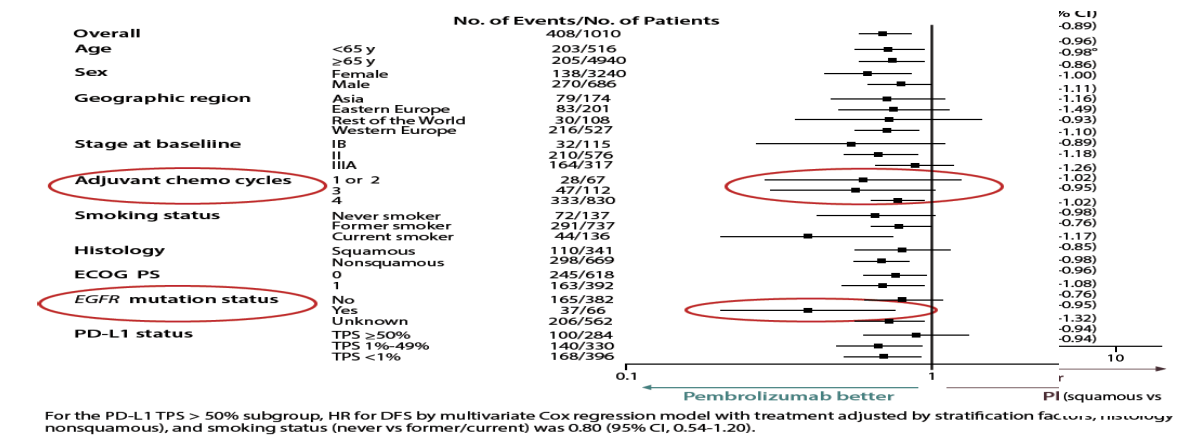


Figure 2 : analyse en sous-groupes pour les patients ayant reçu au moins un cycle de



EAST ENERGY: Pembrolizumab et Ramucirumab en néoadjuvant chez les patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules PD-L1 positifs de stade IB à IIIA

L'immunothérapie néoadjuvante est un nouveau standard de traitement chez les patients porteurs de CBNPC localisés, dont les modalités d'administration restent à optimiser. Le Ramucirumab est un anti angiogénique (anti-VEGFR2) dont l'efficacité et la sécurité a été prouvée pour le CBNPC avancé en association avec l'immunothérapie. L'objectif de cette étude était d'évaluer la faisabilité de l'association Pembrolizumab + Ramucirumab en situation néoadjuvante pour les patients PD-L1 positif, de stade clinique IB-IIIa.

Méthodologie : c'est une étude de **phase II** mono bras qui a randomisé les patients porteurs de CBNPC de stade IB à IIIa résécable, avec un taux de PD-L1≥1%, et un PS 0-1. Les patients ont reçu deux cycles de pembrolizumab associé au Ramucirumab (10 mg/kg) toutes les trois semaines. La chirurgie a été programmée dans un délai de 4 à 8 semaines après la dernière dose. Le critère d'évaluation principal était de déterminer le taux de réponse pathologique majeure (MPR) avec un objectif de 45%.

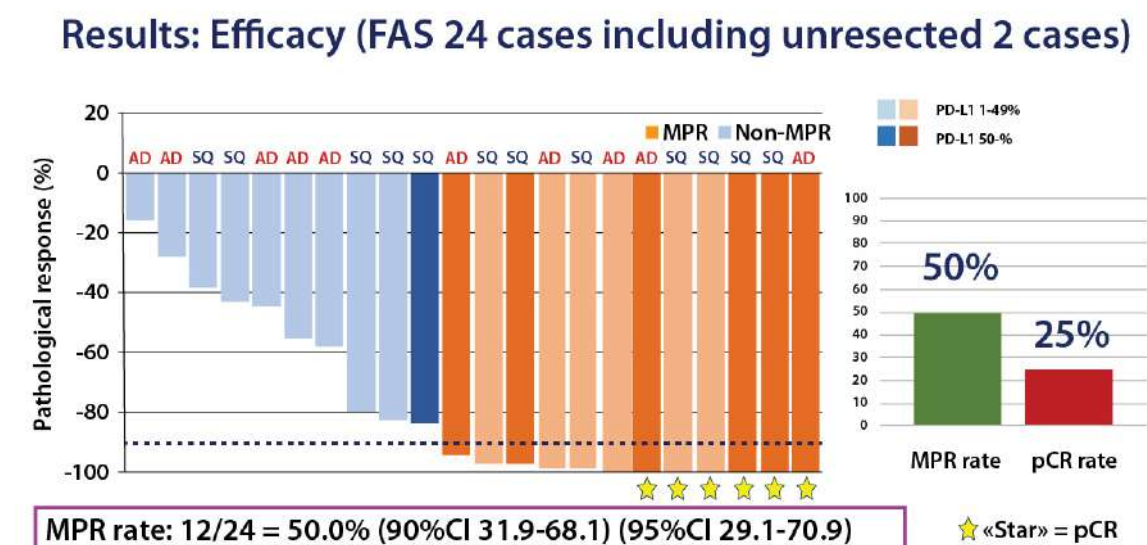
Résultats : 24 patients ont été inclus avec un âge médian de 75 ans. 18/24 étaient des hommes, 50% avaient des adénocarcinomes et les stades étaient répartis comme suit : 1, 4, 9, 10 stades IB, IIA, IIB et IIIA respectivement. Le PD-L1 était ≥50% chez 37,5% d'entre eux. Le MPR rapporté était de 50% avec 25% de réponses pathologiques complètes, le

critère d'évaluation principal a donc été atteint. Le taux de survie sans rechute était de 91,1% et de 75,6% à 1 et 2 ans respectivement. 21 patients ont subi une résection R0 et un patient une résection R1. En termes de tolérance, 37,5% d'effets secondaires de grade ≥ 3 reliés ont été rapportés avec deux arrêts de traitements ou report liés à une protéinurie chez un patient et à une néphropathie chez un second patient. En terme d'événements postopératoire, 3 patients ont présenté des complications : 1 fistule, 1 saignement de l'artère pulmonaire per opératoire et 1 hématome intra thoracique post opératoire.

Les EI d'origine immunitaire étaient une dysthyroïdie, une néphrite tubulo-interstitielle aiguë et des perturbations hépatiques chez trois, deux et deux patients, respectivement. Aucun EI de grade 3 ou plus n'a été observé. Il n'y a pas eu de problème de cicatrisation des plaies opératoires.

Conclusion : Les résultats de cette étude sont très encourageants en termes d'efficacité avec des taux de MPR et de réponses pathologiques complètes plus élevés qu'attendu notamment en absence d'association à une chimiothérapie et pourraient être particulièrement intéressants chez les patients non éligibles à un traitement cytotoxique.

Figure 1. Réponses pathologiques majeures et complètes



Au cours des associations chimio-immunothérapies, c'est le plus souvent l'immunothérapie qui vole la vedette, et c'est à juste titre puisque les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai PEARLS comme ceux de l'essai IMPower 010 confirment le bénéfice de l'immunothérapie indépendamment du nombre de cure de chimiothérapie reçues.

II. STADES MÉTASTATIQUES : AVEC DRIVERS ONCOGÉNIQUES

Etude PHAROS :

L'association d'Encorafenib (inhibiteur de BRAF) et de Binimetinib (inhibiteur de MEK) a démontré une efficacité clinique avec un profil de sécurité acceptable chez les patients atteints de mélanome métastatique BRAFV600E muté. L'étude Pharos a évalué l'efficacité et la sécurité de l'Encorafenib + Binimetinib chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutation BRAFV600E.

Cette étude de **phase II**, en cours, simple bras, (les études randomisées de phase 3 sont difficilement réalisables dans le contexte de mutations rares) a inclus des patients atteints de CBNPC métastatique avec mutation BRAFV600E qui ont reçu par voie orale d'encorafenib 450 mg /j + binimetinib 45 mg deux fois par jour en cycles de 28 jours. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective confirmé par un examen radiologique indépendant. Les objectifs secondaires comprenaient la durée de la réponse, le taux de contrôle de la maladie, la survie sans progression, la survie globale, le délai de réponse et la tolérance.

Résultats : à la date de clôture des données, 98 patients (59 naïfs de traitement et 39 déjà traités) . La durée médiane du traitement a été de 9,2 mois avec l'Encorafenib et de 8,4 mois avec le Binimetinib. Les taux de réponse objective évalués par panel indépendant était de 75 % (IC 95 %, 62 à 85) chez les patients naïfs de traitement et de 46 % (IC 95 %, 30 à 63) chez les patients déjà traités, La médiane de PFS n'est pas atteinte chez les patients naïfs, elle est de 9.3 mois chez les patients prétraités. Les médianes de durées de réponses sont respectivement non atteinte et 16.7 mois. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient les nausées (50 %), la diarrhée (43 %) et la fatigue (32 %). Une réduction de la dose a été observée chez 24 patients (24 %) et à un arrêt définitif du traitement par Encorafenib plus Binimetinib chez 15 patients (15 %). Un effet indésirable de grade 5 (hémorragie intracrânienne) a été rapporté.

Conclusions : chez les patients atteints de CBNPC métastatique avec mutation BRAFV600E naïfs de tout traitement et déjà traités, l'Encorafenib associé au Binimetinib a apporté un bénéfice clinique significatif avec un profil de sécurité conforme à celui observé dans l'indication approuvée pour le mélanome. l'association de Dabrafenib et Trametinib était à ce jour le standard de prise en charge des patients BRAF V600E mutés mais grâce à l'étude Pharos L'association Encorafenib +Binimetininb pourrait donc à terme devenir une nouvelle thérapeutique pour ces mêmes patients .

Etude AGAIN :

Le standard en première ligne pour les patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) EGFR muté, repose sur un traitement par des inhibiteurs d'EGFR. Cependant, la résistance acquise aux TKI anti EGFR limite la durée de la réponse et la survie. La chimiothérapie avec un doublet à base de platine après la réponse initiale à l'EGFR-TKI pourrait permettre une action synergique sur ces sous-clones, prévenir l'émergence d'une résistance acquise à l'EGFR-TKI et prolonger la survie des patients.

Méthodes: Il s'agit d'une étude de **phase III** , multicentrique et randomisée chez des patients avec un CBNPC avancé ou récurrent présentant des mutations de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou exon21 L858R), âgés de 20 à 74 ans et présentant un PS 0 ou 1, non préalablement traités ; les métastases cérébrales traitées étaient autorisées.

Les principaux critères d'éligibilité étaient : Dans le groupe standard (SA), le Géfitinib (GEF) ou l'Osimertinib (OSI) a été administré jusqu'à progression de la maladie. Dans le groupe expérimental (EA), le GEF ou l'OSI a été administré de J1 à J56. Ensuite, après une période de deux semaines sans médicament, 3 cycles de Cisplatine et de Pemetrexed ont été administrés aux J71, J92 et J113. Ensuite, le GEF ou l'OSI a été réinitié au jour 134 et poursuivi jusqu'à progression de la maladie. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (OS).

Résultats : De décembre 2015 à octobre 2020, 501 patients ont été inclus. Le TKI anti-EGFR a été changé de GEF à OSI en octobre 2018 en considérant les résultats de l'étude FLAURA. L'âge médian était de 65 ans. Le stade avancé et la maladie récurrente étaient de 86% et 14%, la délétion de l'exon 19 et l'exon 21 L858R étaient de 56% et 44%, les PS 0 et 1 étaient de 47% et 53%, respectivement. La survie sans progression était de 12 mois dans le bras iEGFR en monothérapie et de 18 mois dans le bras

chimiothérapie + iEGFR (HR 0,762 ; p=0.0058). La médiane de survie globale était de 48 mois dans les deux bras (HR : 0,985). Le taux de réponse était de 78% dans le bras contrôle et 71,6% dans le bras combinaison. Il n'y avait pas de différence significative en termes de tolérance avec 14% d'arrêt pour toxicité dans les deux bras.

Conclusions :Chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique(non épidermoïde et EGFR muté), l'ajout d'une chimiothérapie avec un doublet de platine après la réponse initiale à l'anti-EGFR n'a pas pu prolonger la SG par rapport à l'anti-EGFR seul, bien que cela ait pu prolonger la SSP.

Sunvozertinib : Traitement du CBNPC avec mutations d'insertion de l'Exon20 de l'EGFR : Résultats de la première étude pivotale

Le Sunvozertinib est un inhibiteur sélectif et irréversible de l'insertion de l'exon20 de l'EGFR, de conception rationnelle, qui présente une sélectivité pour le R-EGF de type sauvage. L'étude WU-KONG6, la première étude pivotale du Sunvozertinib chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avec mutation exon20 de l'EGFR et ayant déjà été traités.

WU-KONG6 est une étude pivotale de **phase II**, multicentrique, menée chez des patients atteints de CBNPC avec mutation exon20 EGFR, dont la maladie a progressé en cours ou après une chimiothérapie à base de platine. Le statut des exon20 de l'EGFR dans le tissu tumoral a été testé par un laboratoire local ou central. Le critère d'évaluation principal et le critère d'évaluation secondaire étaient respectivement le taux de réponse objective (ORR) et la durée de la réponse (DoR), évalués par panel central indépendant en aveugle. Les patients ont reçu 300 mg de Sunvozertinib une fois par jour jusqu'à ce que les critères d'arrêt soient remplis.

Résultats : un total de 104 patients chinois ont été inclus dans l'étude WU-KONG6. L'analyse de l'efficacité a porté sur 97 patients, dont le statut des exon20 de l'EGFR a été confirmé rétrospectivement par un laboratoire central. Au total, 30 sous-types d'exon20 différents ont été inclus. L'âge médian était de 58 ans ; 59,8 % étaient des femmes ; 95,9 % avaient un adénocarcinome ; 95,9 % avaient des maladies métastatiques au début de l'étude ; 32 % avaient des métastases cérébrales; deux lignes de traitement antérieures étaient permises. Les résultats étaient marqués par un taux de réponse objective de 60,8 %. Chez les patients présentant des métastases cérébrales le taux de réponse objective était de 48,5 %.

L'efficacité anti tumorale a été observée indépendamment de l'âge, du sexe, du tabagisme, des lignes de traitement antérieures, des mutations et des métastases

cérébrales initiales. La durée médiane de suivi était de 7,1 mois, et 64,4 % (38/59) des répondeurs répondaient toujours au traitement. La durée de réponse la plus longue était > 11 mois, et la durée de réponse médiane n'a pas été atteinte. Les effets indésirables les plus fréquents étaient similaires à ceux d'autres inhibiteurs de l'EGFR et majoritairement de grade 1 ou 2.

Conclusions : Les résultats de la première étude pivotale ont confirmé que l'efficacité antitumorale du Sunvozertinib est supérieure à celle du traitement actuellement disponible pour le CBNPC avec exon20ins de l'EGFR. Le profil de tolérance de l'étude WU-KONG6 était rassurant. Une étude multinationale de phase II (WU-KONG1) avec le même schéma d'étude est en cours aux États-Unis, en Australie et dans des pays/régions d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Sud.

Etude SCARLET

Le succès du Sotarasib en traitement de deuxième ligne des CPNPC non épidermoïdes avec mutations Kras G12C a ouvert la voie vers son utilisation en première ligne, et pour avoir une efficacité maximale, les auteurs de l'étude SCARLET ont choisi de le tester en association à la chimiothérapie pour optimiser la prise en charge thérapeutique dès la première ligne.

Il s'agit d'une étude de **phase II** mono bras, ayant inclus 30 patients avec CPNPC non épidermoïdes Kras G12C muté de stade avancé naïfs de tout traitement, à recevoir 4 cycles de l'association Sotarasib/Carbo-Pemetrexed suivie d'une maintenance par Sotarasib/Pemetrexed jusqu'à progression. Le taux de réponse objective, objectif primaire de l'étude, était de 88,9% (80% CI 78,5-94,8%). La médiane de survie sans progression (SSP) était de 5,7 mois avec un taux de SSP à 6 mois de 49,6%. La médiane de survie globale (SG) n'était pas atteinte, avec un taux de SG à 6 mois de 87,3%. Le profil de tolérance était favorable, les effets indésirables les plus fréquents étaient d'ordre hématologique. Cette étude donne espoir aux patients avec CPNPC non épidermoïdes ayant une mutation Kras G12C qui représentent un groupe non négligeable de cancer du poumon (Kras muté dans 25 à 35% des CPNPC dont la moitié est une mutation G12C), et mérite d'être confirmé par d'autres études randomisées plus larges.

Etude randomisée de phase III évaluant la pertinence clinique d'une biopsie liquide précoce au diagnostic chez les patients avec suspicion de cancer bronchique : résultats de l'essai LIBELULE

Contexte : La caractérisation moléculaire est une étape clé dans la prise en charge des CBNPC avancés, une étape qui peut être chronophage et allonge le temps nécessaire pour la mise en route d'un traitement optimal en cas d'addiction oncogénique ou de décider de la meilleure association thérapeutique (immunothérapie seule ou associée à une chimiothérapie) en fonction du statut PD-L1. L'hypothèse de cette étude était de réduire le délai nécessaire pour le début d'un traitement optimal adapté et de contre-carrer les contraintes technique liées à des biopsies de qualité ou de quantité insuffisante, pour réaliser un profilage moléculaire complet, par la réalisation de biopsie liquide dès la première consultation du patient.

Méthodes : LIBELULE est une étude multicentrique, randomisée, recrutant des patients ayant une suspicion radio-clinique de CBNPC non éligible à un traitement local, sans biopsie ou cytologie préalable. Dans le bras A, une biopsie liquide a été réalisée lors de la première consultation à l'aide du test InVisionFirst-Lung, un panel NGS basé sur des amplicons couvrant 37 gènes associés au CBNPC dont les fusions d'ALK, ROS1 et RET.

Si la biopsie liquide était informative (mise en évidence d'une mutation driver), un traitement pouvait être débuté sur la base de ces résultats. Les altérations étaient classées en 3 niveaux : 1) catégorie 1 : mutations d'EGFR, BRAF V600E, réarrangement d'ALK ou ROS1 qui permettaient de débiter un traitement sans attendre les résultats tissulaires qu'ils soient histologiques ou moléculaires ; 2) catégorie 2 : mutations d'HER2, MET exon 14, KRAS, BRAF non V600 et ou LKB1, réarrangement de RET ou NTRK pour lesquels le traitement pouvait être débuté une fois les résultats anatomopathologiques obtenus (confirmation du cancer bronchique et statut PD-L1) mais sans attendre les résultats moléculaires tissulaires.

Enfin, pour les autres mutations, l'analyse histologique et moléculaire tissulaire devait être disponibles (Figure 1). L'objectif principal était le temps médian jusqu'à introduction d'un traitement approprié (TTI).

Dans le bras de contrôle B, un échantillonnage histologique a été planifié avec une analyse génomique lorsque cela était indiqué (biopsie liquide local autorisé) et le traitement a été initié conformément aux directives de l'ESMO. Le critère d'évaluation principal était le temps médian jusqu'à l'initiation d'un traitement approprié (TTI).

Résultats : Au total, 319 patients ont été randomisés en 1:1, l'âge médian était de 68 ans, 56% étaient des hommes, 28,5% étaient non-fumeurs, 18% avaient un PS≥2. Sur le plan anatomopathologique, la majorité étaient des patients porteurs de cancers bronchiques

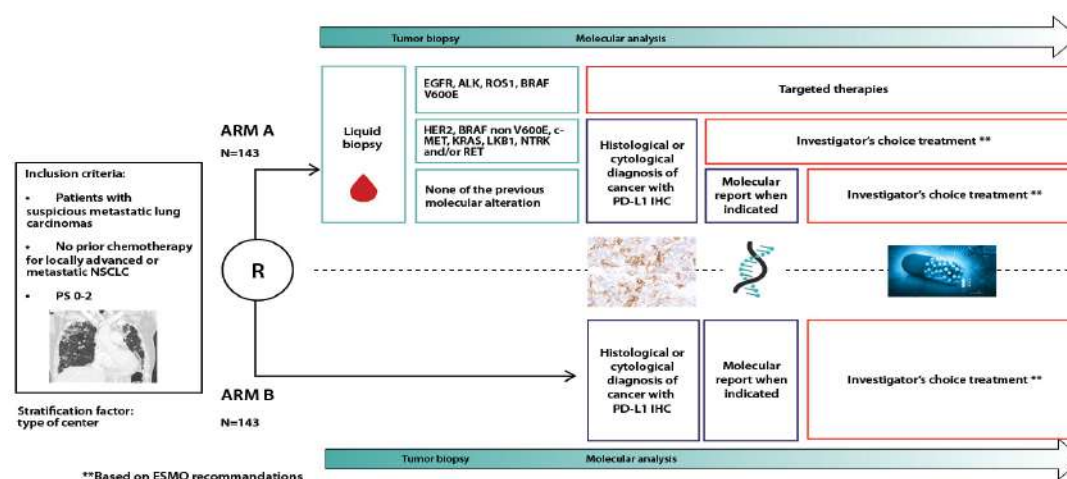
non à petites cellules (CBNPC), 10% de cancer bronchique à petites cellules, 5% d'autres cancers non thoraciques et 5% sans cancer retenu.

Dans le bras A, l'ADNtc a pu être détecté chez 81% des patients avec des altérations de catégories 1 et 2 chez 29 et 24% des patients respectivement dont 21% de mutations EGFR. Dans le bras B, des altérations de catégories 1 et 2 ont été rapportées chez 23 et 20% des patients respectivement. Un traitement systémique a été instauré chez 74,5 % dans le bras A et 65,8 % dans le bras B, respectivement. Les principales raisons pour lesquelles le traitement n'a pas été initié étaient un diagnostic autre que le cancer, un stade localisé et des prises en charge palliatives strictes.

L'ITT moyenne était de 29 jours dans le bras A vs 33,9 dans le bras B dans la population en intention de traiter ($p = 0,28$), mais significativement plus courte dans le bras A 29,1 d vs 38,8 d dans le bras B pour les patients recevant un traitement systémique ($p = 0,01$). L'ITT moyenne était significativement plus courte (21 j vs 37,4 j) chez les patients présentant des altérations de catégorie 1 ($p = 0,004$), de même que le délai avant l'analyse génomique contributive (17,9 j vs 25,6 j ; $p < 0,001$) dans les bras A et B, respectivement. Dans le bras A, 7,4 % des patients contre 13,3 % dans le bras B ont initié un traitement sans analyse génomique disponible.

Conclusions : La réalisation d'une biopsie liquide dès la suspicion d'un CBNPC réduit de manière significative le délai d'analyse moléculaire et le délai d'initiation d'une thérapie de 1ère ligne appropriée chez les patients éligibles pour un traitement systémique, en particulier pour les patients présentant des addictions oncogéniques ciblables en première ligne.

Figure 1. Design de l'essai



III. STADES MÉTASTATIQUES : SANS DRIVERS ONCOGÉNIQUES

Essai NEJ057

Le traitement des sujets âgés de 75 et plus ayant un CPNPC a toujours suscité de nombreux débats sur l'efficacité et la tolérance des thérapies utilisées. Cette problématique a pris de l'ampleur avec l'avènement de l'association immuno-chimiothérapie comme standard thérapeutique dans les CPNPC sans addictions oncogéniques.

L'étude japonaise NEJ057 s'est intéressée aux **données de la vraie vie** en menant une cohorte rétrospective multicentrique incluant 1245 patients âgés de 75 ans ou plus avec un CPNPC stade IIIB à IV sans addictions oncogéniques et ayant été mis sous traitement de première ligne systémique. 29% des patients avaient un PS 0, 55% PS 1 et 14% PS 2. Le score PD-L1 était <1% chez 22% des patients, de 1 à 49% chez 31% des cas et ≥50% chez 34% des cas; 354 patients ont reçu une immuno-chimio, 425 patients ont eu immuno monothérapie, 311 ont eu un doublet à base de platine et 155 cas ont reçu une mono chimiothérapie. Il n'y avait pas de différence en survie sans maladie ou en survie globale entre le groupe immuno-chimio et immuno monothérapie. Les effets indésirables immuno-médiés de grade 3 ou plus étaient plus importants dans le groupe immuno-chimio comparativement au groupe immuno monothérapie ($p = 0.03$).

Les résultats de cette étude suggère la proposition de l'immuno en monothérapie chez les patients âgés de 75 ans et plus avec CPNPC PD-L1 positif.

CHECKMATE 9LA : Update à 4 ans

L'étude CheckMate 9LA essai de **phase III**, avait montré un bénéfice de l'association Nivolumab (360 mg Q3W) plus Ipilimumab (1 mg/kg Q6W) en association avec une chimiothérapie (deux cycles) par rapport à une chimiothérapie seule (jusqu'à quatre cycles suivis d'un traitement d'entretien optionnel au Pemetrexed si le patient est éligible) en première ligne chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatique, indépendamment de l'expression de PD-L1 et de l'histologie. La stratégie permettait de couvrir les premières semaines avec une chimiothérapie qui évite l'hyper progression avant d'obtenir le bénéfice de l'immunothérapie sur le plus long terme.

Résultats : les résultats actualisés à 4 ans démontrent des bénéfices durables en termes de survie à long terme pour association. Avec un suivi de 47,9 mois, l'association de deux immunothérapies a continué à améliorer la survie globale (OS), le critère principal

de l'essai, avec 21% des patients traités par Nivolumab+ Ipilimumab + deux cycles de chimiothérapie en vie contre 16% des patients traités par chimiothérapie seule à quatre ans (Hazard Ratio [HR] 0,74 ; 95%, IC: 0,63 à 0,87). En analyse de sous-groupe :

- PD-L1 <1% : pour les patients avec PD-L1 <1%, le taux de survie était de 23% pour ceux traités par la double immunothérapie contre 13% pour la chimiothérapie seule, soit une réduction de 34% du risque de décès (HR 0,66 ; IC 95% : 0,50 à 0,86).
- Histologie malpighienne : Pour les patients présentant une histologie malpighienne, deux fois plus de patients traités par double immunothérapie + chimiothérapie étaient en vie à quatre ans que de patients ayant reçu une chimiothérapie seule (20 % contre 10 %, respectivement). Dans ce groupe, l'association de deux immunothérapies a réduit le risque de décès de 36 % par rapport à la chimiothérapie seule (HR 0,64 ; IC à 95 % : 0,48 à 0,84).

A noter que chez les 61 patients qui ont interrompu le traitement pour toxicité, le taux de réponse est de 51% et la médiane de survie de 27.5 mois (27% d'entre eux sont en vie est sans traitement 4 ans après l'arrêt pour toxicité). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé avec un suivi prolongé dans l'essai CheckMate -9LA.

Ces résultats durables sur quatre ans, continue de démontrer la supériorité de l'association Ipilimumab+ Nivolumab+ chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule et démontrent les avantages durables de la combinaison d'une double immunothérapie + chimiothérapie.

Association de la fraction tumorale ADNtc avec la survie dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé traité avec le durvalumab en maintenance dans l'essai SAFIRO2-Lung/IFCT1301.

La recherche de biomarqueurs en immunothérapie est toujours en cours, l'ADNtc est une piste intéressante à prospecter !

L'ADNtc est identifié comme biomarqueur prometteur chez les patients traités par immunothérapie, les patients qui gardent une concentration plasmatique élevée d'ADNtc sont de plus mauvais pronostic.

L'essai SAFIRO2 est un essai de **phase II** randomisé, évaluant chez les patients atteints de CBNPC sans addiction oncogénique et non progressifs après 4 cycles d'une chimiothérapie à base de platine, une stratégie de maintenance par Durvalumab versus traitement standard (poursuite du Pemetrexed pour les adénocarcinomes ou prise en charge

standard pour les carcinomes épidermoïdes). L'étude n'avait démontré une amélioration de la survie que chez le sous-groupe de patients PD-L1≥1%. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de la fraction allélique (TF) déterminée par WGS (séquençage de l'ensemble du génome).

Les échantillons d'ADNtc étaient prélevés lors de la randomisation, soit au moment de la maintenance. Une TF≥2% était considérée comme positive. La survie sans progression (PFS) était l'objectif principal et la survie globale (SG) un objectif secondaire.

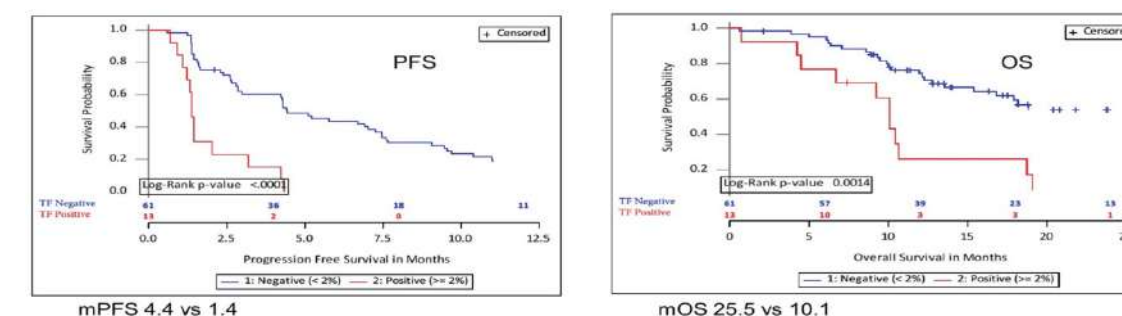
Résultats : l'ADNtc de 116 patients a été analysé par WGS. 50 parmi eux étaient randomisés dans le bras Durvalumab, 34 pts (68%) avaient < 65 ans, 33 (66%) étaient des hommes, 39 % d'entre eux avaient PD-L1 ≥ 1 %. Le TF médian était de 1,1 %, 8 pts (16 %) avaient un TF ≥ 2 %, allant de 2,2 % à 23,3 %. Le TF lors de la randomisation était légèrement corrélé à la présence de métastases hépatiques (p=0,004), et à la charge tumorale (p=0,0002). Aucune corrélation significative n'a été observée avec la positivité du PD-L1.

Les patients avec un TF ≥ 2 % avaient une SSP plus courte (1,7 mois versus 5,8 mois (p<0,001)) ainsi qu'une survie globale plus courte (10,4 versus 25,9 mois (p=0,0014)). La même tendance était observée dans le bras contrôle.

Conclusion : le TF évaluée par WGS est un facteur de mauvais pronostic, il était positif chez 16 % des patients randomisés pour le Durvalumab dans l'essai SAFIRO2-Lung. Cette population semble avoir un bénéfice limité du Durvalumab d'entretien après une chimiothérapie d'induction.

En pratique, ce biomarqueur n'est pas disponible en routine et ne modifie pas la stratégie thérapeutique actuelle.

Figure 1. Survie sans progression et survie globale en fonction de la TF



IV. MÉSOTHÉLIOME :

Le mésothéliome pleural (MP) tumeur agressive rare souvent diagnostiquée à un stade avancé, non éligible à un traitement chirurgical, ou métastatique avec une médiane de survie globale ne dépassant pas 12 mois sous chimiothérapie conventionnelle. Comme dans d'autres localisations tumorales, l'avènement de l'immunothérapie constitue un nouvel espoir pour améliorer le pronostic du MP.

Essai IND 227

Après le bénéfice démontré en survie globale (SG) de l'association Ipilimumab/Nivolumab dans le traitement de première ligne du MP et les données d'efficacité du pembrolizumab dans les MP prétraités, Chu QS et al ont mené une étude multicentrique de phase III en double aveugle, comparant une chimiothérapie à base de doublet pemetrexed/sel de platine seule ou associée au pembrolizumab chez des patients avec MP non résecables naïfs de tout traitement. 440 patients ont été inclus, les caractéristiques entre les deux bras ont été bien équilibrées.

L'étude a été positive sur son objectif primaire qui est la SG, avec une réduction du risque de décès de 21% (HR=0,79 ; 95% IC [0,64, 0,98]; P = 0,0324), avec un taux de survie à 3 ans de 25% dans le bras Pembro chimio vs 17% dans le bras chimio seule. Les auteurs ont rapporté également une amélioration de la survie sans progression dans le bras chimio Pembro avec une réduction du risque de rechute de 20% (HR 0.80, 95% CI [0.65, 0.99]; P = .0372). L'analyse exploratoire en fonction du sous types histologique a objectivé un meilleur bénéfice en survie chez les patients avec MP non-épithélioïde. L'expression PD-L1 ne semblait pas affecter le bénéfice en survie sous Pembro chimio. Le profil de tolérance était acceptable avec 28% d'effets indésirables de grade 3 ou plus dans le bras Pembro chimio.

L'association Pembro-Platine-Pemetrexed constitue alors une nouvelle option dans le traitement du MP à discuter en fonction du bénéfice-risque comparativement aux autres options proposées notamment l'association Nivolumab/Ipilimumab.

Références

Roy S Herbrt, *abstract LBA 3*
Wakelee, *abstract LBA100*
Shun Lu, *abstract 8501*
Kersti oselin , *abstract 8520*
Keiju Aokage , *abstract 8509*
Gregory J Riley, *abstract 9018*
Shintaro Kanda , *abstract LBA 9009*
Mengzhao Wang , *abstract 9002*
S Sakata et al, *abstract 9006*
Swalduz A et al, *abstract 9018*
M Uematsu et al, *abstract 9012*
David Paul carbone , *abstract LBA 9023*
Filippo Gustavo Dall'Olio, *abstract 2516*
Q.S Chu et al, *abstract LBA 8505*

CANCERS

GYNÉCOLOGIQUES



DR. MUSTAPHA
ELKABOUS



DR. ANOUAR
BOUKIR



DR. SAOUSSANE
KHARMOUM



BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie
Organe de l'Association Marocaine de Formation
et de Recherche en Oncologie Médicale
Supplément 4, N° 13, Juin 2023

HIGHLIGHTS OF
ASCO 2023

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Cette année à Chicago, et durant la période de l'ASCO, la Cancérologie-gynécologique a été présente avec des travaux qui ont sans doute marqué l'esprit des présents et dont on vous a choisi une sélection d'études qui vont changer notre manière de voir la stratégie thérapeutique de nos patientes et intégrer certaines molécules et techniques chirurgicales dans les standards thérapeutiques.

LE CANCER DE L'OVAIRE :

Traitements systémiques :

Le DURVALUMAB chez les patientes avec un cancer de l'ovaire en première ligne de traitement.

Les cancers de l'ovaire représentent l'entité qui a le plus bénéficié des progrès thérapeutiques parmi les cancers gynécologiques, avec l'intégration du Bevacizumab comme anti-angiogénique, puis l'ajout des inhibiteurs de PARP chez les patientes avec un statut HRD. Néanmoins, un gout d'inachevé restait toujours : premièrement vu que cette localisation n'a pas encore intégré une des thérapies les plus innovantes (à savoir l'immunothérapie) et deuxièmement vu que les patientes qui n'ont pas de mutation BRCA ont toujours une arme en moins dans leur arsenal thérapeutique (iPARP).

L'étude DUO-O [1] est une phase III en double aveugle, qui a pour but d'évaluer une immunothérapie : Durvalumab, chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire de haut grade, stade III ou VI et non mutés tBRCA. Une stratification a été faite en fonction du type histologique, du stade de la maladie, du moment de la chirurgie et du statut HRD. Il y a eu une randomisation entre 3 bras :

- * Paclitaxel-Carboplatine-Bevacizumab avec maintenance Bevacizumab.
- * Paclitaxel-Carboplatine –Bevacizumab + Durvalumab avec maintenance Bevacizumab-Durvalumab.
- * PC-Bevacizumab + Durvalumab avec maintenance Beva-Durva-Olaparib.
Cette étude a également une cohorte parallèle de patiente mutés BRCA dont les résultats n'ont pas été présentés.

L'objectif principale de cette étude était la survie sans progression entre les bras 1 et 3 (chez les HDR+ puis chez toute la population de l'étude).

L'analyse statistique de cette étude a été programmée de façon hiérarchique : Analyse de la SSP entre le 1er et le 3eme bras chez les patientes HRD positif, analyse de la SSP chez les patientes en ITT puis l'analyse de la SSP entre le bras 1 et 2. Il y a eu secondairement les mêmes comparaisons, mais cette fois-ci en Survie globale (de manière hiérarchique également).

L'objectif principal de cette étude est atteint, avec une amélioration statistiquement significative entre le bras 1 et le bras 3 :

- Chez les HDR+ : 23m vs 37,3m (HR= 0,49 [0,34-0,69], $p<0,0001$).
- Chez la population en ITT : 19,3m vs 24,2m (HR=0,63 [0,52-0,76]). Cette amélioration de la SSP a été retrouvée quelques soit le sous-groupe.

Entre les bras 1et 2, l'amélioration de la SSP a été numérique (19,3m vs 20,6m) mais sans signification statistique. Cette absence de bénéfice s'est retrouvée quelques soit le statut HRD, d'où l'importance de l'association Durvalumab-Bevacizumab-Olaparib dans la même ligne thérapeutique (même en l'absence de mutation HRD). Les données de tolérance ont montré une augmentation numérique des effets indésirables : 34%, 43% et 39 respectivement, avec présence d'effets indésirables qu'on connaît déjà de chaque molécule de l'association. Le Durvalumab chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire avancé a permis une amélioration de la SSP chez les patientes non-tBRCA, en association au Bevacizumab et à l'Olaparib même chez les non-muté HRD.

Les ADC ciblant le récepteur aux folates : une famille de molécules qui vont changer le paysage du traitement de l'ovaire.

La découverte de certaines cibles moléculaires dans les cellules tumorales a permis de les bloquer et par conséquent un contrôle de certains cancers. Ce concept de traitement anti-cancéreux avait comme condition la surexpression de ces cibles et leur implication directe dans la prolifération des cellules tumorales.

Le développement des Anticorps Drug Conjugués (ADC) a permis d'utiliser certaines

cibles moléculaires comme « cheval de trois » en permettant la pénétration de molécules de chimiothérapie dans la cellule tumorale et par conséquent, sa destruction.

Concernant les cancers de l'ovaire, le FR α (Folat receptor α) a été la cible de certains ADCs, dont le plus développé est le Mirvetuximab Soravtansine (MIRV) qui a montré une efficacité dans des études de phase précoces et qui a été développé ensuite dans une étude de phase III : MIRASOL [2].

Il s'agit d'une étude incluant des patientes ayant un cancer de l'ovaire de haut grade, résistant aux sels de platines, avec une surexpression du Fr α (définie par une expression de ce récepteur par un taux $\geq 75\%$ des cellules tumorale viables). Une exposition au Bevacizumab ainsi qu'aux iPARP ont été permises. Les patientes étaient randomisées entre un bras expérimental (MIRV 6mg/Kg chaque 3semaies) vs une chimiothérapie au choix de l'investigateur (Paclitaxel, Topotecan ou PDL).

Les objectifs de cette étude étaient la Survie Sans Progression (Objectif principal), les taux de réponses objectives (ORR), la Survie globale (SG) et les résultats reportés par les patientes. L'analyse statistique était programmée de façon hiérarchique.

Cette étude a inclus 453 patientes, répartie entre les 2 bras.

Le MIRVA a permis une amélioration de tous les objectifs de l'étude :

PFS : Bénéfice de 35%, 5,6m vs 3,98m (HR = 0,65) dans la population générale de l'étude, chez les patientes déjà exposées au Bevacizumab (HR=0,64 [0,49-0,84]) et chez les patientes non exposées (HR=0,66 [0,45-0,94])

ORR : 42,3% vs 15,9% ($p<0,0001$), avec 5% de réponses complète vs 0% dans le bras standard.

SG : 16,4m vs 12,7 (HR=0,67 [0,5-0,88]).

Le MIRV a été associé une moindre toxicité générale, hématologique et gastro-intestinale. Par contre, elle a fait apparaître un nouveau spectre de toxicité : ophtalmologique (Brouillard visuel, Keratopathie et sécheresse oculaire).

MIRASOL a été considérée comme étant « PRACTICE CHANGE », en plaçant le MIRV comme un standard chez les patientes résistantes aux sels de platines, vu son bénéfice en SSP, ORR et en SG. Elle a également invité une nouvelle spécialité à la table de la RCP oncologique : Ophtalmologie.

Les investigateurs ont également retrouvé des signaux d'activité chez les patientes à expression modérée ou faible du FR α ; et concluent, au-delà de l'utilisation du MIRVA dans cette indication, d'explorer son efficacité chez les faibles et moyens expresseurs, ainsi que

dans une situation plus précoce de la maladie et chez les patientes sensibles aux sels de platine.

Le MIRV ouvre la porte à d'autres ADCs ciblant le FR α , d'ailleurs, dans cette ASCO 23, une étude phase I [3] a testé le Luveltamab Tazevibulin (STRO-002) chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire en rechute et a montré des résultats intéressants chez cette population. Le degré d'expression du FR α a été déterminé dans cette étude à un seuil de 25%. Cette molécule a permis un taux de ORR à 43,8% (à la dose de 5,2mg/Kg) et une SSP à 6,1m. Par contre, n'a pas été observée de toxicité ophtalmologique avec cette molécule. Les investigateurs ont conclu à une éventuelle efficacité avec moins d'effets indésirables, et lui prévoient une évolution très prometteuse.

Traitements locaux :

Le traitement local dans les cancers de l'ovaire par chirurgie reste la pierre angulaire du traitement. Une évolution immense des traitements systémique a été faite et a permis d'améliorer de manière majeure le devenir des patientes. Par contre, un besoin d'améliorer le traitement local subsiste, d'où l'avènement de la CHIP qui était et est toujours un des espoirs qui a pour but de transcender les résultats de la chirurgie en la complétant. Les résultats des études de cette technique restent discordants et la sélection des patientes qui pourront en bénéficier est à nos jours un sujet de débat et de recherche. Au cours de cet ASCO 23, deux études ont été présentées et ont permis d'ajouter, chacune de son côté, une pierre à l'édifice de la prise en charge globale du cancer de l'ovaire :

OVHIPEC-1 [4] : une des premières études à tester la CHIP dans le cancer de l'ovaire. Il s'agit d'une étude de phase III, incluant des patientes ayant un cancer de l'ovaire de stade III, non opérables d'emblée, ayant reçu une chimiothérapie première, suivie d'une chirurgie de cytoréduction avec CHIP (Cisplatine 100mg/m², thisulfate de sodium pour la protection rénale).

Il s'agit de présenter les résultats au long terme (après 10 ans). Pour rappel, les premiers résultats ont montré un bénéfice de la CHIP en SSP et en SG. Le bénéfice de la CHIP a été maintenu à 10 ans, avec une SSR : 10,1% vs 6,6% (HR=0,63 [0,48-0,83], p=0,0008) ; et une SG : 16,1% vs 10,9% (HR=0,7 [0,53-0,92] ; p=0,0113). Les traitements ultérieurs ont été reçus de manière équitable entre les 2 bras : pas d'impact négatif de la CHIP sur la suite de la prise en charge des patientes.

CHIPOR [5] : il s'agit d'une étude de phase III, incluant des patientes avec un cancer de l'ovaire ayant bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction complète et reçu 6 cycles de chimiothérapie mais ayant progressé dans un délai de moins de 6 mois. 415 patientes

incluses ont bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction à la rechute puis randomisées entre un bras standard contenant la chirurgie seule et un bras avec une CHIP à base de cisplatine : 75mg/m². Une stratification a été faite en fonction du résidu post-opératoire, l'intervalle de rechute et l'indication d'un traitement par iPARP.

La CHIP a permis une amélioration de la survie globale : 45,7m vs 54,3m (HR=0,69 [0,51-0,94] ; p=0,019). A également été observée une amélioration de la survie sans progression péritonéale : 13,1m vs 12,2m (HR=0,71 [0,54-0,94]) mais sans amélioration statistiquement significative de la SSP globale : 10,2m vs 9,8m (HR = 0,82 ; [0,64-1,06]).

La CHIP a été associée à une augmentation de la toxicité, principalement rénale (4% vs <1%) et une augmentation du besoin aux stomies gastro-intestinales (10% vs 5%).

L'étude CHIPOR a été largement félicitée, car elle a permis une amélioration de la survie globale chez une population de patientes à rechute résistante et dont le pronostic reste réservé.

LE CANCER DU COL UTÉRIN

Traitements systémiques :

KEYNOTE 826 [6] : le PEMBROLIZUMAB comme standard en première ligne thérapeutique des cancers du col utérin métastatiques.

Le cancer du col utérin métastatique a très peu bénéficié, pendant une longue période, des évolutions thérapeutiques qu'a connu la cancérologie durant les 2 dernières décennies. L'avènement de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique en oncologie médicale a représenté une lueur d'espoir pour cette entité, qui est restée porteuse d'un pronostic défavorable.

La KEYNOTE 826 a permis de concrétiser ces attentes, avec ses résultats présentés à l'ESMO et l'ASCO 2021 et publié au NEJM ; et a même été considérée comme étant « PRACTICE CHANGE ». Durant cette ASCO 2023 a été présenté les résultats définitifs de cette étude.

Il s'agit d'un essai clinique de phase III, incluant des patientes avec un cancer du col utérin persistant, en rechute ou d'emblée métastatique, non candidat à un traitement chirurgical et naïves de chimiothérapie (L'exposition à une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie a été permise). Ces patientes étaient randomisées entre deux bras : un bras expérimental recevant le Pembrolizumab en association à une chimiothérapie par Pacli-

taxel et sel de platine (Cisplatine ou Carboplatine) avec ou sans Bevacizumab ; et un bras standard contenant la même chimiothérapie associée à un placebo. Dans les deux bras, la chimiothérapie a été reçue pour un total de 6 cures avec maintenance par Pembrolizumab ou placebo pour une durée totale de 35 cycles au maximum (le maintien du Bevacizumab était permis). Une stratification a été faite en fonction du type histologique, stade de la maladie au diagnostic et au moment de la randomisation, le traitement reçu initialement, l'exposition au Bevacizumab et du statut PDL-1.

Les objectifs principaux de cette étude étaient la survie globale et survie sans progression. Les objectifs secondaires : taux de réponses objectives, durée de réponse et les données de tolérance.

Les résultats étaient sans équivoques :

*Bénéfice en SG à 24 chez la population générale de 53,4% vs 39,4%, avec un HR=0,6 [0,49-0,74].

*SG chez les patientes avec un CPS \geq 1 de 28,6 vs 16,5m.

*Chez les patientes avec un CPS \geq 1 :

Taux de RO : 68% vs 50,9%

mDurée de réponse : 19,2m vs 10,4m

*Chez les patientes ayant un CPS \geq 10 :

Taux de RO : 69,6% vs 58,3%

mDurée de réponse : 28,3m vs 10,1m

Le profil de tolérance était concordant avec les toxicités qu'on voit avec l'association chimio-immunothérapie pas de nouveau spectre de toxicité de l'association, une toxicité auto-immune de l'immunothérapie (Dysthyroïdie, colite, toxicité cutanée ...), associée à la toxicité de la chimiothérapie (hématologique, neuropathie ...)

Avec ces résultats, le Pembrolizumab confirme sa place chez les patientes avec un cancer du col utérin comme étant la première immunothérapie à améliorer la survie, positionne cette molécule en première ligne thérapeutique et devrait faire partie de nos habitudes, surtout que chez cette population, les options thérapeutiques sont limitées.

Traitements Locaux :

SHAPE [7] : désescalade chirurgicale dans les cancers du col utérin de bas risque et de stade précoce.

Les cancers du col utérin aux stades précoces ont toujours représenté un défi dans l'évolution de la stratégie de leur prise en charge : d'une part la nécessité de faire une chirurgie étendue (Hystérectomie radicale) vu que c'est une entité qui présente un pronostic péjoratif et d'autre part le souhait d'être le moins « agressif » possible et de proposer une chirurgie moins invasive (Hystérectomie simple) afin de préserver la qualité de vie de la patiente et sa vie sexuelle. Mais devant l'absence de preuves solides, le bénéfice du doute profitait à la sécurité, et par conséquent à l'Hystérectomie radicale. Le curage ganglionnaire et bien évidemment est toujours préconisé dans les 2 types de chirurgie.

Les résultats de deux études ont permis de donner des signaux de sécurité quant à la réalisation de l'Hystérectomie simple : La première est une cohorte de la MD Anderson, comportant 100 patientes porteuses un cancer du col utérin précoce de faible risque ; et la deuxième brésilienne comportant 40 patientes. Mais, devant la faible puissance de ces deux travaux, la communauté scientifique reste sur ses gardes et recommande une chirurgie standard.

SHAPE est une étude de phase III de non-infériorité, incluant des patientes avec un cancer du col utérin ayant des caractéristiques de moindre agressivité :

- Stade IA2-IB1
- Taille \leq 2cm
- Invasion stromale <10 mm
- Profondeur de l'invasion $<50\%$ sur l'IRM.

Cette étude a atteint ses Objectifs : principale (taux de rechutes pelviennes) et secondaire (rechutes à distance, survie globale et les données de tolérance) :

*Rechutes pelviennes à 3ans : 2,5% vs 2,17%

*Rechutes extra-pelviennes : 98,1% vs 99,1%

*SG : 99,7% vs 99,4%

*Incontinence urinaire : 4,7% vs 11% ; p= 0,003.

*Score d'activité sexuelle : Amélioration des scores de dyspareunie à 3mois et à 12mois (p<0,002), de la sexualité (p<0001) avec une moindre modification de l'image corporelle (p=0,02).

La robustesse statistique de cette étude ainsi que ses résultats nous permettent de confirmer de manière définitive la sécurité de l'hystérectomie simple (avec curage ganglionnaire) dans les cancers du col utérin localisés de bas risque avec un taux de complication urinaire considérablement plus bas et une conservation de la qualité de vie des patientes, principalement concernant leur activité sexuelle.

LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE :

Les nouvelles classifications moléculaires réalisées dans le cancer de l'endomètre ont permis de mieux connaître cette maladie, qui a été considérée pour longtemps comme étant une maladie unique et qui est actuellement scindée en plusieurs sous-groupes en fonction de certaines cibles moléculaires qui lui confèrent des pronostics différents et des sensibilités différentes aux thérapeutiques proposées.

L'espoir a été porté sur l'immunothérapie, principalement pour le sous-groupe des cancers de l'endomètre MSI-H (dMMR) (à l'instar de plusieurs autres localisations), ce qui a incité à le tester dans une étude de phase III [8] en première ligne en association à une chimiothérapie type Paclitaxel-carboplatine vs Chimiothérapie seule. Ont été incluses des patientes avec un cancer de l'endomètre métastatique naïfs de tout traitement ou en rechute au-delà de 6 mois et stade III ou IV. Une stratification a été faite en fonction du statut MSI, l'exposition antérieure à radiothérapie ainsi que le statut de la maladie. Les patientes étaient randomisées entre les deux bras, et une maintenance par Dostarlimab a été faite dans le bras expérimental pour une durée de 3ans. L'objectifs principales de l'étude étaient la SSP et la SG.

Cette étude a atteint son objectif principal avec une amélioration de la SSP chez les patientes MSI-H de 72% (HR=0,28 [0,16-0,49] ; $p<0,0001$), avec une SSP à 24m : 61,4% vs 15,7% ; amélioration également retrouvée quel que soit le statut MSI (HR=0,64 [0,5-0,8] ; $p<0,0001$), avec une SSP à 24m chez toute la population à 36,1% vs 18,1%. Le bras expérimental était accompagné d'une toxicité plus élevée que le bras standard, mais ne s'est pas accompagné d'un nouveau spectre de toxicité.

Le Dostarlimab dans le cancer de l'endomètre, principalement chez la sous-population MSI-H sera sans doute un standard thérapeutique vu son importante efficacité. Cette

dernière a même soulevé la question de son efficacité sans chimiothérapie, ce qui a été à l'origine d'une étude de phase III : DOMENICA [9], et qui va comparer Le Dostarlimab au Paclitaxel-Carboplatine chez les patientes avec un cancer de l'endomètre MSI-H(dMMR) en première ligne.

Références

Philipp Harter and al ; ASCO 2023, Abstract LBA5506
Kathleen N.Moore ; ASCO 2023, Abstract LBA 5507
Ana Oaknin and Al ; ASCO 2023, Abstract 5508
Lot Aronson and al ; ASCO 2023, Abstract 5509
J-M Classe and al, ASCO 2023, Abstract 5510
Bradley J. and al ; ASCO 2023, Abstract 5500
Marie Plante and al ; ASCO 2023, Abstract LBA 5511
A. Powell and al ; ASCO 2023, ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY
Florence Joly ; ASCO 2023, Abstract TPS5630

CANCERS DIGESTIFS



DR EL MEHDI
TAZI



DR MOUNA
KAIROUANI



DR LEILA
AFFANI



PR SABER
BOUTAYEB



PR ZINEB
BENBRAHIM

CANCERS DIGESTIFS COLORECTAUX

Traitement néo-adjuvant du cancer du rectum localement avancé : l'escalade et la désescalade !

La désescalade : Peut-on se passer de la radiothérapie ? PROSPECT trial
Contexte et présentation de l'étude

L'association radio-chimiothérapie (RCC) CAP50 a demeuré pour longtemps le traitement néo-adjuvant standard du cancer du rectum par l'augmentation du taux de réponse histologique et réduction de moitié du taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule. Cette année lors du congrès annuel de l'ASCO, l'essai PROSPECT vient comparer une chimiothérapie par FOLFOX avec l'utilisation sélective d'une RCC CAP50 versus CAP50 en traitement néoadjuvant de cancers du rectum localement évolués. Les 1194 patients éligibles avaient des cancers rectaux cT2N+, cT3N-, cT3N+ pour lesquels une stratégie thérapeutique de RCC puis chirurgie avait été retenue. Les patients présentant des tumeurs distales, des T4, des marges circonférentielles envahies ou > 4 ganglions lymphatiques d'allure métastatique sur l'imagerie n'étaient pas éligibles.

Les patients ont été randomisés entre une stratégie RCC CAP50 puis chirurgie versus une stratégie expérimentale associant 6 cycles de mFOLFOX6 suivis d'une nouvelle évaluation. Si la régression tumorale était > 20 %, la TME était réalisée sans radiothérapie ; si elle était < 20 %, une RCC CAP50 était réalisée avant la TME.

La survie sans maladie (SSM) était l'objectif principal de cette étude. Les taux de survie sans récurrence à 5 ans étaient de 80,8% et 78,6% dans les bras expérimental et CAP50 respectivement (HR 0,92 (0,74 ; 1,14)). La non-infériorité est donc avérée. Il n'y avait pas de différence de taux de résection chirurgicale. Les taux de réponse pathologique complète étaient de 22% et 24% dans les bras expérimental et CAP50 respectivement. Concernant la tolérance, pendant le traitement néoadjuvant, on notait plus de diarrhée dans le bras CAP50 et plus de neuropathie dans le bras FOLFOX.

Commentaire

Le FOLFOX néoadjuvant avec une RCC sélective (réponse < 20%) pour des tumeurs du rectum < T4 ne justifiant pas d'une AAP est bien toléré, et non inférieur au CAP50 en termes de survie sans maladie et de survie globale. Ces résultats offrent aux patients des options de traitement alternatives notamment en cas de difficulté d'accès à la radiothérapie ou chez des patients souhaitant préserver leur fertilité ou éviter une ménopause précoce. PROSPECT soulève aussi plusieurs questionnements notamment sur la place de cette stratégie à l'ère du traitement néo-adjuvant total et le meilleur protocole de chimiothérapie systémique néo-adjuvante à proposer dans ce cadre de desescalade en radiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRINOX).

L'escalade : La tri-chimiothérapie en néo-adjuvant fait-elle mieux en survie globale ? PRODIGE 23

Cette étude a testé l'intérêt d'un traitement néoadjuvant total (TNT : chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX puis RCC CAP50 versus CAP50) pour les ADK du rectum T3-4Nx, <15 cm de la marge anale. Les résultats oncologiques à 3 ans présentés préalablement à l'ASCO 2020 étaient en faveur du groupe TNT avec une amélioration de la survie sans maladie et une amélioration de la survie sans métastase. Lors de ce congrès, les données de survie ont été révélées : le taux de survie globale à 7 ans était de 81,9% dans le groupe TNT versus 76,1% dans le bras standard ($p = 0.033$) avec bénéfice maintenu en survie sans maladie et survie sans métastase. Le traitement néoadjuvant total peut donc être considéré comme une option thérapeutique pour les ADK du rectum T3-T4Nx.

Cancer du côlon métastatique : l'espoir est dans la précision

Un traitement à la carte adapté aux biomarqueurs se raffine davantage dans le cancer colorectal métastatique (CCRm) quelle que soit la ligne thérapeutique.

L'essai **PARADIGM** présenté préalablement en 2022, apporte cette année plus de précision par rapport à l'impact des biomarqueurs sur les résultats thérapeutiques. PARADIGM avait conclu à une survie globale médiane (SG) plus longue avec mFOLFOX6 plus Panitumumab (PAN) vs Bevacizumab (BEV) dans la population atteinte de CCRm gauche RASwt. Lors du congrès annuel de l'ASCO 2023, une analyse (Abstract 3501), basée sur la recherche de RAS, BRAF et de l'instabilité microsatellitaire en ADNc a été présentée.

Chez les patients atteints de CCRm du côté gauche avec MSS/MSI-L et RAS/BRAF WT, la SG avait tendance à être plus longue avec PAN vs BEV (40,6 vs 34,8 mois, respectivement ; HR, 0,79). La SG était similaire voire inférieure avec PAN vs BEV, chez les patients porteurs de mutations MSI-H ou RAS/BRAF quelle que soit la latéralité de la tumeur.

Ces résultats soutiennent PAN + mFOLFOX6 comme traitement de première ligne pour les patients du côté gauche avec MSS/MSI-L et RAS/BRAF WT.

Dans l'étude **DESTINY-CRC02** (Abstract 3501), la précision du dosage est au rendez-vous ! Ainsi, le Trastuzumab deruxtecan a été testé à 2 doses 5,4 mg/kg et 6,4 mg/kg dans le cancer colorectal métastatique HER2-positif (mCRC).

DESTINY-CRC02 suggère que la dose inférieure est au moins aussi active avec un profil de toxicité amélioré. T-DXd à 5,4 mg/kg devrait être la nouvelle dose standard dans cette population de patients.

PROSPECT trial, Abstract LBA2
PRODIGE 23, Abstract LBA 3504
PARADIGM, Abstract 3501
DESTINY-CRC02, Abstract 35

CANCERS DIGESTIFS NON COLORECTAUX

1. Œsophage-Estomac

- **ATTRACTION-5** est une phase 3 ayant comparé chez 755 patients une chimiothérapie adjuvante (XELOX) seule ou en association avec le Nivolumab après chirurgie d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique de stade III. L'objectif primaire de survie sans récurrence (SSR) n'était pas atteint ($p=0.4363$). Le taux de SSR à 3 ans était 68.4% dans le groupe chimiothérapie + Nivolumab vs 65.3% dans le groupe chimiothérapie seule. En analyse de sous-groupes, les patients avec tumeur TPS>1% semblaient plus bénéficier de l'immunothérapie mais ils ne représentaient que 14% de la population globale.

Le standard demeure la chimiothérapie périopératoire par FLOT, avec des études testant l'association de ce protocole à l'immunothérapie (essais MATTERHORN, KEYNOTE 585, DANTE) (1).

- **IMHOTEP** : étude de phase 2 évaluant l'intérêt du pembrolizumab à la dose de 400mg dans 4 cohortes de tumeurs dMMR/MSI localisées résécables. Le critère principal était la réponse pathologique complète (pCR). Soixante-dix patients ont été inclus dans cette analyse intermédiaire. La localisation était colorectale (n=35), œsogastrique (n=21), endomètre (n=5) ou autres (duodénum=6 ; voies biliaires=1 ; jéjunum=1 ; ampullome=1). Cinquante-quatre patients (77%) ont été opérés après un ou deux cycles de pembrolizumab espacés de 6 semaines. Une réponse pathologique complète a été obtenue chez 21/54 patients (38.9%), variable selon l'origine tumorale. Le taux de réponse pathologique complète augmentait avec le nombre de cycles de pembrolizumab de 32.3 à 47.8% (+15.5%). Elle était de 25% (4/16) pour les cancers œsogastriques (2).

2. PANCRÉAS ET VOIES BILIAIRES

- **NAPOLI 3** : phase 3 comparant la tri-chimiothérapie par irinotecan liposomal + 5FU/leucovorine + oxaliplatine (NALIRIFOX) Vs nab-paclitaxel + gemcitabine en première ligne de l'ADK du pancréas. L'objectif primaire était la survie globale (SG). Au total, 770 patients ont été inclus (NALIRIFOX, n=383, Gem+NabP, n=387), 83% de patients avaient des métastases hépatiques.

Essai positif avec une augmentation de la SG dans le bras NALIRIFOX, médiane de 11,1 vs 9,2 mois (p=0,04). Bénéfice observé dans tous les sous-groupes. A 18 mois, le taux de SG était de 26,2% dans le bras NALIRINOX vs 19,3% dans le bras Gem+NabP. La survie sans progression est également améliorée dans le bras NALIRIFOX, 7,4 vs 5,6 mois (p<0,0001). Un profil de toxicité assez semblable à celui du FOLFIRINOX (3).

- **KEYNOTE-966** : Etude de phase 3 randomisée (N=1069 patients), montrait que l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie par GEMCIS (pour 8 cycles maximum pour le cisplatine, mais avec dans cette étude une poursuite de la gemcitabine autorisée en maintenance au-delà de 8 cycles), améliorait significativement la SG par rapport au GEMCIS seul : médiane 12,7 versus 10,9 mois (p=0,0034). La Qualité de Vie-LS a été évaluée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30, ainsi que EORTC QLQ-BIL21 (module spécifique pour les symptômes liés aux CVB) et EQ-5D-5L (souvent utilisé pour les analyses médico-économiques). Les analyses ont comporté des comparaisons entre l'inclusion et la semaine 18. 87 %. Il n'y avait pas de différence mise en évidence entre GEMCIS plus pembrolizumab ou GEMCIS sur les différents critères évalués (QdV globale, autonomie physique, ictère, douleur). Ces résultats globalement positifs viennent conforter la place de l'immunothérapie dans la prise en charge des cancers biliaires avancés (TOPAZ 1) (4).

- **Cancers avancés des voies biliaires au-delà de la 1ère ligne** : ciblage de HER 2 (surexprimé dans 21,5% et amplifié dans 31,3% des CVB), 2 études, SGNTUC-019 : phase 2 « multi-cohortes », testant la combinaison trastuzumab et Tucatinib, chez 30 patients atteints de CVB localement avancés ou métastatiques, HER 2 positif et prétraités par au moins 1 ligne de traitement systémique. L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse objective. Le taux de réponse était de 46,7% avec une durée médiane de réponse de 6 mois. La SSP médiane était de 5,5 mois, la SG médiane de 15,5 mois (IC 90% : 6.5, 16.7). Et puis l'essai de phase 2 HERIZON-BTC-01 a évalué le taux de réponse du Zanidatamab, un anticorps bi-spécifique ciblant 2 domaines distincts d'HER2 à la dose de 20 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients présentant un CVB localement avancé ou métastatique. Cette étude a inclus 87 patients, chez ceux surexprimant HER2, le taux de réponse était de 41% avec une durée médiane de réponse de 12,9 mois. La SSP médiane était de 5,5 mois (5).

3. CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

- **IMBRAVE 050** : essai de phase 3 ayant inclus des patients traités à visée curative pour un CHC avec des critères de mauvais pronostic pour la chirurgie (une taille de plus de 5cm, une invasion vasculaire, une faible différenciation, ou des tumeurs multifocales) ; pour la destruction (des lésions de plus de 2cm, des tumeurs multiples sans dépasser 5cm). L'objectif primaire était la survie sans récurrence (SSR). Au total, 668 patients ont été randomisés entre 1 an d'Atezolizumab-Bevacizumab vs surveillance seule. Après un suivi de 17,4 mois, l'étude est positive lors de son analyse intermédiaire pour la SSR à 1 an qui est de 78% vs 65%, (p=0,012). Cependant, après l'arrêt du traitement, les courbes se rapprochent pour se rejoindre avant 2 ans (6). A suivre...

- **STRIDE** : ce schéma (Tremelimumab pour une dose, associé au Durvalumab en continu) a montré une amélioration de la survie globale par rapport au Sorafenib dans l'essai HIMALAYA. Les effets immuno-médiés sont les principales toxicités des inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Les auteurs de l'étude HIMALAYA se sont donc intéressés à cette relation dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé traité par Durvalumab-Tremelimumab (schéma STRIDE). Au total, 139 des 388 patients (35,8%) traités par STRIDE ont présenté un effet immuno-médié, quel que soit le grade. La survie de ces patients était significativement meilleure, avec une survie à 24 mois de 49% vs 35% (7).

Références

Terashima M. et al.—ASCO®2023 – Abs.#4000

C. de la Fouchardière C. et al.—ASCO®2023 – Abs. #409296

Eileen Mary O'Reilly et al.—ASCO®2023 – Abs.#4006

Changhoon Yoo, MD, PhD | et al., ASCO Oral Session

Nakamura et al.—ASCO®2023 – Abs.#4007 et *Pant et al.*—ASCO®2023

Kudo et al.—ASCO®2023 – Abs.#4002

Lau et al.—ASCO®2023 – Abs.#4004

CANCERS

ORL



DR SIHAME
LKHOYAALI



DR SARAH
NACIRI



DR MOHAMED
MESMOUDI



PR CHOUKRI
EL HADI

CANCERS ORL

I. OPTIMISATION DU TRAITEMENT (NÉO)ADJUVANT DU CANCER DU CAVUM

Trois essais phase III asiatiques ont essayé d'améliorer les résultats de la prise en charge du cancer du cavum, avec optimisation de la chimiothérapie d'induction, la désescalade thérapeutique, ou le control systémique de la maladie micro métastatique par la chimiothérapie adjuvante.

Le premier essais part du principe que le carcinome du nasopharynx est diagnostiqué avec une atteinte locorégionale dans presque trois quart des cas, et que la RCC reste le principal traitement. Mais l'avènement de l'IMRT a optimisé le contrôle locorégional, et l'idée était donc d'évaluer l'utilisation de la chimiothérapie en induction suivie d'une radiothérapie seule.

Il s'agit d'une étude chinoise de phase III incluant 249 patients atteints d'un carcinome indifférencié du cavum T1-4N2-3 ou T3-4N0-1 randomisés (selon un schéma 1:1) pour recevoir soit une chimiothérapie d'induction par 2 cycles du doublet cisplatine 80 mg/m² J1 Gemcitabine 1 g/m² J1 J8 tous les 21 jours suivie d'une radiothérapie en IMRT soit la même radiothérapie en IMRT potentialisée par cisplatine hebdomadaire à 40 mg/m² jusqu'à 7 cycles.

Après un suivi de 60 mois, la survie sans échec à 2 ans était de 90,2% (IC95% 84,9-95,4) dans le bras induction contre 86,3% (80,3-92,4) dans le bras radiochimiothérapie (HR=0,818; IC95% 0,479-1,397) soit un gain absolu de 3,9% (IC95% pour le test unilatéral -4,2-11,9).

En synthèse, une radiothérapie en IMRT précédée par une chimiothérapie d'induction avec 2 cycles de Cisplatine-Gemcitabine n'est pas non-inférieur à l'IRMT potentialisée par du cisplatine hebdomadaire en terme de survie sans échec à 2 ans.

Le 2ème essai sur le cancer du cavum, porte sur l'intérêt de l'ajout des anti-PD1 (Sintilimab, anti-PD1 à 200 mg toutes les 3 semaines), en association avec la chimiothérapie standard par Cisplatine-Gemcitabine dans les cancers du cavum localement avancé. Le critère de jugement principal était la survie sans événement à 3 ans.

Après un recul médiane de 42 mois, en intention de traiter, la survie sans événement à 3 ans était de 86,1 % dans le bras Sintilimab contre 76,0 % (HR=0,59; IC95% 0,38-0,92; p=0,019). Les données de survie globale sont encore immature. Le Sintilimab semble profiter uniquement aux patients avec atteintes des structures lymphoïdes tertiaires. C'est donc la première étude démontrant un bénéfice d'un anti-PD1 dans les cancers du cavum localement avancé. De même, l'atteinte des structures lymphoïdes tertiaires émerge comme biomarqueur prédictif potentiel.

Le 3^{ème} essai dans le cancer du cavum porte sur le schéma de chimiothérapie optimal à administrer en adjuvant dans le cancer du cavum localement avancé après traitement par RCC.

Il s'agit d'une étude de phase III chinoise incluant 240 patients avec une tumeur du cavum T1-4N2-3 M0 randomisée pour recevoir une radiothérapie à 70 Gy, potentialisé de 3 cycles de cisplatine à 100 mg/m², suivie par 3 cycles d'un doublet à base de cisplatine 80 mg/m² J1 Gemcitabine 1 g/m² J1 J8 tous les 21 jours, ou d'un doublet cisplatine 80 mg/m² J1 et 5FU 4 g/m² en 96 heures tous les 28 jours.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression à 3 ans en intention de traiter.

Après un suivi médian de 40 mois la survie sans progression à 3 ans était de 83,9% (IC95% 75,9-89,4) dans le bras Gemcitabine contre 71,5% (62,5-78,7) pour le 5FU (HR=0,54; IC95% 0,32-0,93; p=0,023), avec réduction des récurrences locorégionales, ainsi que la récurrence à distance, sans impact sur la survie globale. Les toxicités hématologiques de grade ≥ 3 était plus fréquentes avec la Gemcitabine, et il y avait plus de diarrhées et de mucite avec le 5FU.

Le traitement optimal des cancers du cavum à haut risqué reste à définir. Pour encadrer une RCC, le choix entre une chimiothérapie d'induction incluant les taxanes ou une Chimiothérapie adjuvante par Capecitabine (prodrogue orale de 5FU) n'est pas encore tranché.

II. IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CE DE LA TÊTE ET DU COU EN STADE NON MÉTASTATIQUE

En dehors du cancer du cavum, le débat sur la place de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des cancers ORL reste sans fin. Le pronostic des cancers épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, HPV négatifs, semblent avoir un mauvais pronostic, et se heurte à la forte toxicité de la RCC standard (avec 3 cycles de cisplatine forte dose). Devant l'efficacité des anti-PD1 dans le traitement de la maladie récidivante, le Nivolumab a été évalué en association à une chimiothérapie d'induction en modulant ensuite la RCC selon la réponse dans cette population à haut risque.

L'essai DEPEND est une phase II, incluant 36 patients avec un cancer ORL de stade localement avancé, HPV négatif, pour recevoir 3 cycles de Nivolumab – Paclitaxel - Carboplatine (AUC5). Les patients avec une réponse $\geq 50\%$ en RECIST recevaient une RCC « adaptée » à 66 Gy en évitant d'irradier les volumes ganglionnaires. À contrario, les patients recevaient une RCC standard à 70-75 Gy.

L'objectif principal était le taux de patients avec une réponse $\geq 50\%$. Il était atteint avec un taux de réponse $\geq 50\%$ chez 54% (IC95% 37-72%) des patients. Le taux de réponse selon RECIST était de 89%.

La bonne réponse à l'induction suivie d'une RCC (adaptée) était associée à un pronostic favorable, et l'expression du PDL1 était corrélée à une bonne réponse à l'immuno-chimiothérapie.

Un autre essai dans la prise en charge des stades non métastatiques concerne le CE du larynx. L'hypothèse de l'essai présenté par R. Ferrarotto et al, est que le pembrolizumab associé au Cisplatine et au Docetaxel pourrait guérir une partie des cancers du larynx en préservant la fonction.

Vingt-quatre patients avec un cancer du larynx stade II-III ont reçu 2 cycles de chimiothérapie associant Pembrolizumab - Cisplatine (ou Carboplatine AUC6) - Docetaxel. (Protocole PCD). En absence de progression, les patients recevaient 2 cycles supplémentaires et avaient une biopsie laryngée. En cas de réponse complète pathologique, ils recevaient 4 doses de pembrolizumab en consolidation. Les autres étaient opérés ou irradiés. Les co-critères principaux étaient le taux de contrôle de la maladie après 2 cycles et le taux de réponse complète histologique (pCR) après 4.

Le taux de contrôle de la maladie était de 100% et 74% avaient une réponse, dont 52% complète. Le taux de pCR était de 77,3%. Après un suivi médian de 17,2 mois, plus d'un tiers des patients en pCR ont présenté une récurrence, traité par traitement local de rattrapage, mais 5 pCR ont duré plus d'un an et 2 perdus de vue n'ont pas récidivé dans les 2 ans.

S'en passer d'un traitement loco-régional dans le cancer du larynx s'avère bénéfique en qualité de vie. Il serait pertinent de définir des biomarqueurs qui permettraient d'isoler les patients qui resteront en réponse complète prolongée.

III. OPTIMISATION DE LA RÉPONSE À LA RADIOTHÉRAPIE

L'hypoxie tumorale est un facteur pronostique défavorable dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Le Nimrazole est un modificateur de l'hypoxie, il induit la formation de radicaux libres et est capable de sensibiliser les cellules hypoxiques aux effets cytotoxiques des rayonnements ionisants.

NIOMRAD est un essai phase III randomisé, incluant des patient candidat à une radiothérapie mais inéligible à une chimiothérapie à base de cisplatine ou de Cetuximab. Les patients ont été randomisés entre RT + Nimrazole Vs RT + Placebo. Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence loco-régionale (freedom from loco-regional progression, FFLRP), chez les patients atteints de tumeurs hypoxiques en utilisant une signature génétique de 26 gènes.

Il y a eu 36 récurrences locorégionales (25,9 %) dans le groupe hypoxique, où le nimorazole + RT n'ont pas amélioré la FFLRP (RR ajusté 0,72 ; IC à 95 % 0,36-1,44 ; p = 0,35) ou la survie globale (RR ajusté 0,96 ; 0,53 -1,72 ; p=0,88) par rapport au placebo + RT. De même, le nimorazole + RT n'a pas amélioré le FFLRP ou la SG dans l'ensemble de la population.

IV. TRAITEMENT DES PATIENTS FRAGILES EN SITUATION MÉTASTATIQUE

Dans la situation métastatique, le Pembrolizumab en monothérapie ou associé à la chimiothérapie est devenu un standard thérapeutique dans la prise en charge des carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Cependant, le degré de toxicité de cette combinaison la rend difficile à administrer chez les patients fragiles.

L'essai FRAIL-IMMUNE, est une phase II qui a comme objectif de tester la combinaison Durvalumab-Carboplatine- Paclitaxel hebdomadaire, chez des patients non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. Le critère de jugement principal est la Survie Globale (SG) à 12 mois.

Les tumeurs primitives étaient principalement localisées dans l'oropharynx (37,5 %) et le larynx (28,1 %) avec 37,3 % des patients ayant une expression PD-L1 CPS ≥ 20 .

Avec un suivi médian de 27,1 mois, la SG médiane était de 18,0 mois (IC à 95 % [11,9-NR]) et le taux de SG à 24 mois était de 45 % [32 % - 57 %].

Cette association de Durvalumab avec Carboplatine/Paclitaxel hebdomadaire a été associée à un profil de toxicité favorable.

Références

Induction chemotherapy plus radiotherapy alone versus cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: An open-label, non-inferiority, randomized phase 3 trial.
MY. Chen et al.

PD-1 blockade with sintilimab plus induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (IC-CCRT) versus IC-CCRT in locoregionally-advanced nasopharyngeal carcinoma (LANPC): A multicenter, phase 3, randomized controlled trial (CONTINUUM).
J. Ma et al.

Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant cisplatin-gemcitabine versus cisplatin-5-fluorouracil chemotherapy for N2-3 nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial.
LQ. Tang et al.

Neoadjuvant nivolumab, paclitaxel, and carboplatin followed by response-stratified chemoradiation in locoregionally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): The DEPEND trial.
Rosenberg et al.

Neoadjuvant pembrolizumab, paclitaxel, and carboplatin followed by response-stratified Immuno-chemotherapy as single treatment modality for larynx preservation (ICoLP): Co-primary endpoints and safety results.
R. Ferrarotto et al.

Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) not eligible for cisplatin-based therapies.
J.Fayette et al.

Randomised phase III trial of the hypoxia modifier nimorazole added to radiotherapy with benefit assessed in hypoxic head and neck cancers determined using a gene signature (NIMRAD)
D.Thomson et al



CANCERS

URO-GÉNITAUX



PR. MOHAMED
FETOHI



PR. GHIZLANE
RAISS



PR. ISMAÏL
ESSADI



DR. SALMA
BENHMIDA



DR. HOUDA
MOUZOUNT

CANCERS URO-GÉNITAUX

CANCER DE LA PROSTATE

Le congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023, qui s'est tenue à Chicago, IL, du 2 au 6 juin, a accueilli une session de résumés oraux sur les cancers de la prostate. D'importantes nouveautés et mises à jour sur le cancer de la Prostate ont été présentées notamment les résultats de l'essai TALAPRO-2 et PEACE-1 (NCT01957436), ainsi que des mises à jour sur les inhibiteurs de PARP avec des radioligands dans le cancer de la prostate.

TALAPRO-2 : Étude de phase 3 du Talazoparib + Enzalutamide versus placebo + ENZA en traitement de première ligne pour les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) présentant des altérations des gènes de la réparation par recombinaison homologue (HRR)

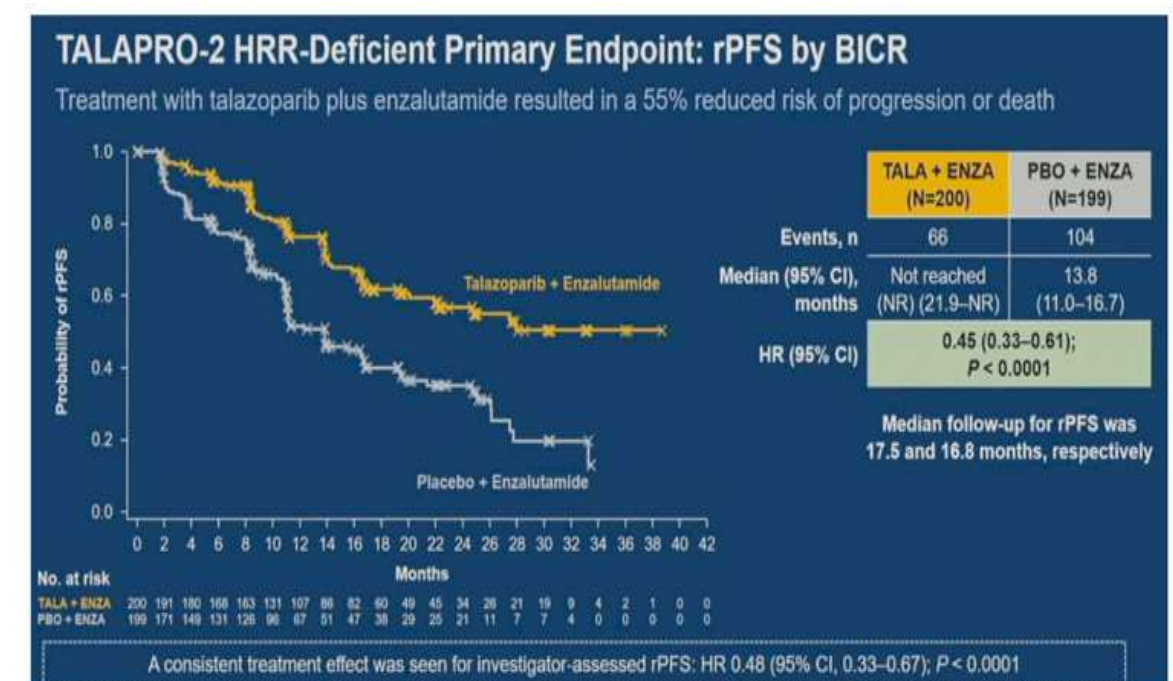
Le Professeur Karim Fizazi a présenté les résultats actualisés de TALAPRO-2, publiés simultanément dans The Lancet le même jour, qui est un essai clinique randomisé de phase 3 évaluant le Talazoparib + enzalutamide par rapport au placebo + enzalutamide comme traitement de première ligne pour les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant au castrat (mCRPC) présentant des altérations du gène de la réparation de la recombinaison homologue (HRR).

Dans l'étude TALAPRO-1, le talazoparib en monothérapie (1 mg/jour) a montré une activité antitumorale durable et une toxicité gérable chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration lourdement prétraité et présentant des altérations du gène HRR2. Il a été suggéré que les inhibiteurs de PARP, tels que le talazoparib, pourraient avoir un mécanisme d'action synergique avec les inhibiteurs de la signalisation du récepteur des androgènes (ARSI).

TALAPRO-2 est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a évalué l'association du talazoparib et de l'enzalutamide dans le cadre d'un traitement de première ligne pour les patients atteints de mCRPC. Les patients ont été randomisés 1:1 entre le talazoparib 0,5 mg une fois par jour (dose réduite par rapport à la dose standard de 1,0 mg) et l'enzalutamide 160 mg une fois par jour, et le placebo

+ enzalutamide. L'utilisation préalable de docétaxel et d'abiratéronne dans le cadre d'un mHSPC, mais pas dans le cadre d'un mCRPC, était autorisée. L'utilisation antérieure d'un inhibiteur du récepteur des androgènes n'était pas autorisée. Comme pour PROpel, il s'agissait d'une cohorte non sélectionnée par des biomarqueurs, composée de «tous les participants», bien que la randomisation ait été stratifiée en fonction du statut de l'altération du gène HRR (déficient ou non déficient ou inconnu). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiographique (rPFS), évaluée par un examen central indépendant en aveugle (BICR). La survie sans progression (OS) était un critère d'évaluation secondaire

TALAPRO-2 a initialement recruté une cohorte de 805 patients (Cohorte 1). Les patients de cette cohorte ont été randomisés entre talazoparib + enzalutamide et placebo + enzalutamide. L'analyse de cette cohorte a montré des améliorations statistiquement significatives de la rPFS par BICR avec l'association talazoparib + enzalutamide (HR : 0,63, 95% CI : 0,51 - 0,78, p<0,001). Ensuite, 230 autres patients présentant des mutations HRR connues ont été recrutés et, avec les 169 patients mutés HRR de la Cohorte 1, ont formé la Cohorte 2 (n=399). Ces 399 patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 entre les deux groupes de traitement.



Dans ce rapport, le Dr Fizazi a présenté l'analyse de la Cohorte 2. Les caractéristiques de base des patients étaient bien équilibrées entre les deux groupes de cette cohorte. 8 % des patients avaient déjà reçu de l'abiratéron et environ 30 % du docétaxel. La source de tissu pour déterminer le statut mutationnel HRR comprenait le tissu tumoral pour plus de 98% des patients.

Dans cette cohorte mutée HRR, les mutations BRCA2 étaient les plus fréquentes, représentant environ 34% du total des mutations, suivies par ATM (20-24%) et CDK12 (18-20%).

Après un suivi médian de 16,8 à 17,5 mois, l'association talazoparib + enzalutamide a été associée à des améliorations significatives de la survie sans progression (rPFS), la médiane de la survie sans progression n'ayant pas été atteinte dans le groupe intervention contre 13,8 mois dans le groupe placebo/enzalutamide (HR : 0,45, 95% CI : 0,33 - 0,81, $p < 0,0001$). Les données sur la survie globale restent immatures (24 % de maturité globale). Il semble y avoir un signal précoce de bénéfices en termes de survie globale dans cette cohorte de patients mutés HRR (HR : 0,69, 95% CI, 0,46 - 1,03, $p = 0,068$).

D'autres critères d'évaluation secondaires tels que le délai de progression du PSA (HR : 0,41, 95% CI : 0,30 - 0,57, $p < 0,001$), le délai de chimiothérapie cytotoxique (HR : 0,46, 95% CI : 0,31 - 0,70, $p = 0,0001$), et le délai de la seconde survie sans progression (HR : 0,57, 95% CI : 0,39 - 0,85, $p = 0,0045$) ont favorisé l'association enzalutamide + talazoparib. Un taux de réponse objective de 67,1 % a été observé avec l'association talazoparib + enzalutamide contre 40 % dans le bras placebo/enzalutamide.

L'état de santé global rapporté par les patients dans cette cohorte a favorisé le bras intervention, le talazoparib + enzalutamide prolongeant de manière significative le délai avant une détérioration cliniquement significative de l'état de santé global/de la qualité de vie.

En ce qui concerne les effets indésirables apparus sous traitement (TEAE), des TEAE de grade 3 ou pire ont été observés chez 66 % et 37 % des patients, respectivement. Les interruptions de dose (67 % contre 20 %) et les réductions de dose (56 % contre 6 %) ont été plus fréquentes dans le groupe talazoparib + enzalutamide. Une anémie de grade 3 ou pire liée au traitement a été observée chez 39 % et 16 % des patients dans les groupes d'intervention et de contrôle, respectivement.

Le Dr Fizazi a conclu que dans cette vaste étude randomisée impliquant des patients

atteints de mCRPC présentant des altérations du gène HRR, l'association talazoparib plus enzalutamide a entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement significative de la rPFS par BICR, par rapport à l'association placebo plus enzalutamide. Le talazoparib en association avec l'enzalutamide, s'il est approuvé, pourrait devenir une option thérapeutique de première ligne pour les patients atteints de mCRPC et d'altérations du gène HRR.

PEACE-1 : bénéfice supplémentaire de la radiothérapie dans le cancer de la prostate

Le Dr Alberto Bossi a présenté les résultats récents de l'essai de phase III PEACE-1 évaluant l'irradiation de la prostate chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate de novo, de faible volume, métastatique et sensible à la castration (mCSPC).

L'essai PEACE-1 avait inclut des patients atteints d'un CPMHS de novo qui pouvaient avoir reçu jusqu'à 3 mois d'ADT avant la randomisation. Les patients ont été stratifiés en fonction du site métastatique, de l'état de performance, du type de traitement abaissant la testostérone et de l'utilisation du docétaxel. Au total, 1173 hommes ont été randomisés 1:1:1:1 comme indiqué ci-dessous. Les traitements standardisés comprenaient une ADT continue ou une orchidectomie bilatérale, avec ou sans docétaxel à 75 mg/m² toutes les trois semaines pendant six cycles, plus le G-CSF recommandé. Le traitement à l'abiratéron consistait en 1000 mg/jour avec 5 mg de prednisone deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou intolérance et était administré en même temps que le docétaxel pour les patients ayant subi une chimiothérapie. La radiothérapie de la prostate a été administrée en 37 fractions pour une dose cumulée de 74 Gy après que les patients aient terminé le docétaxel, s'ils recevaient une chimiothérapie.

Les deux critères d'évaluation principaux de l'étude étaient la survie sans progression radiographique (rPFS) et la survie globale. L'essai a utilisé un plan factoriel 2 x 2 visant à répondre à deux questions, le rôle de l'abiratéron et le rôle de la radiothérapie en plus de la norme de soins (SOC). Cet essai a déjà démontré que l'ajout de l'abiratéron au SOC (c'est-à-dire abiratéron + ADT +/- docétaxel +/- radiothérapie) était associé à une amélioration de la rPFS (HR : 0,54, 95% CI : 0,41-0,71, $p < 0,0001$) et de la OS (HR : 0,82, 95% CI : 0,69 - 0,98, $p = 0,03$).¹

Dans ce rapport, le Dr Bossi a présenté les résultats de l'analyse de l'efficacité et de la sécurité de la radiothérapie de la prostate pour les patients atteints de mCSPC de novo et de faible volume. Les critères d'évaluation co-primaires de cette analyse étaient la SG et la

SSPr, évaluées selon les critères du Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) et avec une imagerie réalisée au moins tous les 6 mois suite à une augmentation du PSA.

Il n'y a pas eu de différences significatives dans les caractéristiques de base entre les deux groupes de traitement XRT + SOC +/- abiratéronne et SOC +/- abiratéronne.

Le Dr Bossi a d'abord présenté les résultats de la rPFS dans la population à faible volume, stratifiée par le bras de traitement. L'ajout d'une radiothérapie prostatique à l'association SOC + abiratéronne a été associé à des bénéfices significatifs en termes de rPFS (médiane de 7,5 ans contre 4,4 ans, $p=0,02$). Inversement, l'ajout d'une radiothérapie au SOC seul n'a pas été associé à des bénéfices en termes de rPFS (médiane 2,6 contre 3,0 ans ; HR : 1,11, 95% CI : 0,67 - 1,84, $p=0,61$).

L'ajout d'une radiothérapie de la prostate au SOC seul ou au SOC + abiratéronne n'a pas été associé à une amélioration de la SG. Dans les bras SOC + abiratéronne, l'ajout d'une radiothérapie prostatique a été associé à des bénéfices modestes et non significatifs en termes de SG (HR : 0,77, 95% CI : 0,51 - 1,16, $p=0,21$). De même, l'ajout d'une radiothérapie prostatique au SOC seul n'a pas amélioré la SG (HR : 1,18, 95% CI : 0,81 - 1,71, $p=0,39$).

Il est intéressant de noter que l'ajout d'une radiothérapie prostatique au SOC +/- abiratéronne dans la cohorte à faible volume a été associé à des améliorations significatives du délai de survenue d'événements génito-urinaires graves ($p=0,0006$). Ce bénéfice global était constant, que les patients aient reçu une radiothérapie de la prostate en plus du SOC + abiratéronne ($p=0,003$) ou du SOC seul ($p=0,048$). Un bénéfice similaire a été observé dans la cohorte globale ($p=0,001$).

Un schéma similaire a été observé pour la survie sans résistance à la castration, où l'ajout d'une radiothérapie de la prostate au SOC + abiratéronne ou au SOC seul a été associé à des améliorations significatives dans les cohortes à faible volume (médiane : 3,4 contre 2,5 ans ; HR : 0,74, 95% CI : 0,60 - 0,92, $p=0,007$) et dans la cohorte globale (médiane : 2,5 contre 1,9 ans ; HR : 0,79, 95% CI : 0,69 - 0,90, $p=0,007$).

Un profil de toxicité similaire a été observé chez les patients recevant une radiothérapie par rapport à ceux n'en recevant pas. Le Dr Bossi a conclu que la combinaison de la radiothérapie de la prostate avec un traitement systémique intensifié (abiratéronne +/- docétaxel) était associée à une amélioration de la rPFS et des survies sans CRPC chez les hommes atteints de mCSPC de novo de faible volume. À ce jour, il ne semble pas que la radiothérapie de la prostate améliore la SG chez ces hommes, bien que la toxicité ajoutée soit minime. Il est intéressant de noter que l'ajout d'une radiothérapie prostatique dans ce contexte est

associé à une amélioration des taux d'événements GU graves, indépendamment de la charge métastatique.

LE CANCER DU REIN

Rechallenger l'immunothérapie en deuxième ligne pour le carcinome à cellules rénales avancé ? A ne pas envisager !...Au moins pour le moment !

CONTACT-03 est une étude multicentrique, randomisée et ouverte portant sur 522 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou à cellules non claires inopérable, localement avancé ou métastatique, avec ou sans composante sarcomatoïde, qui ont présenté une progression tumorale radiographique pendant ou après un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire dans le cadre métastatique. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir de l'atezolizumab par voie intraveineuse (1 200 mg toutes les 3 semaines) plus du cabozantinib par voie orale (60 mg par jour) ou le cabozantinib seul. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression ou toxicité intolérable. La médiane de survie sans progression (SSP) n'était pas significativement différente entre le bras atezolizumab plus cabozantinib et le bras cabozantinib seul (10,6 vs 10,8 mois ; HR stratifié 1,03 ; $P = .784$). Par conséquent, l'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. Les taux de SSP à 12 mois étaient de 44 % et 48 % dans les 2 bras, respectivement. Une analyse intermédiaire de la survie globale (SG) médiane, un critère d'évaluation co-primaire, n'a également montré aucune différence entre les bras, les taux de SG à 12 mois étaient de 79 % et 76 % dans les bras d'association et de monothérapie, respectivement. La toxicité était plus importante dans le bras combiné par rapport à la monothérapie. Bien que CONTACT-03 n'ait pas atteint son critère d'évaluation principal, c'est une étude néanmoins informative dans la mesure où la remise en question de l'inhibition du point de contrôle immunitaire est une pratique émergente après la progression initiale. Ces résultats négatifs seraient dus à l'anti-PDL1 Atézolizumab ? On attend les résultats de l'essai de phase III TiNivo-2 qui évalue l'association du tivozanib avec le nivolumab après échec d'une ou de deux lignes de traitement avec inhibiteur de point de contrôle immunitaire. Les résultats de CONTACT-03, présentés en session orale, ont été publiés simultanément dans The Lancet.

Étude CLEAR : le Lenvatinib de première intention associé au Pembrolizumab conserve son avantage par rapport au sunitinib dans le RCC avancé lors du suivi à long terme

Dans l'essai de phase 3 CLEAR, l'association Lenvatinib+ Pembrolizumab (L+P) a montré

des avantages cliniquement et statistiquement significatifs en terme de survie sans progression SSP (critère d'évaluation principal) et de réponse objective ORR par rapport au sunitinib seul dans le carcinome à cellules rénales RCC en première ligne(1L).

Cette année, sont rapportés les résultats du suivi sur 4 ans de l'analyse finale de la SG prédéfinie de CLEAR .Les facteurs de stratification étaient la région géographique et le groupe de risque pronostique MSKCC.

Après un suivi médian de 49 mois, le bénéfice en survie globale avec L+P vs S a été maintenu (HR (95%CI) à 0,79(0,63- 0,99). La SSP a été meilleure chez les patients ayant reçu L+P par rapport à ceux ayant reçu S dans tous les groupes de risque MSKCC .L'analyse de la SG ajustée après thérapies ultérieures est en faveur de l'association chez la population globale avec un HR ajusté de 0,55.L'étude de sous-groupe montre que les patients à risque faible tirent moins de bénéfice en survie globale que ceux à risque intermédiaire.

L+P continue de démontrer un bénéfice cliniquement significatif par rapport à S dans la SG, la SSP et l'ORR dans le traitement 1 L des patients atteints de RCC à 4 ans de suivi, confirmant ainsi la robustesse des données d'analyse primaires de CLEAR. La double thérapie IO sous la forme de nivolumab plus ipilimumab semble produire des réponses plus durables que la thérapie IO-TKI, toutefois les comparaisons entre essais sont semées d'embûches. Bien qu'ils ne modifient pas la pratique, les résultats mis à jour de CLEAR réaffirment la pratique actuelle.

LE CANCER DE LA VESSIE

2ème ligne et au-delà : Vers un traitement à la carte ? l'Erdafitinib consolide sa place !

L'Erdafitinib est actuellement le seul inhibiteur du FGFR approuvé par la Food and Drug Administration pour les patients atteints de carcinome urothélial avec certaines aberrations du FGFR .L'approbation accélérée de l'Erdafitinib était basée sur les résultats d'un essai de phase 2 à un seul bras chez des patients atteints d'un cancer urothélial non résécable ou métastatique (mUC) avec altérations du FGFR2/3 , qui a montré une réponse complète ou partielle chez 40 % des patients.

L'essai randomisé de phase 3 THOR a étudié l'efficacité de l'erdafitinib par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur (docétaxel ou vinflunine) chez des patients atteints d'un mUC avancé avec des aberrations FGFR2/3 dont la maladie n'avait pas répondu à 1 ou 2 lignes de traitement antérieures .Les résultats des critères d'évaluation

primaires et secondaires de l'essai ont indiqué que la SG médiane, la SSP et l'ORR étaient tous significativement améliorés avec l'Erdafitinib par rapport à la chimiothérapie avec une réduction du risque de décès de 36%.

Les implications cliniques sont que tous les patients atteints de cancer urothélial métastatique doivent être testés précocement pour les mutations du FGFR. On parle d'une population de 10 à 20% de tous les cancers urothéliaux. Les résultats chez ces patients justifient d'ailleurs la recherche de combinaison synergiques permettant l'utilisation de l'Erdafitinib avec de meilleurs résultats en terme de taux et de durée de réponse. C'est le cas de l'étude Norse.

En première ligne métastatique, le paysage thérapeutique s'enrichit ! 3 études dont deux positives !

Le standard de traitement de première ligne est une chimiothérapie contenant du platine puis un traitement d'entretien par l'Avélumab chez les patients répondeurs, conduisant à une survie médiane de 21 mois, soulignant la nécessité de nouveaux traitements plus efficaces.

IMvigor130 est une étude randomisée de phase III évaluant en première ligne 1L Atezolizumab (atezo) + sel de platine +gemcitabine (slp/gem) (bras A) par rapport l'atezo en monothérapie (bras B) et placebo + slp/gem (bras C) chez des patients atteints de mUC . L'analyse finale a montré que l'amélioration de la SG dans le bras A par rapport au bras C de la population en intention de traiter (ITT) n'a pas atteint la significativité statistique .

Pour les patients sans progression de la maladie au cours d'une chimiothérapie à base de sel de platine, l'immunothérapie d'entretien est une nouvelle option de traitement du carcinome urothélial métastatique.

Lors de la session orale d'abstracts, les auteurs ont rapporté une mise à jour des données de survie globale de l'analyse post hoc chez les patients répondeurs après l'«induction» atezo/placebo + chimiothérapie(18 semaines) sur la base de l'analyse finale de la SG. Pour les bras A et C, le type de chimiothérapie reçue (gem + cisplatine [cis] ou carboplatine [carbo]) était un facteur de stratification de la randomisation. Les patients sans maladie évolutive ont été autorisés à continuer l'atezo ou le placebo après 4 à 6 cycles de chimiothérapie. Le bras atezo faisait mieux que le bras placebo mais sans que ce soit significatif sur le plan statistique : HR à 0,84 (0,63,1.10).

Le bénéfice en SG du bras A par rapport au bras C apparaît plus important pour les

patients traités avec cis qu'avec carbo. Dans le sous-groupe cis, les taux de SG à 36 mois étaient de 47 % (bras A) et de 34 % (bras C) pour les patients ayant atteint au moins la stabilité pendant l'induction. Dans cette analyse post hoc, la réponse initiale au traitement d'induction par chimio atezo ne semblait pas avoir d'impact sur les résultats de la SG. Pas de changement de pratique dans ce sens.

Le traitement de première ligne (1L) pour les patients inéligibles au cisplatine (cis) comprend une chimiothérapie alternative ou une monothérapie anti-PD-(L) 1 pour les tumeurs PD-L1 positives. Les tumeurs avec altération du FGFR sont associées à un infiltrat de cellules immunitaires plus faible et un bénéfice inférieur de la monothérapie anti-PD-(L) 1.

L'étude NORSE est un essai de phase II qui a randomisé, chez 87 patients atteints de mUC avec mutation ou altération du FGFR2/3 non préalablement prétraités et cis-inéligible, selon un rapport 1:1 pour recevoir 8 mg d'Erdaftinb (ERDA) une fois par jour (avec augmentation pharmaco dynamiquement guidée (UpT) à 9 mg) ou ERDA 8 mg (sans UpT) + Cétrélimab (CET) 240 mg toutes les 2 semaines aux cycles 1 à 4 et 480 mg toutes les 4 semaines par la suite.

Les principaux critères d'évaluation étaient le taux de réponse global (ORR) évalué par l'investigateur selon RECIST 1.1 et la tolérance. Les critères secondaires comprenaient la durée de réponse, le temps de réponse, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). Il n'y avait pas de comparaison statistique pré-planifiée entre les bras de traitement.

L'ORR pour ERDA+CET était de 54,5 % avec 6 réponses complètes (RC) (13,6 %) et une SG de 68 % sur 12 mois. L'ORR pour l'ERDA était de 44,2 % avec 1 RC et une SG de 56 % sur 12 mois. Les effets indésirables les plus fréquents apparus sous traitement (tous grades confondus) étaient l'hyperphosphatémie (68,9 contre 83,7 %), la stomatite (59,1 contre 72,1 %) et la diarrhée (45,5 contre 48,8 %) pour l'ERDA+CET et l'ERDA respectivement.

L'association ERDA+CET a démontré une activité cliniquement significative et a été bien tolérée. Ces résultats, chez les patients cis-inéligibles 1L, confirment l'activité décrite précédemment de la monothérapie ERDA dans le mUC avec altération du FGFR2 /3. Le profil d'innocuité était conforme au profil connu pour l'ERDA et le CET sans toxicité additive pour l'association. Cette association prometteuse sera mise à l'épreuve en situation néoadjuvante : l'essai NEOWIN est en développement !

L'enfortumab vedotin (EV) et le pembrolizumab (P) présentent tous deux des avantages

en termes de survie en tant que monothérapies pour les patients atteints de mUC précédemment traités. L'association EV+P a précédemment montré un profil d'innocuité gérable et une activité antitumorale prometteuse dans l'étude EV-103 Escalade de Dose / Cohort A (DE/A) et Cohort K.

Cette année à l'ASCO, ont été présentés l'innocuité mise à jour, l'efficacité selon RECIST v1.1, les données de survie et les thérapies ultérieures pour DE/A après près de 4 ans de suivi. Dans le DE/A de cette étude de phase 1b/2 en cours, les patients atteints de mUC en première ligne et inéligibles au cisplatine ont reçu des cycles de 3 semaines d'EV 1,25 mg/kg (jours 1, 8) en association avec P (jour 1).

Après un suivi médian de 47 mois, la survie globale médiane des 45 patients à l'étude était de 26,1 mois, avec un taux de SG à 12 mois de 83,4 %. Les événements indésirables liés au traitement les plus courants et présentant un intérêt particulier pour EV étaient les réactions cutanées (66,7 %), la neuropathie périphérique (62,2 %) et les troubles oculaires (40,0 %). Les événements indésirables les plus courants apparus sous traitement et présentant un intérêt particulier pour P étaient des réactions cutanées graves (24,4 %), une pneumonie (8,9 %), une colite (6,7 %) et une hypothyroïdie (6,7 %).

EV+P, continue de démontrer des tendances de survie prometteuses avec des réponses rapides et durables chez les patients inéligibles au cisplatine en première ligne du carcinome urothélial métastatique. Cette association a intégré d'ores et déjà le paysage thérapeutique après son autorisation par la FDA cette année dans cette indication.

En situation néoadjuvante, le protocole MVAC en dose dense la remporte définitivement sur le doublet Gemcitabine-Cisplatine !

La chimiothérapie périopératoire optimale pour les patients atteints d'un cancer de la vessie invasif sur le plan musculaire était ouverte à la discussion. L'essai multicentrique de phase III VESPER qui a commencé il y a 10 ans a randomisé chez 500 patients soit 4 cycles de gemcitabine-cisplatine (GC) toutes les 3 semaines soit 6 cycles d'une association de méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine haute dose (dd-MVAC) toutes les 2 semaines avant chirurgie (groupe néoadjuvant 88%) ou après chirurgie (groupe adjuvant 12%). Les résultats de PFS, objectif principal de l'étude, ont été déjà présentés et ont été statistiquement en faveur du dd-MVAC en situation néoadjuvante. L'analyse finale de l'essai de phase III VESPER avec les données de survie globale (SG) après 5 ans de suivi à partir de la randomisation ont été présentées en session orale de l'ASCO.

La SG à 5 ans a été améliorée dans le bras dd-MVAC (64 % contre 56 %, HR = 0,77 (IC à 95 %, 0,58-1,03), $p = 0,078$), tout comme la survie spécifique à la maladie 72% vs 59 %, HR = 0,63 (IC à 95 %, 0,46-0,86), $p = 0,004$). Dans le groupe néoadjuvant, la SG était significativement supérieure dans le bras dd-MVAC (taux à 5 ans : 66 % contre 57 %, HR = 0,71 (IC à 95 %, 0,52-0,97), $p = 0,032$). Dans le groupe adjuvant, les résultats n'étaient pas concluants en raison de la taille limitée de l'échantillon ($n = 56$).

En conclusion, le dose-dense MVAC a fourni une meilleure survie globale à 5 ans et a amélioré de manière significative la survie spécifique à la maladie par rapport au GC dans le cadre périopératoire du carcinome urothélial infiltrant le muscle.

Références

D'après Toni K. Choueiri et al. Abstract LBA4500

Sumanta Kumar et al. Lancet. 2023 Jun 2;S0140-6736(23)00922-4

D'après Thomas E. Hutson et al. Abstract 4502

D'après Yohann Loriot et al. Abstract LBA4619

D'après Enrique Grande et al. Abstract 4503

D'après Arlene O. Siefker-Radtke et al. Abstract 4504

D'après Shilpa Gupta et al. Abstract 4505

D'après Christian Pfister et al. Abstract LBA4507

ARTICLES ORIGINAUX MISE AU POINT CASE REPORT

LE COACH, NOUVEL ALLIÉ DU PROFESSIONNEL DE SANTÉ AU SERVICE D'ONCOLOGIE

Par Ikhlass Ferrane, Expert Coach Analyste des comportements, EQ&WPMOT

Introduction par Dr Saber Boutayeb

L'oncologie médicale est une spécialité thérapeutique, dont la mission est la prise en charge curative et l'établissement de la stratégie médicale à adopter pour les malades cancéreux. Elle fait partie des disciplines ayant le plus bénéficié de progrès ; beaucoup de chemin a été parcouru entre la pratique du début du 20ème siècle, marquée par des possibilités thérapeutiques extrêmement réduites et des résultats très limités et celle de 2022 basée sur un arsenal très technologique ayant permis d'énormes avancées dans un nombre substantiel de pathologies.

Ainsi actuellement, la maladie est prise en charge de façon optimale à travers de nouvelles techniques et des soins très développés grâce aux progrès technologiques de la science médicale.

Néanmoins, l'état psychologique et émotionnel du malade et de son environnement demeurent délaissés par le système de santé marocain ; triste réalité dans laquelle baigne le soigné, sa famille et le soignant.

Il va sans dire que la charge mentale liée au cancer reste élevée aussi bien chez les soignants que chez les soignés. Le poids à supporter est d'autant plus grand que le cancer est une maladie chronique qui impose un parcours diagnostic et thérapeutique s'étalant souvent sur plusieurs années aussi bien dans les situations curatives que palliatives.

Le patient subit dès l'annonce de la maladie un choc émotionnel qu'il doit rapidement surpasser afin de faire face aux exigences du programme de soins (Financières, administratives, logistiques), à l'impact physique de la maladie et des traitements. Par ailleurs, même dans les cas favorables le patient et ses proches demeurent dans la hantise d'une évolution défavorable (rechute, complications...)

Les soignants de leurs parts, oncologues médicaux en tête, doivent répondre aux énormes

attentes légitimes en termes de soins, de soutien psychologique et d'accompagnement. Ainsi dans ce face à face avec la maladie, les uns et les autres ont besoin d'un support adapté à chacun. Ni les patients ni les soignants ne sont tous les mêmes, même les plus forts mentalement sont vulnérables. Ce constat impose une démarche active visant à faire bénéficier aussi bien les patients atteints de cancer que les soignants d'un accompagnement qui va bien au-delà d'un simple soutien psychologique et qui permet à tout à chacun d'être acteur de son propre bien être et de sa guérison.

A travers cet écrit, Mme Ikhlass Ferrane Coach de référence veillera à explorer le monde du coaching et à analyser les possibilités d'accompagnement et les pistes de développement chez les personnes en jeu. L'objectif final étant de soutenir le malade, sa famille et ses soignants en les éclairant sur les enjeux de l'accompagnement et les gains du recours au coach.

Cet article explore ainsi, tout le bénéfice que peuvent tirer les soignants et les soignés d'un accompagnement par un Coach professionnel.

A la découverte du coaching et de son histoire

Le terme « coaching » est multidéfinitions. Certains pointent la finalité même du travail de coach. D'autres mettent en avant la démarche et les outils pratiqués. Diverses associations regroupant des professionnels de coaching, ont mis en avant la définition de coaching à travers des ouvrages et des écrits retraçant les objectifs du métier, son essence et ses outils. Toutes tendent globalement, à considérer ce métier comme une relation d'aide dans laquelle le coach accompagne une personne vivant des difficultés à les dépasser et à avancer vers une situation plus confortable ; objectif de la personne accompagnée.

De ce fait, le mot coaching fait référence à tout travail d'accompagnement servant à atteindre un objectif sur la base d'une problématique vécue et à travers l'usage d'outils et d'instruments, dont principalement la personne de coach.

Nous pouvons citer la définition de l'Association Européenne de Coaching – AEC, qui stipule que « Le coaching est l'accompagnement d'une personne ou d'un groupe de personnes dans la réalisation d'objectifs professionnels ou personnels ».

Au travers cette définition, nous percevons aspects fondamentaux du métier : la relation coach-coaché, le processus et les objectifs du métier, qui seront détaillés ultérieurement dans l'article.

Chaque discipline a une histoire ; et celle du coaching sera consacrée dans ce qui suit.

Le mot « coaching » est anglophone. Il fait référence à « l'acte de coacher », qui signifie entraîner.

En Français, le mot coach est issu étymologiquement du mot « coche » (provenant lui aussi du hongrois et tchèque).

Au XVI^e siècle, ce mot faisait référence à une grande voiture tirée par des chevaux qui transportait des voyageurs d'une position vers un autre endroit.

Et bien avant cela (dans l'Antiquité), le mot « cocher » signifiait le « guerrier ». Dans les années 80, le coaching a été très présent dans le monde des sportifs et a connu beaucoup de succès aux Etats-Unis d'Amérique.

S'en suit son intégration dans le monde du spectacle et de l'art où il cartonne également et fait rayonner plus d'un artiste.

Au vu de cette ascension et de ses effets très bénéfiques sur la performance et le rayonnement de la personne accompagnée, les entreprises l'intègrent aussi comme moyen de développer la performance de ses dirigeants, puis des collaborateurs et des équipes. Cette tendance a émergé ailleurs qu'aux Etats-Unis 10 ans plus tard, par le constat très marquant du besoin de l'être humain de se faire entourer de personnes capables de l'écouter et de le soutenir dans son évolution. Ainsi au fur et à mesure, le métier de coach remplissait différentes formes et correspondait à différents besoins, tout spécialement celui d'avoir un support sur ses projets. Par contre, l'évolution du champ d'intervention est très significative. Il passe du milieu sportif à celui des comédiens et artistes et s'active dans la performance de l'entreprise, l'excellence et le dépassement de soi chez ses ressources humaines et même dans le domaine de santé. Ce qui vient renforcer l'intérêt du métier et de l'accompagnement.

Après avoir exposé l'historique du métier, nous mettrons le focus sur ses champs d'intervention.

Rappelons que le coaching loin d'être simplement un métier d'accompagnement ou d'aide ; il est aussi une posture, une mentalité. Il vient en réponse à diverses transformations que connaît notre société et de nouvelles contraintes de plus en plus pesantes sur nos vies.

De ce fait, il est d'actualité en entreprise et dans le monde des affaires, dans le milieu sportif, là où il a démarré initialement, chez les artistes et comédiens. Et il est aussi utilisé par toute personne souhaitant dépasser des problématiques personnelles et renouer avec son plein potentiel.

Cette présence aujourd'hui fait du métier de coach un métier très convoité et surtout un

métier qui touche aussi à la santé. A titre d'exemple, Le centre de coaching I PROGRESS, accompagne aujourd'hui diverses spécialités médicales dans le rétablissement du malade ou l'amélioration de sa qualité de vie. Il opère dans l'accompagnement du programme dédié aux maladies du diabète et du surpoids établi par le Centre Référence. Tous deux (Centre Référence et I PROGRESS) mettent en avant l'accompagnement des personnes en souffrance eu-égard de leur maladie et les soutiennent dans leur épanouissement en se fixant de nouveaux objectifs dans la vie et en activant la consécration d'une meilleure qualité de vie.

Le coaching fonctionne selon un processus bien défini. Il repose sur 3 leviers : protection, permission et puissance/pouvoir. Permettant ainsi au client de faire face aux obstacles à son développement en étant plus sécurisé, en usant de nouvelles ressources et compétences et en améliorant ses performances.

Clairement, le processus de coaching permet au client d'approfondir ses connaissances et d'améliorer ses performances. Il est pratiqué soit à travers la formule d'entretiens individuels ou collectifs, dans un cadre spécifique ou dans un bureau, selon le besoin et les activités prévues. Le coaching peut être allié à un accompagnement thérapeutique au besoin du client.

Notre vision du processus et du métier de coach est basée sur la construction d'une relation coach-coaché imprégnée de confiance, de partenariat actif et dynamique favorisant la co-construction et l'autonomisation du client. Et cela se concrétise à travers la personne de coach mais aussi l'alliance construite entre le coach et le coaché, les axes de traitement de la problématique, la motivation bâtie et les ressources ressorties en apprentissage et entraînement.

Le coaching est ainsi une démarche comportementale qui a pour objectif de mettre en avant les moyens à utiliser pour solutionner une problématique et réaliser un objectif donné.

A travers les paragraphes antérieurs, nous avons pu ressortir l'objectif ultime du coaching qui est d'accompagner une personne dans sa problématique pour avancer vers un objectif clair et clarifié.

Nous pourrions les décortiquer de façon plus détaillée dans les paragraphes prochains l'apport qu'il peut avoir au service du malade cancéreux et de son environnement familial et hospitalier.

LA MALADIE AU CŒUR DE LA VIE DU MALADE ET DU PROFESSIONNEL DE

SANTÉ EN ONCOLOGIE (MALADIE ET SON IMPACT) :

Dans cette partie, notre objectif est d'éclairer les lecteurs sur la maladie et son impact aussi bien sur la personne atteinte que sur le professionnel de santé en accompagnement. Beaucoup d'articles ont pris en charge de dévoiler l'ensemble des aspects associés à la maladie sur le malade. Peu de ces recherches, se sont penchées sur les effets sur le professionnel de santé dans les services d'oncologie ou encore sur les familles des personnes atteintes de la maladie.

Nous projetons également de ressortir l'intérêt de l'accompagnement du coach pour soutenir les objectifs de chacune des parties en jeu.

Le trio : Malade, sa famille et la maladie : entre perception, besoins et effets

Chaque situation que nous vivons, est assujettie à une lecture à travers notre système de perception de nous-mêmes et de notre environnement. Ceci peut toucher à notre journée, comme elle peut atteindre nos relations, nos interactions, nos objectifs voire même envelopper notre être entier.

La maladie en fait partie également. Depuis une belle éternité, l'homme vit la maladie selon deux voies principales :

Une première version de rejet de la maladie, qu'est celle de la punition et de la dégradation de ses pouvoirs ;

Et une seconde de la réconciliation avec soi. C'est celle de la manière de faire une pause pour réfléchir à soi, à sa vie, ses priorités, de renouer avec son être et reclasser ses nouvelles priorités.

Le constat fait à travers l'ensemble de nos activités d'accompagnement est que majoritairement la perception négative de la maladie est plus présente aussi bien chez les malades, leurs familles et même les professionnels de santé.

Cette perception est remplie de croyances, d'émotions, de ressentis... Elle touche à notre image de nous-mêmes, à notre position de vie, à nos valeurs, à nos comportements et à nos relations. Elle va même conditionner notre vie et son fonctionnement.

A travers ce qui suit, notre ambition est de décortiquer la perception de la maladie et

l'ensemble des facteurs inhérents.

Creuser dans la perception de la maladie, nous pousse à analyser les émotions associées. Et globalement, la perception négative de la maladie est porteuse d'émotions telles que la peur, la colère, la tristesse. Chaque émotion est vécue comme un trouble du corps et comme un tremblement de l'être. Ces derniers vont réagir en provoquant diverses formes de sentiments chez le malade :

Soit de danger, et là, le cerveau transmet l'information qu'il faut se protéger ; le corps va chercher à fuir la maladie. Sauf qu'elle est déjà installée et que la fuite ne peut pas se faire. Et à ce niveau, se crée un premier conflit entre le sens même de la peur qui vient nous informer de notre besoin de nous protéger de la maladie déjà installée. Un tiraillement pesant sur la personne émotionnellement et qui va renforcer davantage les croyances négatives et les autres sentiments ;

Soit de manque ou de perte. La maladie a provoqué la perte de certaines capacités détenues, soit momentanément ou sur une période plus longue. Une situation d'impuissance qui non traitée correctement, peut engendrer une dépression. Elle sera également amplifiée par la peur de ne plus les retrouver ou de perdre la vie carrément ;

Ou encore d'injustice. La maladie est venue s'installer injustement. En général la personne souffrante va avoir une réflexion telle : « Pourquoi moi ? Pourquoi ça tombe sur moi ? c'est toujours sur moi que ça tombe ». Ce sentiment d'injustice renforce la colère chez le malade surtout que son leitmotiv est « je suis victime d'injustice qu'est la maladie à laquelle est assujetti ». Ce refrain prend la forme d'une croyance qui s'installera au fur et à mesure que l'énergie lui est accordée et qui envenimera le travail de guérison.

Et des fois même de perte de contrôle. Quelques-uns d'entre nous pensent avoir le contrôle de tout ce qui se passe. Cette croyance irréaliste de pouvoir tout contrôler se perd avec la maladie et provoque de la frustration et même de l'agressivité qui peut être orientée contre soi ou contre son entourage.

Ces sentiments basés sur une perception négative, sont présents chez le malade et seront amplifiés aussi dans les interactions avec la famille ou avec le corps soignant. Ce qui les rend de plus en plus toxiques pour le processus même de guérison.

La réaction prendra également la forme de comportements et actions contradictoires à la

guérison, s'ils ne sont pas orientés de façon scientifique et positive.
L'ensemble de ses facteurs sont encore augmentés avec la maladie de cancer.

Il est culturellement parlant très difficile d'aborder la maladie chez les personnes même non atteintes dans les discussions. C'est dire de la perception fortement négative et très mal perçue de la maladie cancéreuse. Cette dernière est perçue comme un monstre qui vient ronger la personne atteinte de l'intérieur et la priver de toute vie. Elle est également vécue comme une condamnation à la mort. Certains la perçoivent même comme une réprimande entraînant la fin de la personne et la dégradation de son image.

Et cela impacte gravement l'état de santé du malade déjà dégradée par la maladie et affaiblit sa motivation pour guérir et même son rétablissement. Elle sera d'autant plus forte en l'absence d'accompagnement approprié et d'un suivi thérapeutique.
Bien évidemment, le même constat sur l'énergie du malade et de sa famille, peut toucher le professionnel de santé et tout l'environnement de la personne atteinte.

Malade : entre besoins et effets de la maladie

Notre choix à travers cet article est de nous étaler beaucoup plus sur les besoins émotionnels liés à la maladie aussi bien chez le malade que dans son entourage.

De par la nature même de la maladie, le cancer vient affaiblir tout le corps du malade et le traitement proposé par le professionnel de santé n'est pas un allié pour rétablir son état de santé initial. Il est injection de toxines capables d'éliminer les cellules cancéreuses. Cet état des lieux fait que la personne atteinte se considère comme étant attaquée par la maladie et que son seul recours est de s'attaquer à son corps également. Une situation qui met en évidence divers besoins psychologiques à prendre en charge. D'abord en terme de gestion des émotions, il est bien évident à travers les paragraphes en dessus, que le malade et son environnement soignant et familial nécessitent un accompagnement pour mieux gérer leurs émotions et en faire des leviers de motivation pour réussir à avancer dans le processus de guérison. D'ailleurs développer son intelligence émotionnelle fait partie des demandes de nos clients qu'ils soient atteints de maladies ou pas. Notre mission à ce niveau est de les soutenir à détecter et conscientiser leurs compétences en intelligence émotionnelle et à les renforcer.

Notre accompagnement touche aussi aux malades, leur famille et le professionnel de santé dans leurs émotions en leur permettant d'avancer outillés face à la maladie.
Les autres besoins du malade et de sa famille s'articulent autour de l'acceptation, la

motivation et le travail sur le sens même de la maladie. Ces besoins peuvent être aussi présents et manifestés chez les professionnels de santé, qui sont régulièrement mis à l'épreuve. Ces leviers sont aussi des facteurs sur lesquels nous sommes opérationnels et pour lequel nous réussissons l'ensemble de nos missions d'accompagnement des malades, de leurs familles et du corps médical. Dans ce sens, nous organisons divers ateliers au profit des équipes médicales dans diverses spécialités que ce soit en termes de travail sur la motivation, communication, la cohésion, la gestion du stress, l'amélioration de la posture... et bien d'autres aspects et thématiques d'intervention.
Rappelons que l'essence même de notre métier est de soutenir nos clients à avancer d'une situation vers une projection future en prenant toute la responsabilité de leur bien-être et en étant dans l'autonomie de leur fonctionnement.

Professionnel et maladie : entre perception, besoins et actions

Le professionnel de santé est également impacté par la maladie. Mais d'abord par sa propre perception de cette dernière. Il va sans rappeler que nos actions sont conditionnées par nos croyances. Et ce sont les croyances et l'image de la maladie chez le corps soignant qui vont définir sa relation à la maladie et à son porteur.

Le constat fait est que cette relation va être biaisé de par cette perception mais également de part l'image même que porte le soignant sur lui-même. Souvent, le professionnel de santé dans les services d'oncologie est très éprouvé émotionnellement de par la charge du travail, mais surtout de par sa relation à la maladie et à ses malades, les interactions entre les spécialités et également de par la pression qu'il se met en prenant la responsabilité du rétablissement.

Dans le même sens, le professionnel de santé peut avoir les mêmes perceptions du malade vis-à-vis de la maladie, avec quelques différences. Il peut la considérer comme :

Une force d'attaque à laquelle il doit faire face pour guérir son malade. Et cela provoque des tensions dans le corps qui sont également à gérer. Et exprime éventuellement aussi une superpuissance qu'il cherche à manifester à travers son action de soin ;

Une agression de son monde et celui de son malade et à laquelle il n'a de solutions que les thérapies existantes très pesantes sur la santé du malade. Un sentiment d'impuissance qui peut être présent au vu des effets de la maladie et des expériences passées ; ou un démon qui vient lui rappeler la limite de son pouvoir et même le titiller dans son égo.

Face à ses perceptions différentes, l'impact est également différemment. Il peut basculer de la peur à la colère en passant par la tristesse. Toutes des émotions qui tracent des besoins différents qui vacillent d'un simple réconfort à un besoin de tout changer ou reconstruire. Encore faut-il préserver sa motivation et soigner sa communication. Des champs d'intervention du coach où il est question de travailler sur les facteurs de motivation internes et les stimuler et repérer les axes d'amélioration à développer sur la communication du professionnel de santé. Des éléments qui seront traités dans les paragraphes suivants.

Les effets de la maladie sur le professionnel de santé

La maladie n'est pas uniquement une épreuve physique et mentale pour le malade, elle provoque fortement aussi des effets sur l'état de santé du soignant.

Les suites vont varier d'une simple fatigue due à une surcharge de travail à un surmenage ou un burn-out à fortes conséquences physiques et psychologiques du professionnel de santé.

Il est bien évidemment clair que les effets émotionnels de la maladie peuvent être des sources de désagréments physiques chez le soignant, de perte de poids liées à des pertes d'appétit et des insomnies.

Tous ces effets et bien d'autres vont impacter la vie personnelle et professionnelle du corps médical au cas où ils ne sont pas pris en considération et pris en charge correctement. D'où l'intérêt d'un accompagnement dans les services d'oncologie non seulement accordé aux patients mais aussi au corps soignant.

A travers ce qui suit, nous mettons en avant les aspects sur lesquels il est essentiel de garantir un accompagnement dans les services de santé en général et tout spécialement les services d'oncologie et les pistes d'actions qui peuvent être mises en avant pour une meilleure prise en charge.

Actions de coaching : quels apports au profit du malade, de son environnement et du corps thérapeutique

Autant, le besoin d'accompagnement est clair chez le malade et son environnement familial, autant il est également indispensable de l'intégrer comme un nouveau must dans le processus d'accompagnement chez le professionnel de santé.

Sur les deux fronts, le coaching et la thérapie semblent marquer leur nécessité et les enjeux

positifs de leurs apports.

Ces prochains écrits viennent rappeler l'intérêt d'intégrer le coach et le thérapeute comme partenaires incontournables de l'accompagnement de la personne atteinte et de tout son environnement depuis sa famille aux médecins et personnel soignant l'accompagnant.

Le travail d'accompagnement est beaucoup plus un travail sur le savoir-être et le savoir-vivre du client (patient ou corps médical en question). Il a pour objectif de soutenir la personne accompagnée à développer ses propres solutions activant par l'occasion une transformation et un progrès dans ses performances. Il vise à permettre à la personne accompagnée à porter un regard neuf sur sa situation et son vécu et à repérer les pistes d'amélioration et de développement en interne.

En faveur du professionnel de santé

Au bon milieu des tensions du quotidien liées à la charge du travail, aux responsabilités médicales et administratives, le professionnel de santé vit une montagne de pression faisant de lui une personne proie facile au surmenage ou au burnout. Cette situation est déjà assez pénible à gérer pour quelques-uns (pour ne pas généraliser).

L'énergie du professionnel va être infectée par sa propre perception, ses interactions et celle de son malade. Et la présence du coach dans son service va forcément le soutenir sur divers plans :

Se protéger contre les effets des interactions avec les malades et les personnes négatives face à la maladie. L'ensemble des situations vécues par le professionnel peuvent provoquer comme cité précédemment des tensions dans le corps et l'esprit. L'objectif du coaching est d'apporter une énergie nouvelle permettant ainsi de mieux vivre le métier ;

Créer un équilibre de vie entre ses responsabilités. Souvent les limites entre la vie privée et celle professionnelle est très difficile à tracer surtout dans le métier de santé ; que ce soit en termes de temps ou d'émotions impliquées. A travers un accompagnement coaching, le professionnel de santé se verra capable de se protéger et de protéger sa vie et son énergie ;

Construire une nouvelle vision plus optimiste de la maladie et des responsabilités lui incombant. Comme dit précédemment la croyance et l'image associée à chaque situation va impacter notre personne et nos comportements. Le travail de coaching à ce moment est de soutenir la création d'une nouvelle conception en adéquation avec le sens même donné à son activité et à ses actions ;

Développer une posture assertive face aux malades et au personnel soignant. De par la

pression et les tensions vécues dans les services de santé en générale et celui de l'oncologie en particulier, la communication et les interactions sont touchées. Le travail de coaching va permettre d'améliorer la qualité des interactions et de développer une communication positive et assertive soutenant ainsi l'affirmation de chacun ;

Renforcer sa motivation et sa capacité à positiver et à fédérer autour de lui une motivation aussi bien chez la personne atteinte que sa famille. A force de vivre sous tension, le professionnel de santé risque de perdre de sa motivation et de projection positive. Le coach sera là pour le soutenir à créer sa propre motivation exempte de toute intrusion négative et même la diffuser autour ;

Créer une ambiance et un environnement favorable à la guérison. A travers l'accompagnement du coach dans le service d'oncologie, le professionnel de santé gagnera en ambiance plus positive et productive. Il sera l'allié des énergies pro-guérison ;
Activer sa créativité pour optimiser sa capacité à se ressourcer et à alimenter son énergie de bonnes ondes... ;

D'autres champs peuvent être explorables chez le professionnel de santé en guise d'amélioration et d'activation de meilleure qualité de vie et pour lui et pour son entourage.

En faveur du malade

Sur la même lancée, le coaching est sans contestation une discipline en faveur de l'accompagnement du malade et de sa famille.

Il est évident que les diverses pistes explorées plus haut sont des champs d'intervention du coach. Il s'agit bien évidemment de :

- De l'acceptation de la maladie et de ses effets ;
- Du deuil par rapport à la vie antérieure à la maladie ;
- De la gestion des émotions ;
- De sa confiance et valorisation de soi ;
- De la motivation ;
- De communication à développer en termes d'expression de soi et de ses besoins ;
- De sens et sur de nouveaux objectifs pour sa vie ;
- De l'interaction et des énergies ;

Chacune des zones d'intervention du coaching va permettre au malade et à sa famille de

mieux vivre cette expérience et d'en faire une source de vie et de dynamique positive et de guérison.

D'autres terrains pourront être des axes d'évolution chez le malade et sa famille. Il est nécessaire de sensibiliser sur les gains à travers cet accompagnement, surtout qu'il contribue clairement à l'amélioration de la qualité de vie émotionnelle et relationnelle que ce soit chez la personne atteinte comme chez son entourage.

Les interventions auprès des malades et des professionnels du service oncologique peuvent se faire soit via des entretiens individuels ou des ateliers collectifs où chacune des problématiques vécues sera traitée et à laquelle la personne en jeu trouvera des solutions.

Perspectives et projections futures

Forts de ses résultats sur l'humain et de ses interactions positives avec les autres métiers, le coaching s'avère être aujourd'hui un must sur divers secteurs d'activités et fondamentalement au niveau de la santé. Il est le soutien et support pour trouver des réponses à des questionnements ou des pistes d'exploration sur les défis de la vie, quel qu'en soit la forme.

Il permet d'affronter le changement en étant bien outillé ou même provoquer le changement et la transformation nécessaire à tout développement.

Depuis bien des années, nous sommes centrés à travers nos activités et prestations sur l'humain, son potentiel et les champs possibles de son développement et de son épanouissement.

Nous avons réussi divers défis sur divers secteurs d'activités et ceux sur lesquels, nous ressentons beaucoup de gratifications est celui de la santé ; où nous faisons partie des partenaires de développement de certains centres hospitaliers, des équipes d'accompagnement des malades souffrant de maladies chroniques et bien d'autres clients du domaine médical qui nous font confiance régulièrement pour leurs activités d'accompagnement. Et cela nous positionne partenaires du changement chez tout individu qu'il soit atteint de maladie ou pas. Notre engagement est inconditionnel envers le bien-être de nos clients. Et vous sur quelle zone de votre développement vous faites intervenir votre coach ?

MÉTASTASES CÉRÉBRALES ET CANCER DU POUMON : ÉVALUATION DE L'IMPACT DES FACTEURS DE RISQUE ET PRONOSTIQUES SUR LA SURVIE SANS PROGRESSION

Auteurs : Hassan Abdelilah TAFENZI^{1,2}, Ganiou ADJADE¹, Farah CHOULLI^{1,2}, Anas BALADI¹, Mohammed EL FADLI¹, Ismail ESSAAD², 3, Rhizlane BELBARAKA¹, 2.

1: Service d'Oncologie Médicale, Centre Hospitalo-Universitaire Mohammed VI de Marrakech, Maroc.

2 : Laboratoire Biosciences et Santé, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.

3 : Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, Maroc.

RÉSUMÉ

OBJECTIF

Les métastases cérébrales sont généralement un événement fatal chez les patients atteints de cancer du poumon. L'objectif de cette étude est d'améliorer notre pratique clinique et de bien sélectionner nos patients à travers une évaluation des facteurs cliniques impliqués dans la progression tumorale des cancers du poumons et, en particulier, dans la survenue des lésions secondaires cérébrales.

METHODES

Nous avons inclus 1200 patients diagnostiqués d'un cancer du poumon entre 2014 et 2021 dans le service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech. Nous avons distingué les patients avec métastases cérébrales et ceux sans lésions secondaires cérébrales. Les facteurs pronostiques ont été déterminés en utilisant l'analyse de régression des risques proportionnels de Cox. Le test de log-rank a permis d'établir une distinction entre les différents groupes de risques avec une stratification selon le sexe, l'âge au diagnostic, le traitement reçu (chimiothérapie et/ou radiothérapie) et la présence ou non de métastases cérébrales au diagnostic.

RESULTATS

Sur les 1200 patients, 343 ont répondu aux critères d'inclusion dont 72 (21,2%) présentaient des métastases cérébrales au diagnostic. La médiane de survie sans progression était de 170 jours en cas de MC d'emblée et les facteurs tels que l'alcool-tabagisme, le type histologique, l'indice de performance de l'OMS, la chimiothérapie et la thrombopénie étaient associés à un plus mauvais pronostic. Dans le groupe des patients sans MC au diagnostic, la SSP médiane était meilleure de 208 jours. Les facteurs pronostiques mis en évidence dans ce groupe concernaient le sexe, le stade tumoral M, le statut OMS, la chimiothérapie palliative exclusive, la radiothérapie, l'anémie et la thrombopénie.

CONCLUSION

Des analyses statistiques plus approfondies devraient nous permettre de mieux sélectionner nos patients afin d'améliorer leur survie.

Mots clés : Poumons, Cancer, métastase cérébrale, survie sans progression, facteurs de risque, facteurs pronostiques, Maroc.

INTRODUCTION

Le cancer du poumon (CP) est le deuxième cancer le plus diagnostiqué dans le monde et au Maroc, chez les deux sexes. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les carcinomes pulmonaires à petites cellules (CPC) constituent les deux grands sous types histologiques les plus fréquents respectivement dans 84% et 13% des cas [1]. On observe des métastases cérébrales (MC) synchrones dans environ 35% des cas et jusqu'à 40 % des patients diagnostiqués avec un CP présenteront à un moment de l'histoire de leur maladie des MC métachrones [2-4]. La survenue des métastases cérébrales réduit considérablement la survie des patients [5]. Elle est de l'ordre de 3 à 6 mois principalement du fait d'une limitation des options thérapeutiques [6, 7]. Par ailleurs, au sein d'un même groupe de patients atteint de CP au même stade, des données récentes ont montré une différence de Survie sans progression (SSP). Ce qui suggère que d'autres facteurs tels que le tabagisme, le sexe et les toxicités hématologiques liées aux traitements pourraient également affecter le pronostic des patients atteints de CP avec ou sans métastases à distance [8]. Il a été démontré que le pronostic des cas de CP varie également selon le type d'organe secondairement atteint [9, 10]. A notre connaissance, aucune étude n'a été menée au Maroc, à ce jour, pour évaluer les facteurs de risque de progression tumorale chez les patients atteints de CP avec ou sans MC. Ainsi, nous visons, dans cette étude, à mettre en

évidence et à comparer ces différents facteurs en combinant les caractéristiques clinico-pathologiques à partir des données de l'établissement de santé publique de Marrakech.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

1200 cas de CP ont été enregistrés, entre janvier 2014 et décembre 2021, dans l'unique registre institutionnel du service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech au Maroc.

Deux cohortes de patients ont été établies selon la présence ou non de MC au diagnostic.

Critères d'inclusion :

- Age ≥ 18 ans
- Confirmation histologique de cancer du poumon

Critères d'exclusion :

- Confirmation histologique de deux primitifs
- Absence d'importantes informations du dossier médical telles que
 - o La date de la biopsie
 - o Le traitement reçu (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie)
 - o La date à la progression tumorale.

Variables étudiées

Nous avons extrait tous les facteurs pertinents du dossier médical des patients, incluant l'âge au moment du diagnostic, le sexe, le tabagisme, les comorbidités, le type histologique, le stade TNM, l'urgence au moment du diagnostic, l'indice de performance de l'OMS, le traitement reçu et les toxicités hématologiques liées au traitement, notamment l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie.

La stadification TNM s'est basée sur la huitième édition de American Joint Committee on Cancer (AJCC).

L'âge a été transformé en variables catégorielles sur la base de valeurs quartiles.

Objectif principal

Le critère de jugement principal était la SSP, définie par l'intervalle de temps entre le jour du diagnostic et la progression mesurable de la maladie.

Analyses Statistiques

Une analyse univariée de Cox a été adoptée pour déterminer les variables liées au pronostic dans les deux cohortes. Ensuite, les courbes de SSP ont été tracées à l'aide des estimations de Kaplan-Meier, stratifiées selon la présence ou non de MC, du sexe, de la stratégie thérapeutique, de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Ces courbes ont été comparées selon le test de log-rank. Les packages «survival» et «survminer» ont été utilisés pour les analyses statistiques sur le logiciel R. Un p-value inférieur à 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

Considérations éthiques

Nous n'avons pas eu besoin du consentement des patients puisque l'accès aux archives des dossiers des patients du service d'oncologie médicale et la confidentialité des données médicales sont approuvés et garantis par le Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech.

Résultats

343 cas (28,6%) sur les 1200 patients ont répondu à nos critères d'inclusion. 71 patients (5,9%) avaient des MC au diagnostic et 272 cas (22,7%) étaient sans MC.

CP avec MC au Diagnostic

Caractéristiques des patients

La plupart des patients de ce groupe étaient des hommes diagnostiqués entre 53-58 ans, et ayant des antécédents de tabagisme. Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome à 65,3%. 34 patients (47,2%) étaient classés M1b avec une lésion unique cérébrale et 38 patients (52,8%) étaient classés M1c avec plusieurs métastases extra thoracique. Sur le plan thérapeutique, la majorité (72%) a reçu une chimiothérapie palliative dans 97,2% des cas et néoadjuvante dans 2,8%. Seuls 4 patients (5,6%) ont bénéficié d'une radiothérapie et aucun patient n'a été opéré (Tableau1). En raison de la non disponibilité

la radiothérapie stéréotaxique, et la difficulté d'accès à la métastase cérébrale, les patients avec une seule lésion cérébrale non pas pu bénéficier des traitements ablatifs.

La médiane de suivi était de 169 jours (18 à 539 jours) avec une survie médiane sans progression de 170 jours (IC 95 %, 122 à 216 jours).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques des patients avec MC au moment du diagnostic et des patients sans MC.

	CP avec MC N=72		CP sans MC N=271	
Caractéristiques	n	%	n	%
Sexe				
Femme	7	9.7%	38	14%
Homme	65	90.3%	233	86%
Age au diagnostic				
20-52	18	25%	57	21.0%
53-58	22	30.6%	68	25.0%
59-65	19	26.3%	64	23.8%
> 66	13	18.1%	81	29.8%
Valeurs manquantes	0	0%	1	0.4
Statut Alcool-Tabagique				
Non	11	15.3%	56	20.7%

Tabac	43	59.7%	173	63.8%
Tabac + Alcool	17	23.6%	41	15.1%
Valeurs manquantes	1	1.4%	1	0.4%
Comorbidités				
Non	55	76.4%	205	75.6%
Cancer	3	4.2%	1	0.4%
Cardiaque	4	5.6%	11	4.1%
Chirurgicale	2	2.8%	14	5.2%
Endocrinienne	4	5.6%	18	6.6%
Pulmonaire	4	5.6%	21	7.7%
Valeurs manquantes	0	0%	1	0.4%
Type Histologique				
Adénocarcinome	47	65.3%	146	53.9%
Carcinome à petites cellules	4	5.6%	12	4.4%
Carcinome épidermoïde	8	11.1%	63	23.2%
Autre carcinome neuroendocrine	4	5.6%	16	5.9%
Carcinome non spécifique	9	12.5%	31	11.4%
Valeurs manquantes	0	0%	3	1.1%
Stade T				
1	5	6.9%	16	5.9%
2	12	16.7%	41	15.1%
3	17	23.6%	61	22.5%
4	34	47.2%	136	50.2%
Valeurs manquantes	4	5.6%	17	6.3%
Stade N				
N ₀	7	9.7%	39	14.4%
N ₁	15	20.8%	67	24.7%
N ₂	34	47.2%	115	42.4%
N ₃	14	19.4%	39	14.4%
Valeurs manquantes	2	2.8%	11	4.1%
Stade M				
M ₀	0	0%	22	8.1%
M _{1a}	0	0%	110	40.6%
M _{1b}	34	47.2%	77	28.4%
M _{1c}	38	52.8%	55	20.3%
Valeurs manquantes	0	0%	7	2.6%
Urgences				
Non	59	81.9%	217	80.1%
Syndrome Cave Supérieur	2	2.8%	12	4.4%
Syndrome de Pancoast Tobias	1	1.4%	6	2.2%
Syndrome pleural	4	5.6%	27	10%
Autres	6	8.3%	6	2.2%
Valeurs manquantes	0	0%	3	1.1%
PS (OMS)				
1	41	56.9%	181	66.8%
2	13	18.1%	59	21.8%
3	10	13.9%	14	5.2%
4	6	8.3%	9	3.3%

Valeurs manquantes	2	2.8%	8	3.0%
Traitement				
Adjuvant	0	0%	23	8.5%
Néoadjuvant	2	2.8%	84	31.0%
Palliatif	70	97.2%	164	60.5%
Radiothérapie				
Non	68	94.4%	215	79.3%
Oui	4	5.6%	56	20.3%
Chimiothérapie				
Non	20	28%	31	11.4%
Oui	52	72%	240	88.6%
Anémie				
G0	22	30.6%	86	31.7%
G1	11	15.3%	57	21.0%
G2	10	13.9%	39	14.4%
G3	5	6.9%	31	11.4%
G4	1	1.4%	8	3.0%
Valeurs manquantes	23	31.9%	50	18.5%
Neutropénie				
G0	37	51.4%	159	58.7%
G1	6	8.3%	27	10.0%
G2	3	4.2%	10	3.7%
G3	0	0%	15	5.5%
G4	3	4.2%	13	4.8%
Valeurs manquantes	23	31.9%	47	17.3%
Thrombopénie				
G0	41	56.9%	186	68.6%
G1	2	2.8%	12	4.4%
G2	3	4.2%	6	2.2%
G3	0	0%	9	3.3%
G4	3	4.2%	9	3.3%
Valeurs manquantes	23	31.9%	49	18.1%

Facteurs pronostics

Une analyse univariée de Cox a été appliquée sur les facteurs sexe, âge au diagnostic, statut Tabagique, comorbidités, type histologique, stade T, stade N, stade M, urgences médicales au diagnostic, Indice de performance de l'OMS, stratégie thérapeutique, radiothérapie, chimiothérapie, anémie, neutropénie, et thrombopénie.

On a pu observer que les facteurs suivants étaient associés à une progression tumorale :

- L'alcool-tabagisme
- Le type histologique
- L'indice de performance de l'OMS
- La chimiothérapie
- La thrombopénie.

Tableau 2 : Facteurs pronostiques liés à la survie sans progression chez les patients atteints d'un cancer du poumon avec et sans métastases cérébrales au moment du diagnostic

Caractéristiques	CP avec MC au diagnostic		CP sans MC au diagnostic	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Sexe				
Femme	Reference		Reference	
Homme	1.96(0.89, 4.31)	0.09	0.69(0.49, 0.98)	0.037
Age au diagnostic				
20-54	Reference		Reference	
55-60	1.05(0.56, 1.97)	0.9	0.87(0.61, 1.25)	0.5
61-67	1.33(0.69, 2.57)	0.4	0.9(0.63, 1.28)	0.6
> 68	0.73(0.34, 1.57)	0.4	1.27(0.90, 1.78)	0.2
Statut Alcoololo-Tabagique				
Non	Reference		Reference	
Tabac	1.51(0.77, 2.95)	0.2	0.98(0.72, 1.33)	0.9
Tabac + Alcool	2.48 (1.13, 5.44)	0.02	0.7 (0.47, 1.06)	0.08
Comorbidités				
Non	Reference		Reference	
Cancer	0.28(0.07, 1.17)	0.08	1.16(0.16, 8.33)	0.9
Cardiaque	1.22(0.44, 3.42)	0.7	1.27(0.69, 2.33)	0.4
Chirurgie	3.69(0.87, 15.6)	0.07	0.74(0.43, 1.27)	0.3
Endocrinienne	1.34(0.48, 3.72)	0.6	0.63(0.39, 1.03)	0.06
Pulmonaire	0.70(0.25, 1.98)	0.5	0.78(0.50, 1.22)	0.3
Type Histologique				
Adénocarcinome	Reference		Reference	
Carcinome à petites cellules	1.30 (0.46, 3.66)	0.6	1.35 (0.75, 2.43)	0.3
Carcinome épidermoïde	2.35(1.08, 5.10)	0.03	0.89(0.53, 1.51)	0.7
Autre Carcinome neuroendocrine	0.87(0.31, 2.44)	0.8	1.00(0.74, 1.34)	0.9
Carcinome non spécifique	1.45(0.71, 3.00)	0.3	1.26(0.86, 1.87)	0.2
Stade T				
1	Reference		Reference	
2	0.67 (0.23, 1.93)	0.5	0.9 (0.50, 1.61)	0.7
3	0.7(0.25, 1.93)	0.5	1.0(0.57, 1.75)	0.9
4	1.01(0.39, 2.60)	0.9	1.05(0.62, 1.77)	0.9
Stade N				
N ₀	Reference		Reference	
N ₁	1.05(0.43, 2.59)	0.9	1.09(0.73, 1.62)	0.7
N ₂	0.74(0.32, 1.71)	0.5	0.15(0.79, 1.65)	0.5
N ₃	1.02(0.41, 2.54)	0.9	1.45(0.93, 2.27)	0.1
	!			
	!			
Stade M				

0	-	-	Reference	
M _{1a}	-	-	1.08(0.68, 1.71)	0.8
M _{1b}	Reference	-	1.43(0.89, 2.30)	0.14
M _{1c}	0.94(0.58, 1.50)	0.8	1.66(1.01, 2.73)	0.04
Urgences				
Non	Reference		Reference	
Syndrome Cave Supérieur	3.61(0.84, 15.5)	0.08	1.08 (0.60, 1.95)	0.8
Syndrome Pancoast Tobias	1.16(0.16, 8.49)	0.9	0.93(0.41, 2.10)	0.9
Syndrome Pleural	1.67(0.59, 4.72)	0.3	1.14(0.76, 1.71)	0.5
PS (OMS)				
1	Reference		Reference	
2	1.24(0.66, 2.35)	0.5	1.38(1.03, 1.85)	0.03
3	2.39 (1.18, 4.84)	0.01	1.86 (1.08, 3.21)	0.02
4	7.37(2.90, 18.7)	<0.001	7.07(3.58, 14.0)	<0.001
Traitement				
Adjuvant	-		Reference	
Néoadjuvant	Reference		1.18(0.74, 1.88)	0.5
Palliatif	5.62(0.76, 41.7)	0.09	2.08(1.34, 3.24)	0.001
Radiothérapie				
Non	Reference		Reference	
Oui	0.61(0.22, 1.69)	0.3	0.45(0.33, 0.61)	<0.001
Chimiothérapie				
Non	Reference		Reference	
Oui	0.38(0.22, 0.65)	<0.001	0.43(0.30, 0.63)	<0.001
Anémie				
G0	Reference		Reference	
G1	1.52(0.72, 3.20)	0.3	1.05(0.75, 1.47)	0.8
G2	1.54(0.24, 1.23)	0.14	1.35(0.92, 1.97)	0.12
G3	0.66(0.25, 1.76)	0.4	1.07(0.70, 1.64)	0.7
G4	1.98(0.26, 15.2)	0.5	2.75(1.31, 5.76)	0.007
Neutropénie				
G0	Reference		Reference	
G1	1.49(0.62, 3.60)	0.4	1.35(0.89, 2.03)	0.2
G2	0.32(0.08, 1.36)	0.12	0.7(0.37, 1.32)	0.3
G3	-	-	0.95(0.56, 1.62)	0.9
G4	0.96(0.29, 3.13)	0.9	1.28(0.73, 2.27)	0.4
Thrombopénie				
G0	Reference		Reference	
G1	0.67(0.16, 2.85)	0.6	1.07(0.60, 1.93)	0.8
G2	0.31(0.07, 1.32)	0.11	4.27(1.72, 10.6)	0.002
G3	-	-	0.82(0.42, 1.60)	0.6
G4	3.44(1.00, 11.8)	0.05	1.10(0.56, 2.15)	0.8

Patients CP sans MC au Diagnostic

Caractéristiques des patients

86% des patients de cette cohorte étaient des hommes majoritairement (29,8%) de plus de 66 ans avec des antécédents de tabagisme (63,8%) et d'alcool-tabagisme (15,1%). La majorité (40,6%) était classé M1a avec des lésions secondaires intra thoracique. 77 patients, soit 28,4%, avaient une lésion secondaire extra thoracique et extra cérébrale et 20,3% étaient classés M1c. L'adénocarcinome était le type histologique le plus représenté à 53,9 %. Sur le plan thérapeutique, 88,6% ont bénéficié d'une chimiothérapie, majoritairement (60,5%) à visé palliative. Les toxicités hématologiques étaient à type d'anémie grade 3 (11,4%), de thrombopénie grade 1 (4,4%) et de neutropénie grade 3 (5,5%) et grade 4 (4,8%). Seuls 56 patients (20,3%) ont bénéficié d'une radiothérapie et 23 patients (8,5%) ont été opérés (Tableau 1). La médiane de suivi était de 252 jours (5 à 2164 jours) avec une SSP médiane de 208 jours (IC à 95 %, 180 à 239 jours).

Facteurs pronostics

Les mêmes caractéristiques sélectionnées ont servi à l'analyse univariée en absence de MC. Ainsi, les facteurs suivants sont apparus comme des facteurs pronostic associés à la progression tumorale (Tableau 2) :

- Le sexe
- Le stade tumoral M
- Le statut PS (OMS)
- La chimiothérapie palliative exclusive
- La radiothérapie
- L'anémie
- La thrombopénie

Analyse de survie des différents facteurs.

Les courbes de Kaplan Meier sur la figure 1 mettent en évidence une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) suivant les facteurs tels que la chimiothérapie, la radiothérapie et la présence ou non de MC

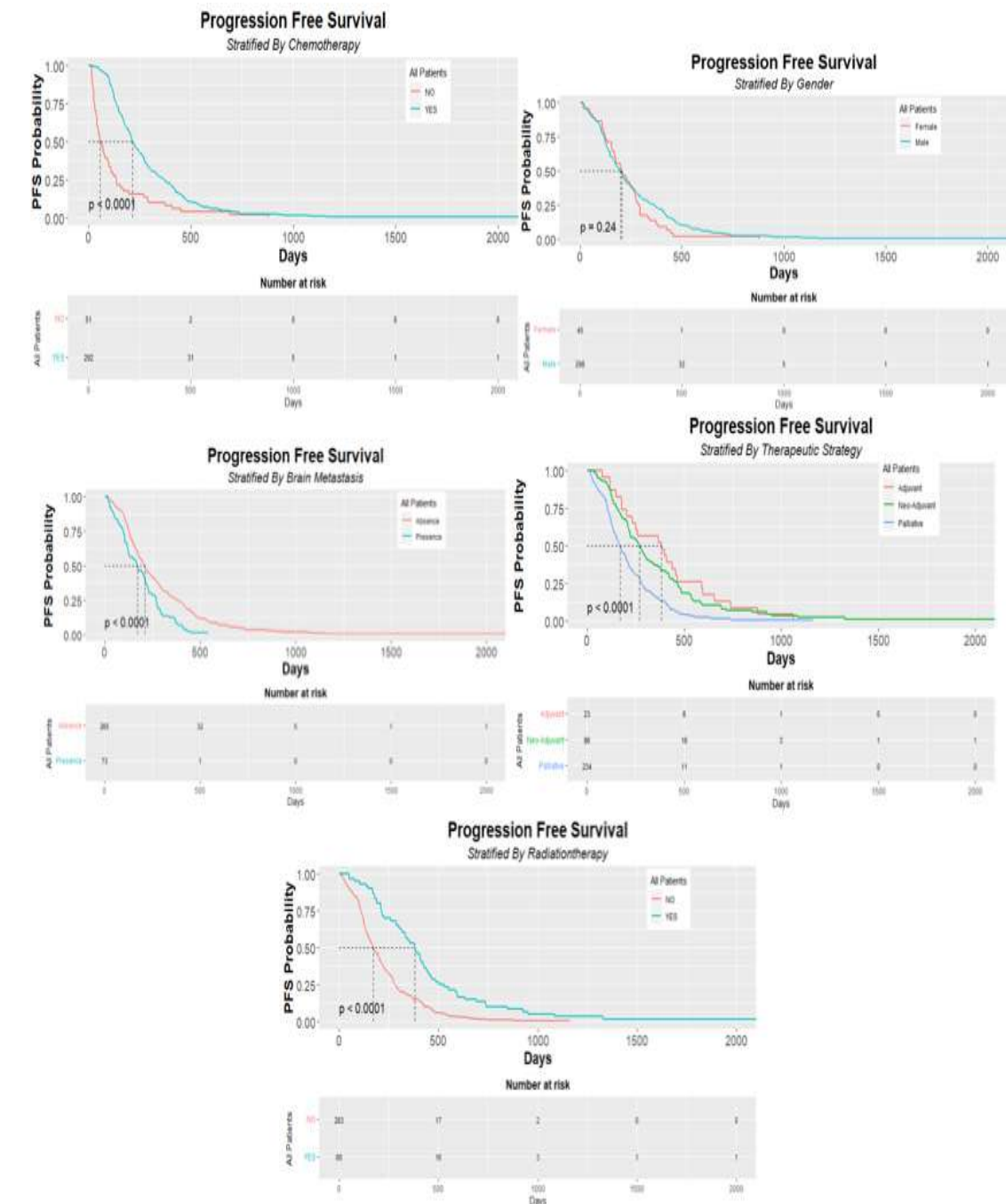


Figure 1 : Courbes de Kaplan Meier stratifiées selon le sexe, la présence ou non de MC, la stratégie thérapeutique, la radiothérapie et la chimiothérapie

Discussion

A travers cette étude, nous avons voulu faire ressortir différents facteurs influençant la SSP des patients avec ou sans MC au diagnostic. 343 patients répondaient à notre critère d'inclusion. Ils ont été répartis en deux groupes avec 72 cas de MC et 271 cas sans MC. L'analyse de régression de Cox a permis de mettre en évidence 5 facteurs (l'alcool-tabagisme, le type histologique, l'indice de performance de l'OMS, la chimiothérapie et la thrombopénie) dans le groupe avec MC d'emblée et 7 facteurs (le sexe, le stade tumoral M, le statut OMS, la chimiothérapie palliative exclusive, la radiothérapie, l'anémie et la thrombopénie) dans le 2^e groupe. Ces facteurs étaient associés à un plus mauvais pronostic et à une SSP médiocre. Parmi les types histologiques, l'adénocarcinome avait le pronostic le plus favorable suivi des autres carcinomes neuroendocrines, des carcinomes à petites cellules, des carcinomes non spécifiques et des carcinomes épidermoïdes ($p = 0,03$). Les comorbidités et la présence d'urgence médicale au diagnostic n'étaient pas des facteurs pronostiques.

Certaines études basées sur la base de données SEER ont rapporté que la radiothérapie a un impact positif à long terme et améliore la SSP en cas de MC [11-13]. En raison des difficultés d'accès aux thérapies ciblées et à l'immunothérapie, la SSP médiane dans notre étude était médiocre [2]. La chimiothérapie étant le traitement systémique le plus accessible dans notre contexte. Par ailleurs, il existe des controverses autour des facteurs pronostics qui peuvent influencer la SSP chez les patients suivis pour un CP [13, 14].

Les MC sont traitées essentiellement par de la radiothérapie dans notre contexte avec poursuite de la chimiothérapie et il existe de plus en plus de preuves qui soutiennent l'impact positif de la chimiothérapie en cas de MC [15].

Les complications hématologiques par envahissement tumoral médullaire et les toxicités hématologiques comme la thrombopénie sous chimiothérapie sont également considérés comme un facteur impactant le pronostic des patients [16]. Par ailleurs, l'anémie influence également négativement la survie des patients atteints de CP [17-21].

Dans le groupe des CP sans MC au diagnostic, le sexe féminin (vs. Sexe masculin $p = 0,03$) était associée à un meilleur pronostic. De plus, il ressort de notre étude que certains facteurs sont communs aux deux groupes tels que l'indice de performance de l'OMS, la chimiothérapie et la thrombopénie.

Les patients opérés ont un bon pronostic tandis que la stratégie palliative exclusive est fortement liée à un mauvais pronostic ($p = 0,001$) tant sur la SSP que sur la survie globale

comme rapporté dans plusieurs autres études [22].

De plus, nos résultats suggèrent que les patients avec plus d'un site métastatique à distance avaient un plus mauvais pronostic. Par ailleurs, il faut souligner que la radiothérapie et l'anémie comme toxicité rapportée au cours du traitement, étaient des facteurs pronostiques. Il convient de noter certaines limites de cette étude. Premièrement, il s'agissait d'une étude rétrospective basée sur le registre d'un centre unique avec un échantillon de taille moyenne. Deuxièmement, le statut PDL1, les drivers oncogéniques tels que les mutations EGFR et les réarrangement ALK et ROS1 ainsi que l'indice de masse corporel n'ont pas été intégré dans notre analyse. Troisièmement, nous n'avons pas tenu compte des détails des protocoles de chimiothérapie, des doses de radiothérapie et des autres sites métastatiques.

Conclusion

Cette première étude nous a permis de mettre en évidence des facteurs cliniques et biologiques facilement accessibles dans notre contexte qui influencent négativement la survie des patients atteints de CP avec ou sans MC. Ces premiers résultats nous permettront d'approfondir nos analyses afin de personnaliser de plus en plus notre traitement et d'améliorer notre pratique clinique.

Remerciements : Aucun

Financement : Aucun

Conflit d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références

- [1] "Key Statistics for Lung Cancer." American Cancer Society. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html#:~:text=The%20American%20Cancer%20Society's%20estimates,men%20and%2061%2C360%20in%20women>)
- [2] Z. Huang, C. Hu, Y. Tong, Z. Fan, and C. Zhao, "Construction of a nomogram to predict the prognosis of non-small-cell lung cancer with brain metastases," *Medicine*, vol. 99, no. 31, p. e21339, Jul. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000021339.
- [3] J. L. Villano, E. B. Durbin, C. Normandeau, J. P. Thakkar, V. Moirangthem, and F. G. Davis, "Incidence of brain metastasis at initial presentation of lung cancer," *Neuro-Oncology*, vol. 17, no. 1, pp. 122–128, Jan. 2015, doi: 10.1093/neuonc/nou099.
- [4] A. Ali, J. R. Goffin, A. Arnold, and P. M. Ellis, "Survival of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer after a Diagnosis of Brain Metastases," *Current Oncology*, vol. 20, no. 4, pp. 300–306, Aug. 2013, doi: 10.3747/co.20.1481.
- [5] Y. Lv, X. Ma, Y. Du, and J. Feng, "Understanding Patterns of Brain Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer and Exploring Potential Therapeutic Targets," *OTT*, vol. Volume 14, pp. 589–607, Jan. 2021, doi: 10.2147/OTT.S293685.
- [6] H. Balata et al., "Prevention and Early Detection for NSCLC: Advances in Thoracic Oncology 2018," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 14, no. 9, pp. 1513–1527, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.jtho.2019.06.011.
- [7] J. Sánchez de Cos, M. A. Sojo González, M. V. Montero, M. C. Pérez Calvo, M. J. M. Vicente, and M. H. Valle, "Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis," *Lung Cancer*, vol. 63, no. 1, pp. 140–145, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.lungcan.2008.04.013.
- [8] T. Kawaguchi et al., "Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 5, no. 5, pp. 620–630, May 2010, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181d2dcd9.
- [9] M. Riihimäki et al., "Metastatic sites and survival in lung cancer," *Lung Cancer*, vol. 86, no. 1, pp. 78–84, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.020.

- [10] V. P. Balachandran, M. Gonen, J. J. Smith, and R. P. DeMatteo, "Nomograms in oncology: more than meets the eye," *The Lancet Oncology*, vol. 16, no. 4, pp. e173–e180, Apr. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71116-7.
- [11] C. Cao, D. Wang, D. H. Tian, A. Wilson-Smith, J. Huang, and A. Rimner, "A systematic review and meta-analysis of stereotactic body radiation therapy for colorectal pulmonary metastases," *J Thorac Dis*, vol. 11, no. 12, pp. 5187–5198, Dec. 2019, doi: 10.21037/jtd.2019.12.12.
- [12] L.-M. Xu et al., "Thoracic radiotherapy (TRT) improved survival in both oligo- and polymetastatic extensive stage small cell lung cancer," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 9255, Dec. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-09775-0.
- [13] D. Chen, H. Wang, X. Song, J. Yue, and J. Yu, "Preoperative radiation may improve the outcomes of resectable IIIA/N2 non-small-cell lung cancer patients: A propensity score matching-based analysis from surveillance, epidemiology, and end results database," *Cancer Med*, vol. 7, no. 9, pp. 4354–4360, Sep. 2018, doi: 10.1002/cam4.1701.
- [14] W. Hall, H. Djalilian, E. Nussbaum, and K. Cho, "Long-term survival with metastatic cancer to the brain," *Med Oncol*, vol. 17, no. 4, pp. 279–286, Aug. 2000, doi: 10.1007/BF02782192.
- [15] M. Tsao, W. Xu, and A. Sahgal, "A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases: Meta-Analysis for Brain Metastases," *Cancer*, vol. 118, no. 9, pp. 2486–2493, May 2012, doi: 10.1002/cncr.26515.
- [16] H. A. Liebman, "Thrombocytopenia in cancer patients," *Thrombosis Research*, vol. 133, pp. S63–S69, May 2014, doi: 10.1016/S0049-3848(14)50011-4.
- [17] M. Agarwal, G. Brahmanday, G. W. Chmielewski, R. J. Welsh, and K. P. Ravikrishnan, "Age, tumor size, type of surgery, and gender predict survival in early stage (stage I and II) non-small cell lung cancer after surgical resection," *Lung Cancer*, vol. 68, no. 3, pp. 398–402, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.lungcan.2009.08.008.
- [18] H. Asamura et al., "A Japanese Lung Cancer Registry Study: Prognosis of 13,010 Resected Lung Cancers," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 3, no. 1, pp. 46–52, Jan. 2008,

doi: 10.1097/JTO.0b013e31815e8577.

[19] T. Shiraishi, T. Shirakusa, M. Hiratsuka, S. Yamamoto, and A. Iwasaki, "Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lobectomy for c-T1N0M0 Primary Lung Cancer: Its Impact on Locoregional Control," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 82, no. 3, pp. 1021–1026, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.031.

[20] H. Nakamura et al., "Comparison of the Surgical Outcomes of Thoracoscopic Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection for Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer," *Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 59, no. 03, pp. 137–141, Apr. 2011, doi: 10.1055/s-0030-1250377.

[21] W. Liang et al., "Development and Validation of a Nomogram for Predicting Survival in Patients With Resected Non-Small-Cell Lung Cancer," *JCO*, vol. 33, no. 8, pp. 861–869, Mar. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.56.6661.

[22] C.-Y. Yang, J. C.-H. Yang, and P.-C. Yang, "Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer," *Annu. Rev. Med.*, vol. 71, no. 1, pp. 117–136, Jan. 2020, doi: 10.1146/annurev-med-051718-013524.

DÉVELOPPEMENT D'UN NOMOGRAMME POUR PRÉDIRE LA SURVIE SANS PROGRESSION CHEZ LES PATIENTS NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉS AVEC UN CANCER PULMONAIRE

Auteurs: Hassan Abdelilah TAFENZI^{1, 2}, Ganiou ADJADE¹, Farah CHOULLI^{1, 2}, Anas BALADI¹, Mohammed EL FADLI¹, Ismail ESSAADI^{2, 3}, Rhizlane BELBARAKA^{1, 2}.

1: Service d'Oncologie Médicale, Centre Hospitalier et Universitaire Mohammed VI de Marrakech, Maroc.

2 : Laboratoire Biosciences et Santé, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.

3 : Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, Maroc.

RESUME :

Objectif

Le cancer du poumon est un cancer de mauvais pronostic. Il reste la principale cause de décès par cancer dans le monde. Notre objectif a été de développer un nomogram à partir d'éléments cliniques facilement accessible afin de prédire la survie sans progression (SSP) des patients atteints d'un cancer du poumon (CP) tout type histologique confondu.

Patients et Méthodes

Notre échantillon a été extrait de la base de données du registre institutionnel du CHU Mohammed VI de Marrakech. Nous avons identifié et intégré des facteurs pronostiques significatifs de survie sans progression pour construire notre nomogram. Le modèle a été soumis à une validation interne bootstrap. La précision prédictive et la discrimination ont été mesurées par l'indice de concordance (C-index).

Résultats

Au total, 271 patients sur les 1200 inscrits dans le registre ont été inclus pour l'analyse. Le sexe, le tabagisme, les comorbidités, la radiothérapie, la chimiothérapie et la thrombopénie sont les six facteurs pronostiques indépendants qui ont été identifiés et inscrits dans le nomogram. Les courbes de calibration de la survie sans progression à 6 mois et à 12 mois

ont montré un accord optimal entre la prédiction du nomogram et les données réelles. Le C-index du nomogram a permis de prédire la SSP (cohorte primaire, 0,63 contre 0,74, respectivement à 6 mois et à 12 mois). La stratification en différents groupes de risque a permis une distinction significative entre les courbes de survie.

Conclusion

Nous avons établi et validé un nouveau nomogram capable de prédire la SSP individuelle des patients suivis pour un CP. Ce modèle pratique pourrait aider les cliniciens à prendre leur décision thérapeutique et servir d'outil pour d'autres études cliniques.

Mots clés : Survie Sans Progression, Nomogram, Cancer pulmonaire, Facteurs pronostiques, modèle prédictif, Maroc.

Introduction

Le cancer du poumon (CP) reste la principale cause de décès par cancer dans le monde. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les carcinomes pulmonaires à petites cellules (CPC) représentent deux grandes entités de cette pathologie respectivement à 85% et 14% [1,2]. Pour les patients avec un CP diagnostiqués à un stade précoce, y compris les stades I et II et un sous-ensemble du stade III de la maladie, le traitement curatif standard est la résection radicale [3-5]. La survie des patients au même stade varie largement [6-9]. De récentes évidences suggèrent que plusieurs facteurs pronostiques indépendants tels que le sexe, l'âge, le type histologique, le traitement reçu et la classification TNM, pourraient contribuer de manière significative à la prédiction individualisée de la survie [8,9]. De plus, il a été rapporté que le pronostic des patients varie selon le site métastatique [10,11]. En pratique clinique, la classification TNM est le système actuel largement utilisé pour prédire le pronostic des cas de CP [12]. Malheureusement, ce système de classification ne prend pas en compte la biologie moléculaire des CP et les différents types histologique [13]. La détermination avec précision de la SSP des cas de CP reste de ce fait encore difficile.

Au cours de ces dernières années, plusieurs nomograms ont été développés pour prédire le pronostic de divers cancers. Ils ont montré une plus grande précision que le système de stadification TNM [14,15]. Basé sur l'analyse multifactorielle de régression des Big Data, ce modèle combine plusieurs facteurs prédictifs avec des graphiques intuitifs pour rendre les résultats plus accessibles et faciliter l'évaluation du pronostic des patients [11].

Cependant, les nomograms pour prédire la survie sans progression sont rares.

Le but de cette étude est donc de construire un modèle de prédiction clinique précise de la survie sans progression (SSP) des patients atteints de CP.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Patients

Nous avons inclus les 1200 cas de CP de la base de données du centre d'oncologie-hématologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech, de 2013 à 2021.

• Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans
- Confirmation histologique du CP

• Critères d'exclusion :

- Confirmation histologique d'un CP et d'un deuxième primitif lors de l'inclusion
- Absence d'importantes informations telles que le sexe, les localisations tumorales, le traitement reçu et les dates de diagnostic et de progression ou de décès.

2. Variables étudiées

Les variables continues ont été transformées en variables catégorielles basées sur des valeurs de quartile (pour l'âge).

Nous avons extrait les facteurs qui pourraient être associés au pronostic, y compris :

- L'âge,
- Le sexe,
- Le type histologique,
- Les comorbidités,
- Les urgences médicales au diagnostic,
- Le statut tabagique,
- Les drivers oncologiques tels que la mutation EGFR et la translocation ALK,
- Le statut PDL-1,
- Le stade T, stade N, stade M,
- Le traitement reçu (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie)
- Les éléments de toxicité hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénie)

3. Objectif principal

Le critère de jugement principal a été la survie sans progression (SSP) définie par l'intervalle de temps entre le jour du diagnostic et la progression qu'elle soit clinique, radiologique, ou le décès quelques soit la cause.

4. Analyse statistique

Les variables liées au pronostic étaient déterminées par l'analyse univariée de Cox.

Ensuite, les facteurs pronostiques indépendants du CP ont été identifiés par analyse multivariée de Cox.

Ces facteurs pronostiques indépendant sont par la suite servis à développer notre nomogram pour prédire la SSP.

De plus, les courbes ont été tracées et area under the time-dependent receiver operating characteristic (ROC) a été utilisé pour estimer la discrimination du modèle prédictif. Le nomogram a été soumis à 300 rééchantillonnages Bootstrap pour la validation interne de la cohorte. La performance du modèle pour prédire les résultats a été évaluée en calculant l'indice de concordance (C-index)[16].

Les courbes de calibrations à 6 mois et à 12 mois ont été construites pour vérifier la concordance des valeurs estimées par le nomogram et les valeurs enregistrées en temps réel.

Toutes les analyses statistiques de cette étude ont été réalisées sur le logiciel R. Un p-value inférieure à 0,05 a été considéré statistiquement significative.

5. Considérations éthiques

L'accès aux archives et aux informations des patients dans la base de données est approuvé et garanti par le Comité d'Ethique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech. Aucune autre autorisation institutionnelle n'a été nécessaire.

Résultats

1. Caractéristiques cliniques des patients

Sur la base de notre critère d'inclusion, nous avons inclus 271 patients (22,6%) sur les 1200 cas de CP. La majorité des patients étaient de sexe masculin à 86% avec un indice de performance de l'OMS à 1 dans 66,8% des cas. L'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent à 53,9% suivi des carcinomes épidermoïdes à 23,2%. 63,8% de nos patients étaient alcool-tabagique et 74,9% n'avaient pas de comorbidités au diagnostic. La moitié de notre échantillon était diagnostiquée à un stade très localement avancé (cT4) avec une grande majorité au stade métastatique (M1a : 40,6% M1b : 28,4% M1c : 20,3%). De ce fait, la chimiothérapie exclusive a été indiquée dans 88,6% des cas. A noter que 20,3% de nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie et seuls 8,5% ont pu être opérés. Le tableau 1 résume les informations détaillées sur les données démographiques et cliniques de nos patients.

Tableau 1. : Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la cohorte

Caractéristiques	Patients atteints d'un CP N=271	
	n	%
Sexe		
Femme	38	14%
Homme	233	86%
Age au diagnostic		
20-54	57	21.0%
55-60	68	25.0%
61-67	64	23.8%
>68	81	29.8%
Valeurs manquantes	1	0.4%
Statut Alcool-Tabagique		
Non	56	20.7%
Tabac	173	63.8%
Tabac + Alcool	41	15.1%
Valeurs manquantes	1	0.4%
Comorbidités		
Non	205	75.6%
Cancer	1	0.4%
Cardiaque	11	4.1%
Chirurgicale	14	5.2%
Endocrinienne	18	6.6%
Pulmonaire	21	7.7%
Valeurs manquantes	1	0.4%
Histologie		

Adénocarcinome	146	53.9%
Carcinome à petites cellules	12	4.4%
Carcinome épidermoïde	63	23.2%
Autres Carcinome Neuroendocrine	16	5.9%
Carcinome non spécifique	31	11.4%
Valeurs manquantes	3	1.1%
Stade T		
I	16	5.9%
II	41	15.1%
III	61	22.5%
IV	136	50.2%
Valeurs manquantes	17	6.3%
Stade N		
N0	39	14.4%
N1	67	24.7%
N2	115	42.4%
N3	39	14.4%
Valeurs manquantes	11	4.1%
Stade M		
M0	22	8.1%
M1a	110	40.6%
M1b	77	28.4%
M1c	55	20.3%
Valeurs manquantes	7	2.6%
Urgences		
Non	217	80.1%
Syndrome Cave Supérieur	12	4.4%
Syndrome Pancoast Tobias	6	2.2%
Syndrome pleural	27	10%
Autres	6	2.2%
Valeurs manquantes	3	1.1%
PS(OMS)		
1	181	66.8%
2	59	21.8%
3	14	5.2%
4	9	3.3%
Valeurs manquantes	8	3.0%
Chirurgie		
Non	248	91.5%
Oui	23	8.5%
Radiothérapie		
Non	215	79.3%
Oui	56	20.3%
Chimiothérapie		
Non	31	11.4%
Oui	240	88.6%
Anémie		
Go	86	31.7%
G1	57	21.0%
G2	39	14.4%
G3	31	11.4%
G4	8	3.0%
Valeurs manquantes	50	18.5%

Neutropénie		
Go	159	58.7%
G1	27	10.0%
G2	10	3.7%
G3	15	5.5%
G4	13	4.8%
Valeurs manquantes	47	17.3%
Thrombopénie		
Go	186	68.6%
G1	12	4.4%
G2	6	2.2%
G3	9	3.3%
G4	9	3.3%
Valeurs manquantes	49	18.1%

2. Les facteurs pronostiques de la SSP

Une analyse univariée de Cox a été réalisée pour les variables suivantes : sexe, âge au diagnostic, statut alcool-tabagique, comorbidités, type histologique, classification TNM, urgences médicales au diagnostic, indice de performance de l'OMS, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, anémie, neutropénie, thrombopénie.

De cette analyse univariée de Cox, nous avons pu identifier les facteurs pronostiques suivants :

- Le sexe
- Les antécédents de cancer dans la famille
- Le stade M
- L'indice de performance de l'OMS
- La Chirurgie
- La radiothérapie
- La chimiothérapie
- L'anémie
- La thrombopénie

Ces facteurs pronostiques ont été inclus dans l'analyse multivariées de Cox. Il en ressort les facteurs pronostiques indépendants suivants :

- Le sexe masculin
- L'absence d'alcool-tabagisme
- Les comorbidités
- La radiothérapie
- La chimiothérapie
- La thrombopénie

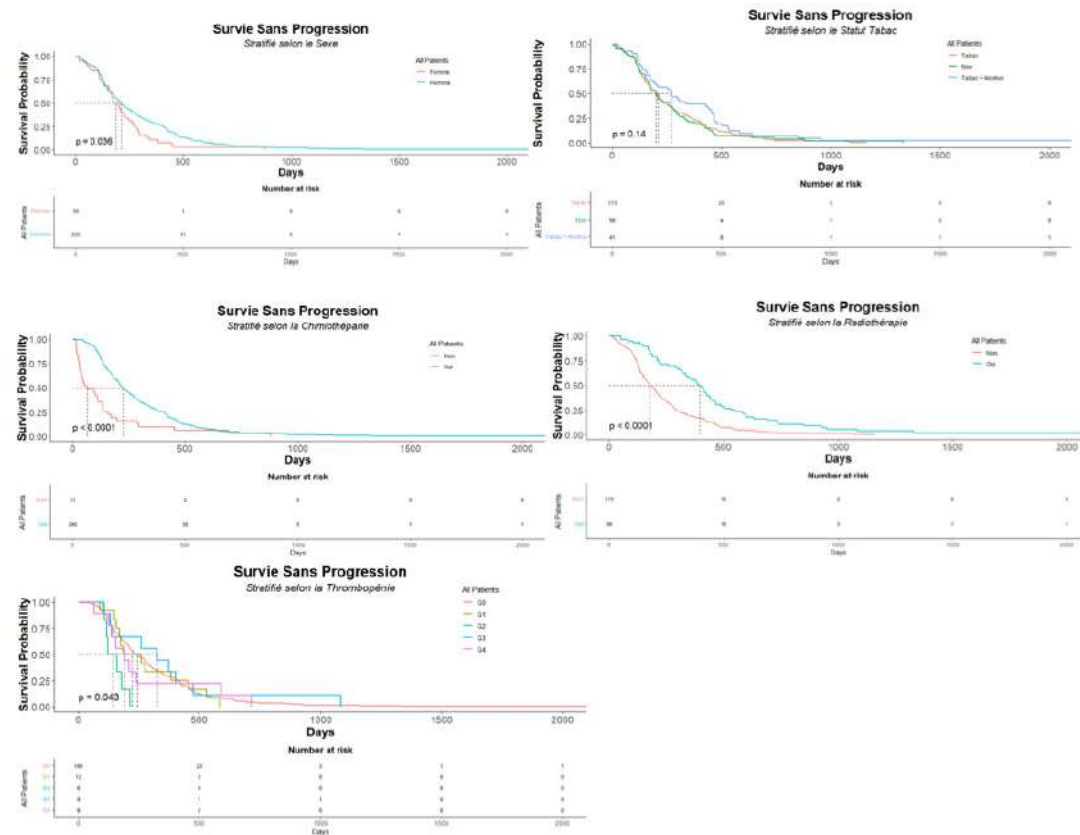


Figure 1. Courbes de Survie des différents facteurs pronostiques associés à la SSP.

Tableau 2. Analyse de régression des risques proportionnels de Cox univariée et multi-variée pour le pronostic des patients atteints de CP.

Caractéristiques	Analyse Univariée de Cox		Analyse Multivariée de Cox	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Sexe				
Femme	Référence		Référence	
Homme	0.69(0.49, 0.98)	0.037	0.52(0.3, 0.92)	0.02
Age au diagnostic				
20-54	Référence			
55-60	0.87(0.61, 1.24)	0.4		
61-67	0.89(0.62, 1.28)	0.5		
> 66	1.26(0.9, 1.77)	0.2		
Statut Alcool-Tabagique				
Tabac	Référence		Référence	
Tabac+Alcool	0.72(0.51, 1.01)	0.05	0.69(0.46, 1.03)	0.06
Non	1.02(0.75, 1.38)	0.9	0.56(0.35, 0.9)	0.01
Comorbidités				
Non	Référence		Référence	
Cancer	0.72(0.27, 1.93)	0.5	NA	NA
Cardiaque	1.29(0.77, 2.18)	0.3	1.29(0.59, 2.82)	0.5
Chirurgie	0.77(0.46, 1.27)	0.3	0.56(0.28, 1.09)	0.08
Endocrinienne	0.68(0.44, 1.06)	0.03	0.87(0.48, 1.58)	0.6
Pulmonaire	0.77(0.51, 1.17)	0.2	0.42(0.23, 0.77)	0.06
Histologie				
Adénocarcinome	Référence			
Carcinome Petites cellules	1.34 (0.75, 2.42)	0.3		
Carcinome épidermoïde	0.99(0.74, 1.34)	0.9		
Autres Carcinome Neuroendocrine	0.89(0.53, 1.5)	0.7		
Carcinome non spécifique	1.26(0.85, 1.86)	0.2		
Stade T				
I	Référence			
II	0.9 (0.50, 1.62)	0.7		
III	1.00(0.57, 1.74)	0.9		
IV	1.05(0.62, 1.77)	0.9		
Stade N				
N ₀	Référence			
N ₁	1.09(0.74, 1.62)	0.7		
N ₂	1.15(0.8, 1.66)	0.5		
N ₃	1.46(0.93, 2.28)	0.1		
Stade M				

M ₀	Référence			
M _{1a}	1.08(0.69, 1.72)	0.7	0.95 (0.56, 1.61)	0.9
M _{1b}	1.43(1.89, 2.30)	0.14	1.22(0.71, 2.07)	0.5
M _{1c}	1.66(1.01, 2.73)	0.04	0.95(0.53, 1.7)	0.9
Urgences				
Non	Référence			
Syndrome Cave Supérieur	1.08(0.6, 1.95)	0.8		
Syndrome Pancoast Tobias	0.93(0.41, 2.1)	0.9		
Syndrome Pleural	1.14(0.77, 1.71)	0.5		
Autres	1.03(0.45, 2.36)	0.9		
PS(OMS)				
1	Référence		Référence	
2	1.38(1.02, 1.85)	0.03	1.35(0.94, 1.93)	0.1
3	1.85(1.07, 3.21)	0.02	1.32(0.61, 2.86)	0.5
4	7.05(3.57, 13.9)	<0.001	NA	NA
Chirurgie				
Non	Référence		Référence	
Oui	1.64(1.07, 2.52)	0.02	1.36(0.84, 2.21)	0.2
Radiothérapie				
Non	Référence		Référence	
Oui	0.43(0.32, 0.57)	<0.001	0.44(0.3, 0.63)	<0.001
Chimiothérapie				
Non	Référence		Référence	
Oui	0.43(0.3, 0.63)	<0.001	3.88(1.17, 12.9)	0.02
Anémie				
G0	Référence		Référence	
G1	1.05(0.75, 1.47)	0.8	0.9(0.62, 1.3)	0.6
G2	1.35(0.92, 1.98)	0.12	1.4(0.92, 2.14)	0.12
G3	1.09(0.72, 1.65)	0.7	0.81(0.49, 1.32)	0.4
G4	2.76(1.32, 5.79)	0.007	1.83(0.84, 4.01)	0.13
Neutropénie				
G0	Référence			
G1	1.34(0.89, 2.03)	0.2		
G2	0.69(0.37, 1.32)	0.3		
G3	0.95(0.56, 1.61)	0.8		
G4	1.28(0.73, 2.26)	0.4		
Thrombopénie				
G0	Référence			
G1	1.07(0.60, 1.93)	0.8	0.98(0.53, 1.83)	0.9
G2	3.39(1.48, 7.77)	0.004	2.81(1.18, 6.7)	0.02
G3	0.82(0.42, 1.60)	0.6	0.87(0.41, 1.85)	0.07
G4	1.1(0.56, 2.15)	0.8	1.38(0.6, 3.16)	0.5

3. Nomogram

Selon les facteurs pronostiques indépendants retenus dans notre cohorte, nous avons pu développer un nomogram pour prédire le pronostic des patients avec CP (Figure 2).

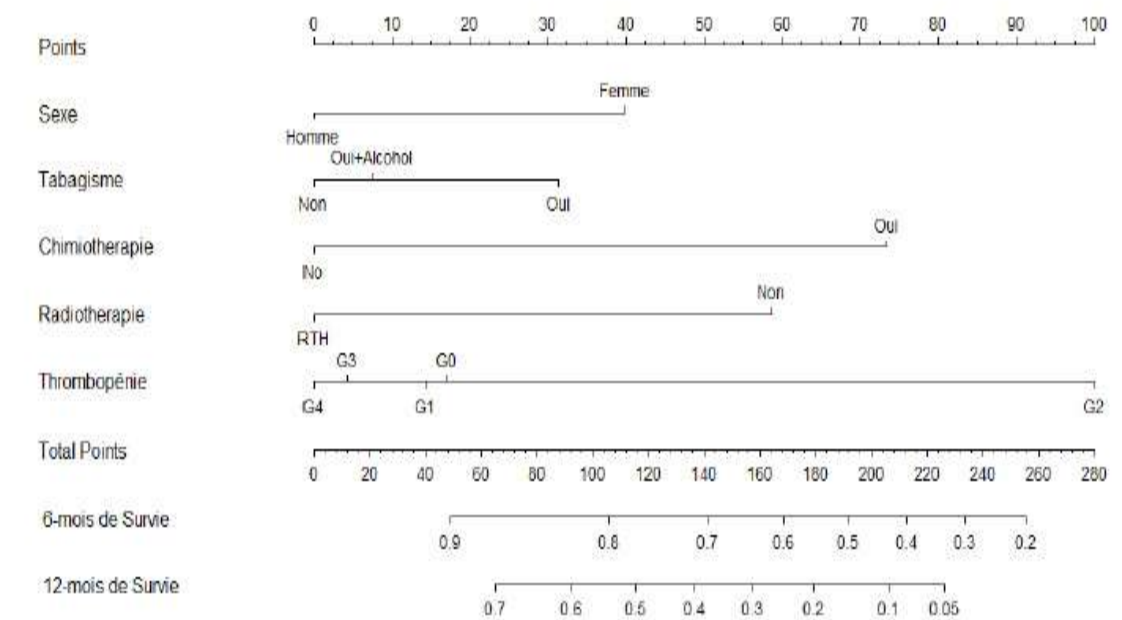


Figure 2 . Nomogram pour prédire la SSP à 6 et 12 mois.
Le total des points sera calculé en additionnant les points de chaque facteur pronostique et en les correspondant à la probabilité de 6 et 12 mois de SSP.

Comme le montre la figure 2, la thrombopénie a contribué au maximum au pronostic, suivie de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Ces derniers ont eu des effets modérés sur le pronostic tandis que le statut tabagique et le sexe ont montré peu d'effet sur le pronostic. En additionnant le score total et en le rapportant sur l'échelle de points, nous avons pu facilement tracer une ligne droite vers le bas pour déterminer la probabilité estimée de survie à chaque point de temps.

4. Evaluation du nomogramme

Les courbes ROC ont montré que l'aire sous la courbe (AUC) du modèle prédictif pour la SSP à 6 mois et à 12 mois a atteint respectivement 0,64 et 0,73. Ce qui dénote d'une meilleure capacité discriminative (Figure3).

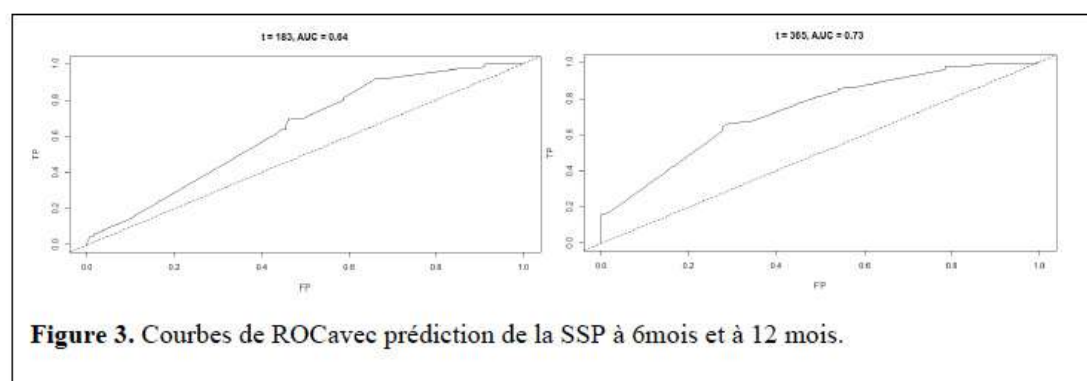


Figure 3. Courbes de ROC avec prédiction de la SSP à 6 mois et à 12 mois.

Les courbes de calibrations pour la SSP à 6 mois et à 12 mois ont démontré un fort accord entre les probabilités réellement observées et les probabilités prédites (Figure4).

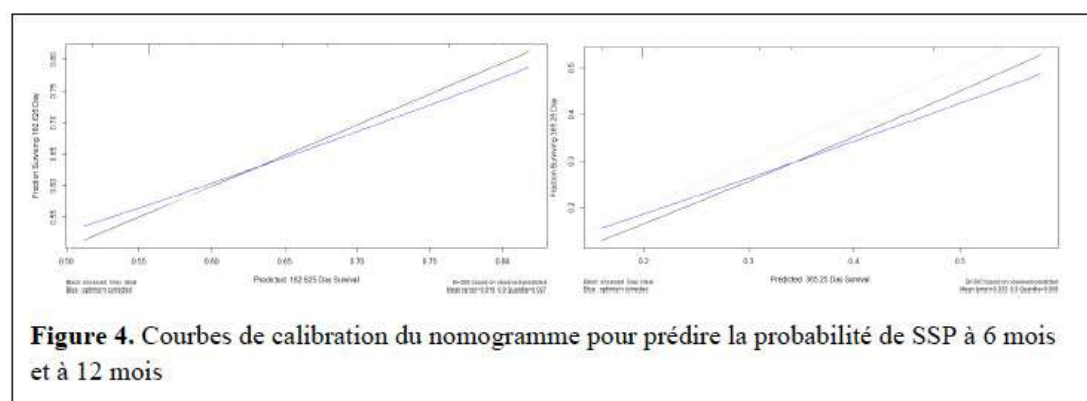


Figure 4. Courbes de calibration du nomogramme pour prédire la probabilité de SSP à 6 mois et à 12 mois

Discussion

Dans cette étude, nous avons construit un modèle prédictif clinique de la SSP des patients avec un CP. Au total, 271 patients ont répondu à nos critères d'inclusion et 6 facteurs pronostiques indépendants ont été identifiés par l'analyse de régression de Cox. Ces facteurs ont été incorporés pour établir un modèle clinique de prédiction. La courbe ROC indique que le modèle de prédiction a une capacité acceptable de distinction entre les patients. Comme il est montré sur la Figure 2, le modèle peut prédire avec précision la SSP à 6 mois et à 12 mois. Pour autant que nous sachions, il s'agit de la première étude qui rapporte une prédiction de la SSP des patients atteints d'un CP à travers un nomogramme sur la base de données uniquement marocaine et africaine. Le CP étant une pathologie très hétérogène, notre modèle pourra faciliter nos décisions thérapeutiques et nous permettre d'entretenir nos patients sur les différents choix thérapeutiques en fonction du stade tumoral [17].

Le nomogramme proposé contient plusieurs facteurs pronostiques indépendants - sexe, statut tabagique, radiothérapie, chimiothérapie, et thrombopénie - qui ont été choisis en appliquant la méthode de sélection univariée et multivariée de régression de Cox. Ces résultats étaient en concordance avec les rapports précédents sur les facteurs de risque du CP [18-20].

La variable comorbidité est un facteur important qui a été établi dans de nombreux cancers [21-23] et certaines études similaires soutiennent également la relation entre la présence des comorbidités et une meilleure survie [24-26]. Comme cette dernière était un facteur significatif lié à la progression, nous avons prudemment décidé de ne pas l'inclure dans le nomogramme final car le C-index s'est altéré par 0,06 après l'avoir ajouté au modèle actuel. De plus, nous avons également testé un modèle modifié en mettant l'âge et les valeurs des plaquettes dans le nomogramme en variable continue, mais la discrimination était légèrement altérée (C-index, 0,60). La chirurgie n'a pas été retenue comme facteur candidat car ce type de traitement n'est recommandé que pour les tumeurs à un stade précoce et très localisée. Cette thérapie, lorsqu'elle est introduite dans le nomogramme a un impact contradictoire entraînant l'attribution d'un mauvais score aux patients. De plus, une forte proportion de données manquantes et un biais temporel serait introduit parce que la chirurgie n'est pas une routine de traitement dans notre centre.

Il a également été rapporté que la radiothérapie seule peut prolonger la durée médiane de survie [27-29] et notre étude a montré que la chimiothérapie est un facteur de bon pronostic pour les patients.

Nos résultats suggèrent aussi que le statut tabagique est associé à un mauvais pronostic comparativement au non tabagique ce qui est très cohérent avec les résultats des études précédents [30,31].

La thrombopénie étant un effet secondaire dû au traitement par chimiothérapie, elle a été associée dans certaines études au mauvais impact sur la survie en entraînant un retard thérapeutique ou une réduction de la dose de chimiothérapie et dans certain cas une augmentation du risque hémorragique[32,33]. De façon intéressante, nous avons trouvé que le deuxième grade de thrombopénie est lié au mauvais pronostic comparativement aux autres grades.

La validation du nomogram est essentielle pour éviter l'overfitting du modèle et pour pouvoir la rendre utile en pratique clinique en la généralisant [34].

Dans la présente étude, les graphiques de calibrations ont montré un accord optimal entre la prédiction et l'observation réelle, ce qui a garanti la répétabilité et la fiabilité du nomogram. Par rapport à l'étude des facteurs de risque indépendants, le développement des modèles de prédiction clinique est plus significatif pour améliorer le pronostic des patients. Plus important encore, les indicateurs inclus dans cette étude sont tous cliniquement faciles à obtenir.

Il est à noter que notre étude est limitée par le caractère rétrospectif de la collecte des données et la non-intégration de certains paramètres pronostiques reconnus (différenciation des cellules tumorales, perméation lymphatique, invasion vasculaire, invasion péri-neurale), et certains facteurs moléculaires importants (mutation EGFR, translocation ALK). Des efforts supplémentaires sur la collecte prospective de données et le suivi des patients, un recrutement géographique plus large et l'incorporation de certains autres facteurs permettront d'améliorer ce modèle.

En conclusion, nous avons établi et validé un nouveau nomogram pour prédire la survie des patients atteints de CP. À travers ce modèle, les cliniciens pourront estimer plus précisément la probabilité de progression individuelle de chaque patient et identifier les sous-groupes de patients qui ont besoin d'une stratégie de traitement spécifique.

Remerciements

Financement : Aucun

Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références

1. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol* [Internet]. 2017 Aug 28 [cited 2022 Dec 26];7:193. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00193/full>
2. Tang M, Abbas HA, Negrao MV, Ramineni M, Hu X, Hubert SM, et al. The histologic phenotype of lung cancers is associated with transcriptomic features rather than genomic characteristics. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Dec 6 [cited 2022 Dec 26];12(1):7081. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27341-1>
3. *nscl_blocks.pdf* [Internet]. [cited 2022 Dec 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf
4. *sclc.pdf* [Internet]. [cited 2022 Dec 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
5. Lababede O, Meziane MA. The Eighth Edition of TNM Staging of Lung Cancer: Reference Chart and Diagrams. *The Oncologist* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Dec 26];23(7):844–8. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/23/7/844/6439638>
6. Lung Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging [Internet]. [cited 2022 Dec 26]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging.html>
7. Lung Cancer Facts: 29 Statistics and Facts | LCFA [Internet]. Lung Cancer Foundation of America. [cited 2022 Dec 26]. Available from: <https://lcfamerica.org/lung-cancer-info/lung-cancer-statistics/>
8. Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P. The Impact of Additional Prognostic Factors on Survival and their Relationship with the Anatomical Extent of Disease Expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the Proposals for the 7th Edition. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Dec 26];3(5):457–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415314532>
9. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance Status and Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Survival in Non-small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Analysis of 26,957 Patients with NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2010 May [cited 2022 Dec 26];5(5):620–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415321353>
10. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic

sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2014 Oct [cited 2022 Dec 26];86(1):78–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500214003201>

11. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Apr [cited 2022 Dec 26];16(4):e173–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514711167>

12. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Dec 26];136(1):260–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369209604359>

13. Huang Z, Hu C, Tong Y, Fan Z, Zhao C. Construction of a nomogram to predict the prognosis of non-small-cell lung cancer with brain metastases. *Medicine* [Internet]. 2020 Jul 31 [cited 2022 Dec 26];99(31):e21339. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000021339>

14. Wang Y, Li J, Xia Y, Gong R, Wang K, Yan Z, et al. Prognostic Nomogram for Intrahepatic Cholangiocarcinoma After Partial Hepatectomy. *JCO* [Internet]. 2013 Mar 20 [cited 2022 Dec 26];31(9):1188–95. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.41.5984>

15. Li J, Chen S, Peng S, Liu Y, Xing S, He X, et al. Prognostic nomogram for patients with Nasopharyngeal Carcinoma incorporating hematological biomarkers and clinical characteristics. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 26];14(5):549–56. Available from: <http://www.ijbs.com/v14p0549.htm>

16. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 Dec 27]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4757-3462-1>

17. Liang W, Zhang L, Jiang G, Wang Q, Liu L, Liu D, et al. Development and Validation of a Nomogram for Predicting Survival in Patients With Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2022 Dec 27];33(8):861–9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.56.6661>

18. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *BRE* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2022 Dec 27];9(2):112–21. Available from: <http://breathe.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/20734735.006911>

19. Alexander M, Wolfe R, Ball D, Conron M, Stirling RG, Solomon B, et al. Lung cancer prognostic index: a risk score to predict overall survival after the diagnosis of non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2017 Aug [cited 2022 Dec 27];117(5):744–51. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc2017232>

20. Campos-Balea B, Castro Carpeño J, Massutí B, Vicente-Baz D, Pérez Parente D, Ruiz-Gracia P, et al. Prognostic factors for survival in patients with metastatic lung adenocarcinoma: An analysis of the SEER database. *Thorac Cancer* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Dec 27];11(11):3357–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1759-7714.13681>

21. Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN, et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Dec 27];20(1):2. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-6472-9>

22. Roy S, Vallepu S, Barrios C, Hunter K. Comparison of Comorbid Conditions Between Cancer Survivors and Age-Matched Patients Without Cancer. *J Clin Med Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 27];10(12):911–9. Available from: <http://www.jocmr.org/index.php/JOC-MR/article/view/3617>

23. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment: Cancer and Comorbidity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2016 Jul [cited 2022 Dec 27];66(4):337–50. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21342>

24. Zhu D, Ding R, Ma Y, Chen Z, Shi X, He P. Comorbidity in lung cancer patients and its association with hospital readmission and fatality in China. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Dec 27];21(1):557. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08272-y>

25. Sigel K, Wisnivesky JP. Comorbidity Profiles of Patients with Lung Cancer: A New Approach to Risk Stratification? *Annals ATS* [Internet]. 2017 Oct [cited 2022 Dec 27];14(10):1512–3. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201706-442ED>

26. Dima S, Chen KH, Wang KJ, Wang KM, Teng NC. Effect of Comorbidity on Lung Cancer Diagnosis Timing and Mortality: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *BioMed Research International* [Internet]. 2018 Nov 4 [cited 2022 Dec 27];2018:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1252897/>

27. Koçak Uzel E. Radiotherapy in lung cancer: Current and future role. *Sisli Etfal* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 28]; Available from: <https://www.journalagent.com/sislietfaltp/pdfs/>

28. Vinod SK, Hau E. Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions. *Respirology* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Dec 28];25(S2):61–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.13870>

29. Turrissiii A, Bogart J, Sherman C, Silvestri G. The role of radiotherapy and chemotherapy for curative management of medically inoperable and stage III nonsmall cell lung cancer, and radiotherapy for palliation of symptomatic disease. *Respiratory Care Clinics* [Internet]. 2003 Jun [cited 2022 Dec 28];9(2):163–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078533702000874>

30. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology* [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Dec 28];24(2):301–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419368589>

31. Gajalakshmi V, Hung RJ, Mathew A, Varghese C, Brennan P, Boffetta P. Tobacco smoking and chewing, alcohol drinking and lung cancer risk among men in southern India. *Int J Can-*

cer [Internet]. 2003 Nov 10 [cited 2022 Dec 28];107(3):441–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.11377>

32. Mones JV, Soff G. Management of Thrombocytopenia in Cancer Patients. In: Soff G, editor. *Thrombosis and Hemostasis in Cancer* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cited 2022 Dec 28]. p. 139–50. (*Cancer Treatment and Research*; vol. 179). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-20315-3_9

33. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thrombosis Research* [Internet]. 2014 May [cited 2022 Dec 28];133:S63–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384814500114>

34. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How To Build and Interpret a Nomogram for Cancer Prognosis. *JCO* [Internet]. 2008 Mar 10 [cited 2022 Dec 28];26(8):1364–70. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.12.9791>

LE CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

R.Alem, S.Naciri, L.Omri, S.Lkhoyaali, S.Boutayeb, H.Errihani
Service d'oncologie médicale, Institut National d'Oncologie de Rabat

I. INTRODUCTION, DÉFINITION

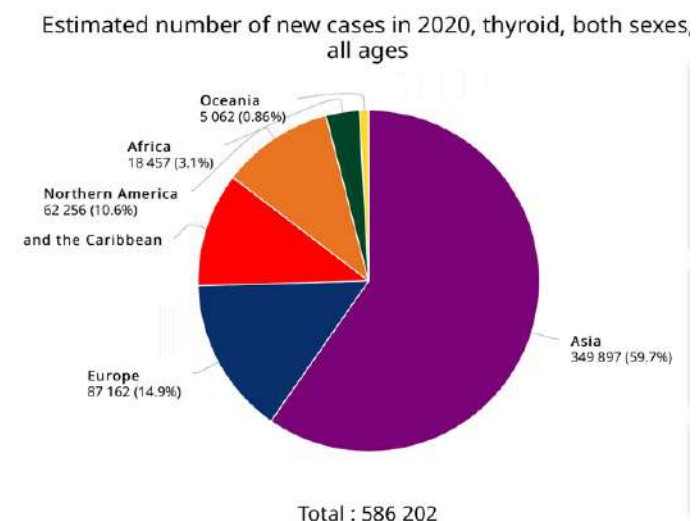
Les cancers thyroïdiens sont rares, ils représentent moins de 1% de tous les cancers. On distingue les cancers de la souche folliculaire de la thyroïde qui sont les plus fréquents : les carcinomes bien différenciés (papillaires, folliculaires, oncocytaires et peu différencié) et les carcinomes indifférenciés ou anaplasiques (les plus agressifs). Enfin, les carcinomes médullaires de la thyroïde qui sont beaucoup plus rares.

Le cancer médullaire de la thyroïde est une tumeur neuro endocrine rare (5% à 10% des cancers thyroïdiens), qui se développe aux dépens de cellules para folliculaires C de la thyroïde responsables de la sécrétion de calcitonine, qui sert de marqueur lors du diagnostic et de la surveillance post thérapeutique.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2020 environ 6000001 nouveaux cas sont diagnostiqués pour cancer de la thyroïde chaque année dans le monde, à Casablanca au Maroc , 19242 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été enregistré durant la période 2013-2017

Le carcinome médullaire de la thyroïde représente 5 a 10% des cancers thyroïdiens.



III. PATHOGÉNÈSE

Il existe des formes sporadiques (majoritaires : 75% des cas) et des formes familiales héréditaires (25% des cas) qui peuvent s'intégrer dans le cadre de néoplasies endocriniennes multiples de type II (NEM 2)3, provoqués par des mutations germinales de RET (Rearranged during Transfection).

L'analyse moléculaire du gène RET est proposée systématiquement devant tout carcinome médullaire de la thyroïde, afin de permettre le diagnostic d'une forme familiale, le dépistage des apparentés à risque porteurs de la mutation permettant ainsi leurs prise en charge chirurgicale précoce, voire prophylactique.

IV. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE, IMMUNOHISTOCHEMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Selon l'OMS : le carcinome médullaire de la thyroïde est développé à partir des cellules C de la thyroïde qui synthétisent la thyrocalcitonine.

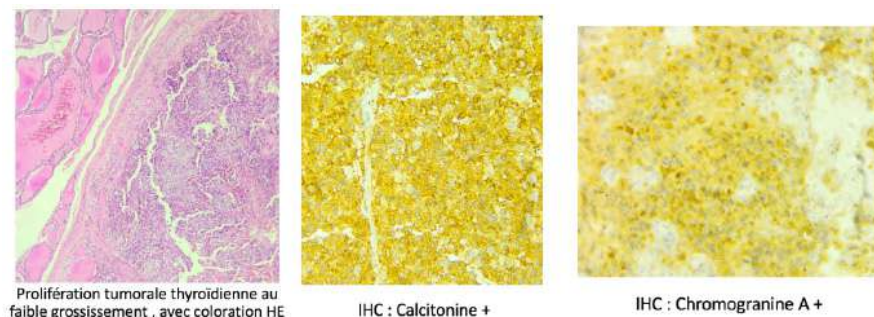
Macroscopiquement, il s'agit d'un nodule de taille variable, multifocal, non encapsulé.

Au niveau microscopique4 il est d'architecture solide, trabéculaire ou cribiforme, insulaire, avec des cellules fusiformes, ovales, rondes polygonales ou anguleuses, un cytoplasme abondant, faiblement éosinophile, amphiphile ou clarifié à limites souvent imprécises et siège de fines granulations. Le noyau est arrondi ou ovalaire, avec une chromatine poussiéreuse, finement granulaire, et les mitoses sont rares ou absentes. Le stroma est hyalin, fibrovasculaire dense, associé à des dépôts de substances amyloïdes.

Immunohistochimie : calcitonine +, Chromogranine A +, ACE +, synaptophysine +,

Thyroglobuline -, TTF1 +, KBPM +

Biologie moléculaire : recherche des mutations RET et RAS5



V. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Les circonstances de découvertes du CMT varie selon la forme sporadique ou familiale et le stade de la maladie.

Pour les formes sporadique, il peut s'agir d'un simple nodule thyroïdien siégeant généralement au niveau du tiers supérieur ou moyen du lobe, une adénopathie cervicale isolée, parfois une diarrhée motrice et un flush syndrome, ou des métastases à distance à savoir hépatiques, osseuses, ou ganglionnaires.

Les formes familiales aussi appelées néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2), sont généralement transmises selon un mode autosomique dominant, le CMT est dans ce cas multicentrique, bilatéral, la découverte se fait soit par dosage de la calcitonine basale ou après la recherche de mutation du proto-oncogène RET, on distingue trois variant phénotypiques de la NEM2 : la NEM2A, la NEM2B, et le CMT isolé familial

- **NEM2A** : c'est la forme la plus fréquente des NEM2, les patients sont atteints lors de la deuxième décennie de vie, elle associe un CMT, un phéochromocytome dans 20 à 50% des cas et parfois une hyperparathyroïdie primaire dans 5 à 20% des cas

- **NEM2B** : plus rares, les patients sont atteints lors de la première décennie de vie, elle associe un CMT, un phéochromocytome dans 50% des cas, une dysmorphie, une ganglioneuromatose digestive et sous muqueuse, et une hypertrophie des nerfs cornéens parfois.

- **CMT isolé familiales** : le diagnostic se fait à l'âge adulte

VI. BILAN PARACLINIQUE POUR LE DIAGNOSTIC (RADIOLOGIE ET BIOLOGIE AVEC ICONOGRAPHIE, PATIENTS DU SERVICE)

Devant chaque nodule thyroïdien ou adénopathie cervicale une échographie cervicale, voire un scanner cervical est nécessaire pour orienter le diagnostic et afin de savoir les caractéristiques radiologiques du nodule, ainsi que l'extension locorégionale.

La cytoponction à l'aiguille fine peut permettre le diagnostic si elle est réalisée par un opérateur expérimenté et complétée par immunomarquage à la calcitonine⁶⁻⁷⁻⁸. Le dosage de la calcitonine⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹ peut orienter le diagnostic en pré opératoire.

Le bilan pré opératoire repose sur la réalisation systématique du dosage de calcitonine de base par technique immuno-radiométrique qui est généralement supérieure à 500pg/ml.

Chaque valeur élevée de calcitonine doit être confirmée par un second prélèvement, et en cas d'une élévation douteuse, une réponse anormale à la pentagastrine est souvent pathognomonique du CMT.

La calcitonine et ACE sont des marqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs dans le carcinome médullaire de la thyroïde. Leurs concentrations sériques sont directement liées à la masse de cellules C12-13.

Ils ont un intérêt préopératoire important, une analyse de 300 cas de CMT traités par thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire a révélé que des taux sériques préopératoire de calcitonine <20 pg/ml (valeur de référence normale : <10 pg/ml) étaient associés à un risque

quasi nul de métastases ganglionnaires¹⁴. Quand la calcitonine est supérieure à 20 pg/ml, elle est associée à des métastases aux compartiments homolatéraux du cou. Tandis que des taux sériques de calcitonine supérieurs à 500 pg/ml suggèrent une maladie métastatique à distance, d'où l'intérêt d'un bilan d'extension préopératoire complet.

VII. BILAN D'EXTENSION, CLASSIFICATION, FACTEURS PRONOSTIQUES

Un bilan d'extension complet³ doit être réalisé lorsque la calcitonine dépasse les 100pg/ml, il comprend²⁹ un scanner cervico thoracique, une imagerie hépatique (à savoir IRM, TDM ou échographie), une scintigraphie osseuse, DOPA-Pet¹⁵⁻¹⁶, et un bilan biologique qui comprend un bilan phosphocalcique et parathyroïdien, et le dosage des dérivés méthoxylés urinaires des 24H.

À l'issue de ce bilan d'extension des facteurs pronostiques ont été identifiés à savoir ; l'âge du patient, la taille tumorale, l'extension extra thyroïdienne, le nombre des ganglions envahis ainsi que l'envahissement ganglionnaire, l'angioinvasion et la nécrose.

Ainsi une classification peut être proposée selon la 8^{ème} édition TNM 2017

		pTNM 8 ^{ème} édition (2017)
T	T1a	T ≤ 1 cm (avec ou sans extension microscopique extrathyroïdienne)
	T1b	1 cm < T ≤ 2 cm (avec ou sans extension microscopique extrathyroïdienne)
	T2	2 cm < T ≤ 4 cm (avec ou sans extension microscopique extrathyroïdienne)
	T3	T3a: T > 4 cm (avec ou sans extension microscopique extrathyroïdienne)
		T3b: T > 4 cm (avec extension macroscopique aux muscles périthyroïdiens (sternocleido-, thyro-sterno-omo-hyoidien))
	T4a	Quel que soit la taille avec extension extrathyroïdienne et invasion des tissus mous sous-cutanés, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'oesophage ou du nerf récurrent
	T4b	Quel que soit la taille avec extension extrathyroïdienne et invasion du fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux
N	N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
	Nx	Statut ganglionnaire inconnu
	N1a	Envahissement ganglionnaire secteur VI ou médiastinal supérieur (VII)
	N1b	Envahissement ganglionnaire secteur latéral ou rétropharyngé
M	M0	Pas de métastase à distance
	M1	Métastase à distance

	pTNM 8 ^{ème} édition (2017)	
	< 55 ans	≥ 55 ans
Stade I	tout T, tout N, M0	T1a/T1b/T2, N0, M0
Stade II	tout T, tout N, M1	T3N0M0 T1/T2/T3N1M0
Stade III		T4a, tout N, M0
Stade IV a		T4b, tout N, M0
Stade IV b		Tout T, tout N, M1

VIII. TRAITEMENT

1-Chirurgie

Le traitement radical du cancer médullaire de la thyroïde sporadique est un traitement chirurgical qui comporte une thyroïdectomie totale et bilatérale, avec un curage ganglionnaire¹⁷⁻¹⁸.

Le seul problème qui se pose à ce niveau, c'est que le diagnostic peut parfois être posé suite à l'examen anatomo pathologique d'une chirurgie non carcinologique d'un simple nodule thyroïdien, c'est dans cette situation là qu'une réintervention chirurgicale est nécessaire.

Pour les patients porteurs de mutation, l'âge recommandé pour la thyroïdectomie totale prophylactique dépend du type de mutation. Les personnes porteuses de mutations M918T devraient subir une thyroïdectomie totale au cours de la première année de vie. Pour ceux qui ont une mutation C634F ou A883F, la chirurgie peut être reportée jusqu'à l'âge de 5 ans, à moins que les niveaux de calcitonine n'augmentent. Ceux qui ont d'autres mutations doivent être surveillés à partir de 5 ans avec des dosages de calcitonine et une échographie du cou, la chirurgie peut être proposée si on observe une augmentation de la calcitonine¹⁹.

2-Radiothérapie

La radiothérapie²¹ est indiquée en adjuvant si résection R1, résection R2, ou chez les maladies localisées inopérables.

En cas de résection R1, pour l'atteinte microscopique, sur le lit tumoral ou les lymphatiques atteints, une dose de 60 à 66 Gy à 1.8 ou 2 Gy par fraction, et pour les aires ganglionnaires régionaux, une dose de 50 à 56 Gy à 1.6 à 2 Gy par fraction.

Une radiothérapie de sauvetage après résection R2, ou pour les tumeurs inopérables, avec une dose de 66 à 70 Gy à 1.8 ou 2 Gy par fraction pour les grosses tumeurs, une dose de 60 à 66 Gy à 1.8 ou 2 Gy par fraction pour l'atteinte microscopique à savoir le lit tumoral ou les lymphatiques atteints, et une dose de 50 à 56 Gy à 1.6 à 2 Gy par fraction pour les aires ganglionnaires régionaux.

Une radiothérapie palliative peut être proposée si métastases symptomatiques à visée antalgique, ou en cas de métastases cérébrale.

3-Traitement systémique des stades localisés

Le suivi post opératoire²¹ ce fait par le dosage de la calcitonine une semaine après, s'il est normal laisse augurer d'un bon pronostic, et dans les cas inverse, le dosage de l'ACE, ainsi qu'un test à la pentagastrine seront réalisés six semaines, si les résultats sont positifs, la maladie n'est donc pas éradiquée et la recherche d'un tissu tumoral résiduel est indiquée, et dans le cas contraire la guérison est probable et la surveillance biologique sera réalisée annuellement.

En cas de guérison, il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant, le seul traitement qui peut être administré en post opératoire c'est la lévothyroxine afin de normaliser la TSH²⁰.

En cas de rechute locale, une ré intervention chirurgicale reste le traitement optimal, une radiothérapie peut-être envisager si présence de contrainte chirurgicale²⁰.

Pour les rechutes non opérables, en cas de progression radiologique locale ou clinique, des traitements systémiques peuvent être proposés, à savoir le Vandetanib, le Cabozantinib, Selpercatinib et Pralsetinib si présence d'une mutation Ret²⁰.

4- Traitement systémique des stades avancé

Le carcinome médullaire de la thyroïde au stade avancé a connu des avancées majeures ces dernières années, du passage de l'utilisation de la chimiothérapie (combinaison doxorubicine, 5FU, dacarbazine, vincristine et cyclophosphamide)²² qui n'a pas donné de bons résultats, avec un taux de réponse objective de 20% et une amélioration symptomatique transitoire, sans bénéfice sur la survie, à l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase.

Le Cabozantinib et le Vandetanib inhibent l'activité de la kinase RET, ils ont un effet anti tumoral par inhibition de la voie angiogénique, y compris le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire de type 2 (VEGFR2).

Le Vandetanib²³ est le premier TKI approuvé à la dose de 300 mg/ jour pour le traitement des patients suivis pour un carcinome médullaire de la thyroïde inopérable, localement avancé ou métastatique.

Le traitement à long terme avec Vandetanib (dans l'essai ZETA) a démontré une différence statistiquement significative en survie sans progression (30,5 vs 19,3 mois pour le placebo ; p = 0,001) dans une étude de phase III randomisée menée chez des patients atteints

d'un carcinome médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique. La réponse objective était de 45% versus 13% pour le placebo ($p=0.001$), le contrôle de la maladie (87% versus 71 %; $p=0.001$), et la réponse du taux de calcitonine (69% versus 3%; $p=0.001$).

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

Une autre étude de phase III randomisée (essai EXAM) a testé le Cabozantinib²⁴ à la dose de 140 mg/j versus placebo chez 330 patients ayant un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique. La PFS était de 11.2 mois pour le Cabozantinib versus 4 mois pour le placebo. La réponse objective était de 28% pour le Cabozantinib versus 0% pour le placebo.

Une analyse approfondie des résultats de cette étude a montré que la mutation RET et RAS sont significativement liées à une meilleure réponse au traitement.

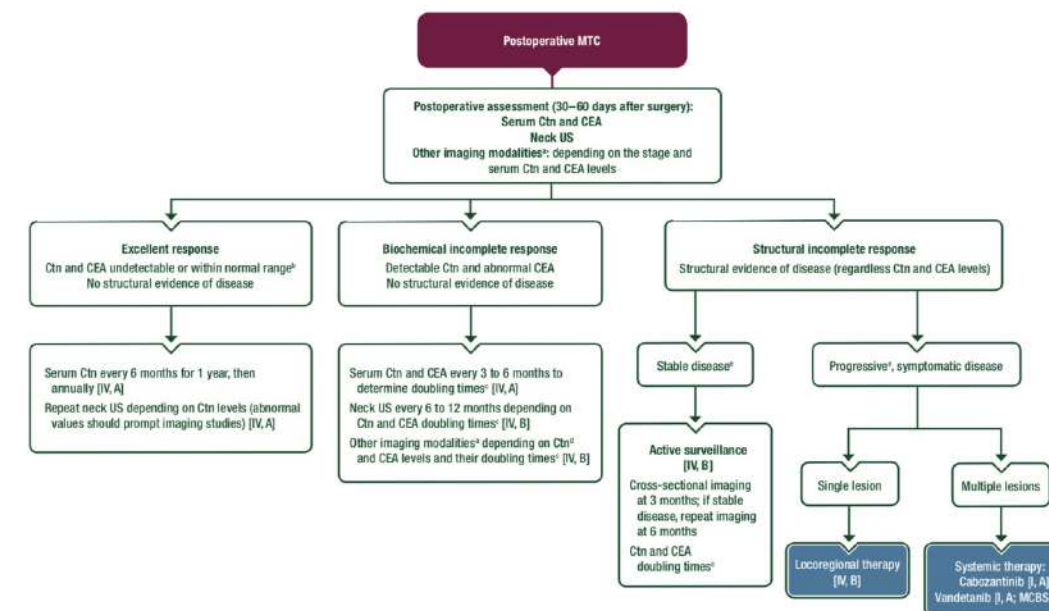
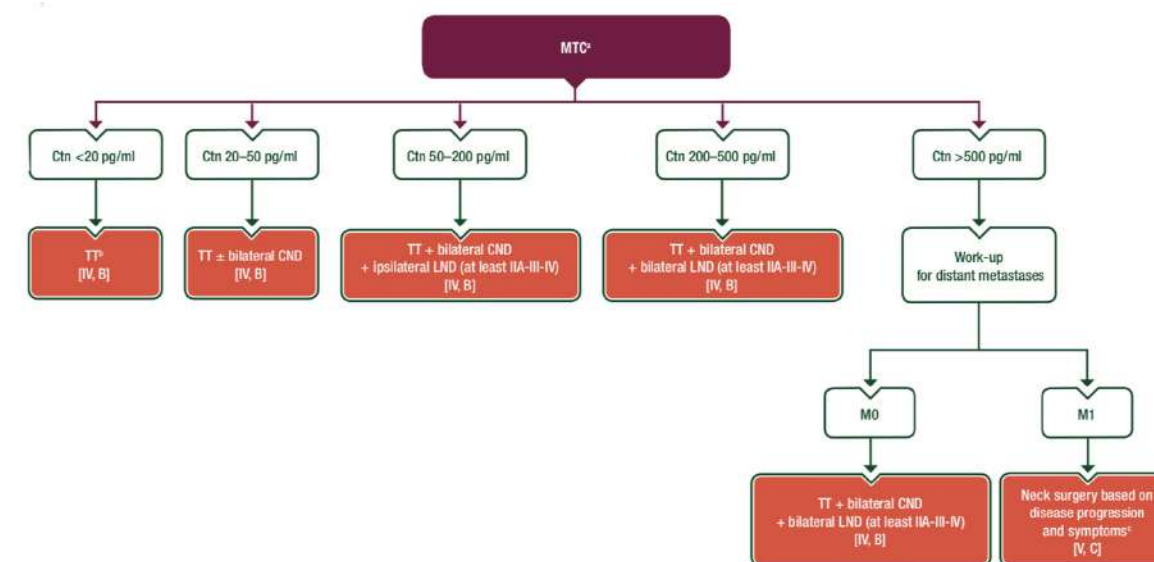
D'autres TKI anti-angiogéniques (par exemple sorafenib, motesanib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib) ont déjà été testés en phase II chez des patients atteints de CMT avancé. Les résultats les plus intéressants concernaient le sunitinib et le lenvatinib, qui étaient associés à des taux de réponse de 50 % et 36 %, respectivement²⁵.

Les essais LIBRETTO 00126 et Arrow²⁷, sont des études phase I/II en cours qui étudie la place du Selpercatinib et Pralsetinib dans les carcinomes médullaires de la thyroïde, avec mutation RET, chez les patients soit naïfs de tout traitement, ou après progression sous Cabozantinib ou Vandétinib.

Le pembrolizumab est également une option pour les patients atteints de CMT avec TMB-H (≥ 10 mut/Mb), sur la base des résultats de l'essai de phase II KEYNOTE-15828.

Pour certaines formes métastatiques du carcinome médullaires de la thyroïde asymptomatique la surveillance seule peut être proposée, en cas de non disponibilité des inhibiteurs de tyrosine kinases.

IX. RECOMMANDATIONS³¹



X. PRONOSTIC

La probabilité de guérison du CMT dépend du stade de la tumeur au moment du diagnostic. Les principaux facteurs associés à un mauvais pronostic sont un âge avancé, des tumeurs volumineuses, des métastases locales et à distance, la présence de la mutation somatique M918T et des temps de doublement de la calcitonine et de l'ACE faibles³⁰.

Le taux de survie chez les patients qui ont négativé leur marqueur biologique en post opératoire à 5 et a 10 ans est de 98% et 95%.

Les niveaux de calcitonine et d'ACE chez les patients atteints d'une maladie persistante peuvent rester constamment élevés pendant des années ou peuvent présenter des augmentations rapides.

Ainsi, les mesures en série de la calcitonine et de l'ACE permettent une évaluation plus précise de la progression de la maladie.

Le temps de doublement de la calcitonine est corrélé aux taux de survie et de récurrence tumorale.

Les taux de survie à 5 ans et 10 ans sont respectivement de 25 et 8 % lorsque le temps de doublement est inférieur à 6 mois, et de 92 et 37 % respectivement lorsque le temps de doublement varie de 6 mois à 2 ans²¹.

Le temps de doublement de la calcitonine s'est avéré être un meilleur prédicteur de la survie, alors que le temps de doublement de l'ACE semble être plus utile pour prédire le pronostic.

XI. CONCLUSION

Le carcinome médullaire de la thyroïde est un cancer de croissance généralement lente avec un pronostic favorable. Sa prise en charge est pluridisciplinaire, et fait l'objet de recommandations régulièrement mises à jour.

Le traitement de première intention du cancer médullaire de la thyroïde repose sur une thyroïdectomie totale avec un curage ganglionnaire, et afin de réaliser cette chirurgie dans de bonnes conditions et en un seul temps opératoire, il est indispensable de diagnostiquer le carcinome médullaire de la thyroïde en préopératoire, par dosage de la calcitonine avant toute chirurgie thyroïdienne. Devant tous carcinome médullaire de la thyroïde, il est indispensable de rechercher une forme familiale.

Les connaissances en oncogénétique thyroïdienne ont évolué de façon importante ces dernières années ce qui a permis l'émergence de thérapies ciblées dans la maladie métastatique.

XII. RÉFÉRENCES :

1. World Health Organization. Cancer Today – GLOBOCAN 2020 [cited 2022 25 March]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/h_ome. (Accessed 25 March 2022.)

2. Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2013-2017. Available from : https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/Registre_des_Cancers_de_la_Region_du_Grand_Casablanca_2013-2017.pdf

3. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163–8.

4. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. OMS pathology and genetics, tumours of endocrine organs. Lyon: IARC press; 2004 (320p).

5. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E364-369.

6. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10 864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163–8.

7. Hahms JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73–80.

8. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT): study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338–41.

9. Karges W, Dralle H, Raue F, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: german evidenced-based consensus recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112: 52–8.

10. Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of

medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999;9:579–82.

11. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, et al. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589–93.

12. Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 450–455.

13. Costante G, Durante C, Francis Z et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(1): 35–44

14. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2655–2663.

15. Treglia G, Rufini V, Salvatori M et al. PET imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma. *Int J Mol Imaging* 2012; 2012: 1.

16. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JJ, Guerrero-Vázquez R et al. Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(12): 2004–2013.

17. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2655–2663.

18. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999; 229(6): 880–887; discussion 887–888.

19. Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567–610.

20. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf version 2023

21. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-

analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(4): 534–542.

22. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347.

23. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 134–141.

24. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(29): 3639–3646.

25. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347.

26. Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H., Lorch, J., ... & Cabanillas, M. E. (2020). Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *New England Journal of Medicine*, 383(9), 825–835.

27. Subbiah, V., Hu, M. I. N., Gainor, J. F., Mansfield, A. S., Alonso, G., Taylor, M. H., ... & Doebele, R. C. (2020). Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *J Clin Oncol*, 38(15 Suppl), 109.

28. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353–1365. Available at:

29. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, et al. Medullary thyroid carcinoma: an update on imaging. *J ThyroidRes* 2019; 2019: 1893047.

30. Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, et al. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999;9:579–82.

31. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32555-2/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32555-2/pdf)
32.

TUMEUR TRITON MALIGNE : À PROPOS D'UN CAS

Y.AL HARRAK, S.NACIRI, S.LKOYAALI, S.BOUTAYEB, H.ERRIHANI

INTRODUCTION :

Les tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques ou MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors) représentent 5 à 10 % des sarcomes des tissus mous. Ces tumeurs surviennent dans 50% des cas chez les patients atteints de neurofibromatose type 1 (NF1), l'autre moitié survenant de façon sporadique. Les TMGN peuvent présenter un contingent hétérologue, le plus décrit étant le contingent rhabdomyosarcomateux. Cette association constitue une entité dénommée tumeur triton maligne (TTM). Nous rapportons un cas de TTM chez une patiente atteinte de NF1.

CAS CLINIQUE :

Il s'agit d'une patiente âgée de 51 ans, ayant comme antécédent: une neurofibromatose, une bronchopneumopathie obstructive chronique, une tabagisme chronique sévère et a consulté pour une masse sous cutanée au niveau de l'hémithorax droit évoluant depuis plusieurs mois. Un scanner thoracique a mis en évidence une masse sous cutanée dorsale en regard du 7ème et 8ème arc postérieur droit ovalaire bien limitée mesurant 48*21mm d'allure suspecte associée à un complexe ganglio-tumoral médiastinale antérieure et un magma d'ADP axillaire gauche et cervicale homolatérale. La patiente a bénéficié d'une biopsie ganglionnaire axillaire gauche qui a révélé une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques avec différenciation rhabdomyoblastique appelée également tumeur du triton maligne. L'étude immunohistochemique trouve PS100 +, CD34-, Desmine+, Ki67 30%. Le reste du bilan d'extension était négatif. Le dossier a été présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire et la décision était de faire une chimiothérapie palliative. La patiente a reçu 5 cycles de Doxorubicine à la dose de 75 mg/m². Avec à l'évaluation après la 3ème cure, stabilité lésionnelle selon critères RECIST. Cependant à la 5ème cure de chimiothérapie, la patiente a présenté une infection Covid 19 compliquée d'une détresse respiratoire suite à laquelle elle est décédée.

DISCUSSION :

La tumeur triton maligne est un sous type de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques, se caractérise par la présence d'une composante hétérologue de type rhabdomyosarcomateuse [1,2]. Elle a été décrite pour la première fois en 1932 par Masson [3]. Le terme de tumeur triton maligne fut introduit par Woodruff [2] par analogie à l'expérience de Locatelli [3]. Il avait observé, après implantation d'un nerf sciatique sur une Salamandre Triton, la croissance d'un membre surnuméraire contenant du tissu nerveux et musculaire. Depuis, il est établi que les cellules de l'ectomésenchyme, une sous-population de cellules issues de la crête neurale, sont à l'origine des cellules de Schwann, ainsi des cellules musculaires striées, osseuses et cartilagineuses [4], expliquant la présence occasionnelle de ces différents contingents mésenchymateux dans les TMGN.

Les trois critères histologiques de diagnostic de la TTM proposés par Woodruff en 1973 sont [5] :

- survenant le long d'un nerf périphérique ou chez un patient atteint de NF1 ou dans une localisation typique d'une tumeur nerveuse périphérique, ou d'une métastase typique d'une telle tumeur;
- présentant en grande partie une différenciation de cellules de Schwann ;
- présence d'un contingent rhabdomyosarcomateux provenant de la tumeur des nerfs périphériques, et non pas d'une extension ou d'une métastase d'un rhabdomyosarcome extrinsèque

Cependant, cette définition a été élargie, incluant des tumeurs avec différenciation rhabdomyoblastique prédominante et présence focale de cellules de Schwann [6]. Des tumeurs à différenciation rhabdomyoblastiques entières ont été rapportées et identifiées grâce à la perte d'expression d'H3K27me3 [7].

Si les TMGN représentent 5 à 10 % des sarcomes des tissus mous, la fréquence des TTM représenterait environ 20 % des TMGN [8,9,10], mais les données disponibles sont contradictoires ; en se basant sur les données du réseau français de relecture des sarcomes de l'INCa (RRePS), les TTM représentent 5 % des TMGN.

Les caractéristiques épidémiologiques des TTM ressemblent aux autres TMGN, près de la moitié des TMGN se développent en contexte NF1 [4], et entre 38 et 57 % pour les TTM [11]. Les TTM sur terrain neurofibromatose type 1 surviennent plus précocement, que les formes sporadiques [12]. La distinction avec une TMGN classique est importante, car le pronostic est plus mauvais et la survie à 5 ans étant d'environ 10 % contre 35 % dans les formes classiques [10].

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Une résection chirurgicale incomplète ;
- La récurrence locale ;
- Le développement de métastases.

TTM se localisent habituellement au niveau des extrémités proximales des membres (nerf sciatique, plexus brachial) mais aussi dans le thorax et le pelvis, rarement la sphère ORL et le cerveau (nerfs vestibulaire, trijumeau). Elles possèdent un potentiel métastatique justifiant la réalisation systématique d'un bilan d'extension [11].

Les localisations métastatiques sont diverses. En premier lieu, on retrouve des métastases pulmonaires, puis osseuses, pleurales, hépatiques et cérébrales [12,13].

Le contingent rhabdomyosarcome peut être de sous-type embryonnaire, pléomorphe ou à cellules fusiformes [11,14]. À l'analyse immunohistochimique (IHC), il exprime la vimentine, la myogénine, la desmine, MyoD1 [14].

Les diagnostics différentiels sont les mêmes que ceux des TMGN classiques si le contingent rhabdomyosarcomateux est focal ; incluant la plupart des autres sarcomes à cellules fusiformes. Lorsque le contingent rhabdomyosarcome est abondant, il faut envisager les diagnostics de rhabdomyosarcome embryonnaire, à cellules fusiformes, voir un ectomesenchymome. Ainsi, le contingent rhabdomyosarcomateux doit être distingué d'un envahissement musculaire strié de voisinage.

En l'absence d'anomalie génétique caractéristique des TTM validées, l'analyse en biologie moléculaire ou cytogénétique a surtout pour intérêt d'éliminer les diagnostics différentiels, la présence d'une mutation de NF1 ou d'un partenaire du complexe PRC2 apportera des arguments solides en faveur du diagnostic. Sur le plan thérapeutique, la chirurgie reste le traitement de première intention (exérèse complète en monobloc) ; guidée par l'échographie, la scanographie et surtout l'IRM [15], consiste sur une exérèse en marges saines d'autant plus qu'il s'agit de tumeurs localement avancées avec un potentiel de récurrence locale très important. La radiothérapie peut être pré-, per- ou postopératoire. Une dose totale d'au moins 60 Gy semble souhaitable [16, 17, 18], comme l'a montré l'étude de Wong et al. Dans laquelle le taux de contrôle local à 5 ans était de 73 % pour une dose totale d'au moins 60 Gy, contre 50 % pour une dose totale inférieure ($p = 0,021$) [19]. L'irradiation semble bénéfique en termes de contrôle local mais n'a pas d'impact sur la survie globale [18]. Son rôle reste à définir car le bénéfice réel est probablement biaisé du fait de son utilisation pour

les cas avancés, récidivant ou opérés en marges non saines [18]. La chimiothérapie quant à elle ne semble pas améliorer la survie [20]. Elle est souvent réalisée chez les patients avec des tumeurs volumineuses jugées non opérables ou chez les patients métastatiques. Les drogues utilisées sont variées : adriamycine, cisplatine, gemcitabine, vincristine, ifosfamide, cyclophosphamide, étoposide, sont les plus fréquemment utilisées [18]

CONCLUSION :

La tumeur triton maligne (TTM) est un sous-type de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGN) avec contingent hétérologue rhabdomyosarcomateux exclusif, rare et de mauvais pronostic. Cette entité illustre la grande hétérogénéité des TMGN, dont le diagnostic est difficile en l'absence de marqueur spécifique. Si ces tumeurs se développent préférentiellement chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1), des cas sporadiques peuvent survenir. Il n'existe pas de recommandation de prise en charge. La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement et la qualité de la première résection constitue un facteur pronostique déterminant. La radiothérapie améliore le contrôle local. La chimiothérapie est indiquée en cas de tumeur inextirpable ou métastatique.

RÉFÉRENCES

1. Heffner DK, Gnepp DR. Sinonasal fibrosarcomas, malignant schwannomas, and "Triton" tumors. A clinicopathologic study of 67 cases. *Cancer* 1992;70:1089-101.
2. Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW Jr. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer* 1973;32:426-39.
3. Nicolai P, Tomenzoli D, Berlucchi M, Facchetti F, Morassi L, Maroldi R. Malignant triton tumor of the ethmoid sinus and nasal cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:880-6.
4. Blentic A, Tandon P, Payton S, Walshe J, Carney T, Kelsh RN, et al. The emergence of ectomesenchyme. *Dev Dyn* 2008;237:592—601, <http://dx.doi.org/10.1002/dvdy.21439>.
5. JM, Chernik N, Smith M, Millett W, Foote F. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer* 1973;32:426—39
6. Daimaru Y, Hashimoto H, Enjoji M. Malignant "Triton" tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine cases. *Hum Pathol* 1984;15:768—78, [http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177\(84\)80169-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(84)80169-0)
7. Hornick JL, Nielsen GP. Beyond "Triton": malignant peripheral nerve sheath tumours with complete heterologous rhabdomyoblastic differentiation mimicking spindle cell rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2019;43:1323—30, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001290>

8. Le Guellec S, Decouvelaere A-V, Filleron T, Valo I, CharonBarra C, Robin Y-M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour is a challenging diagnosis: a systematic pathology review, immunohistochemistry, and molecular analysis in 160 patients from the French sarcoma group database. *Am J Surg Pathol* 2016;40:896—908, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000655>.
9. Pekmezci M, Reuss DE, Hirbe AC, Dahiya S, Gutmann DH, von Deimling A, et al. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumours and cellular schwannomas. *Mod Pathol* 2015;28:187—200, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2014.109>
10. Kamran SC, Howard SA, Shinagare AB, Krajewski KM, Jagannathan JP, Hornick JL, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours: prognostic impact of rhabdomyoblastic differentiation (malignant Triton tumours), neurofibromatosis 1 status and location. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:46—52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2012.09.001>.
11. Stasik CJ, Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumour with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant Triton tumour). *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:4.
12. Brooks JSJ, Freeman M, Enterline HT. Malignant "Triton" tumours. Natural history and immunohistochemistry of nine new cases with literature review. *Cancer* 1985;55:2543—9 [[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850601\)55:113.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850601)55:113.0.CO;2-4)].
13. Chaudhry I, Algazal T, Cheema A, Al Faraj A, Al Malki N, Mutairi H, et al. Mediastinal malignant triton tumour: a rare case series and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2019;62:115—9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.08.020>.
14. Rekhi B, Jambhekar NA, Puri A, Agrawal M, Chinoy RF. Clinicomorphologic features of a series of 10 cases of malignant Triton tumours diagnosed over 10 years at a tertiary cancer hospital in Mumbai, India. *Ann Diagn Pathol* 2008;12:90—7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2007.04.010>.
15. Rafailidis V, Kaziani T, Theocharides C, Papanikolaou A, Rafailidis D. Imaging of the malignant peripheral nerve sheath tumour with emphasis omicronn ultrasonography: correlation with MRI. *J Ultrasound* 2014;17:219—23.
16. Geller DS, Gebhardt M [informations en ligne] Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). Liddy Shriver Sarcoma Initiative; 2006 [Pages vérifiées le 04 mai 2015] <http://sarcomahelp.org/mpnst.html>.
17. Kar M, Deo SV, Shukla NK, Malik A, DattaGupta S, Mohanti BK, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) – clinicopathological study and treatment outcome of 24 cases. *World J Surg Oncol* 2006;4:55.
18. Anon. [informations en ligne sur le site Internet Wikibooks] San Francisco, California Radiation oncology/MPNST; 2012 [pages vérifiées 04 may 2015] http://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/MPNST.
19. Wong WW, Hirose T, Scheithauer BW, Schild SE, Gunderson LL. Malignant peripheral nerve

- sheath tumor: analysis of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:351—60
20. Beer, Timothy C. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): an overview with emphasis on pathology imaging and management strategies. 2012.

GESTION D'UNE PROTEINURIE MAJEURE CHEZ UN PATIENT SUIVI POUR CANCER COLIQUE

LONG SURVIVANT SOUS BEVACIZUMAB

Moussadikine A. (1), Bouchlaghem H. (1), Bachouchi K. (1), Fakri A. (1), Boutayeb S. (2), Ezzaitouni F. (3), Mouzount H. (1), Errihani H. (1,2).

1 : Hôpital universitaire internationale Cheikh Zayd

2 : Institut National d'oncologie

3 : Cabinet Dr Ezzaitouni

INTRODUCTION :

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, il a été approuvé par la FDA américaine en février 2004 pour l'indication du cancer colorectal métastatique. C'est le premier agent utilisé pour cibler l'angiogenèse tumorale(1).

Le bevacizumab se lie spécifiquement à la protéine VEGF-A, inhibant le processus d'angiogenèse. Des études ont montré que les agents anti-VEGF entraînent régression des microvaisseaux existants, la normalisation de la vascularisation mature survivante et l'inhibition de la croissance des vaisseaux et de la néovascularisation.

Le maintien de l'inhibition du ligand du VEGF peut empêcher la croissance de la tumeur et entraîner son rétrécissement avec le temps (2).

Ce mécanisme d'action explique également les toxicités spécifiques du bevacizumab en raison du rôle physiologique du VEGF.

Ainsi les principaux effets indésirables de cette classe thérapeutique sont l'hypertension artérielle, la protéinurie, le retard de cicatrisation, les hémorragies et les perforations gastro-intestinales.

Concernant la protéinurie, elle est liée à l'inhibition par le bevacizumab du rôle du VEGF dans l'entretien de l'endothélium vasculaire au niveau des glomérules rénaux.

Elle peut être de sévérité variable, allant d'une excrétion urinaire >300 mg/jour de

protéines (Grade 1) à un syndrome néphrotique (Grade 4).

L'incidence de la protéinurie dans divers essais cliniques sur les inhibiteurs de l'angiogenèse variait de 7 à 49 %, mais l'incidence de la protéinurie de grade 3-4 ($\geq 3,5$ g/l) a été observée dans 0,8 à 15 % des cas. (3)

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Patient âgé de 74 ans

Sans antécédents particulier

Opéré dans un contexte d'urgence (occlusion) pour une tumeur du colon droit avec découverte en préopératoire d'une tumeur localement avancée fusant vers la loge rénale et avec une carcinose débutante. Une chirurgie d'exérèse en monobloc (hémi colectomie droite emportant le rein homolatéral en intention RO) a été réalisée en Avril 2020 révélant sur la pièce opératoire un Adénocarcinome du colon droit classé T4N1M1 de type MSS et RAS muté.

Un bilan d'extension post opératoire a montré des foyers de carcinose et des lésions secondaires hépatiques

Le patient a démarré un protocole sans bevacizumab en raison de l'apparition d'une HTA mal contrôlée en post opératoire.

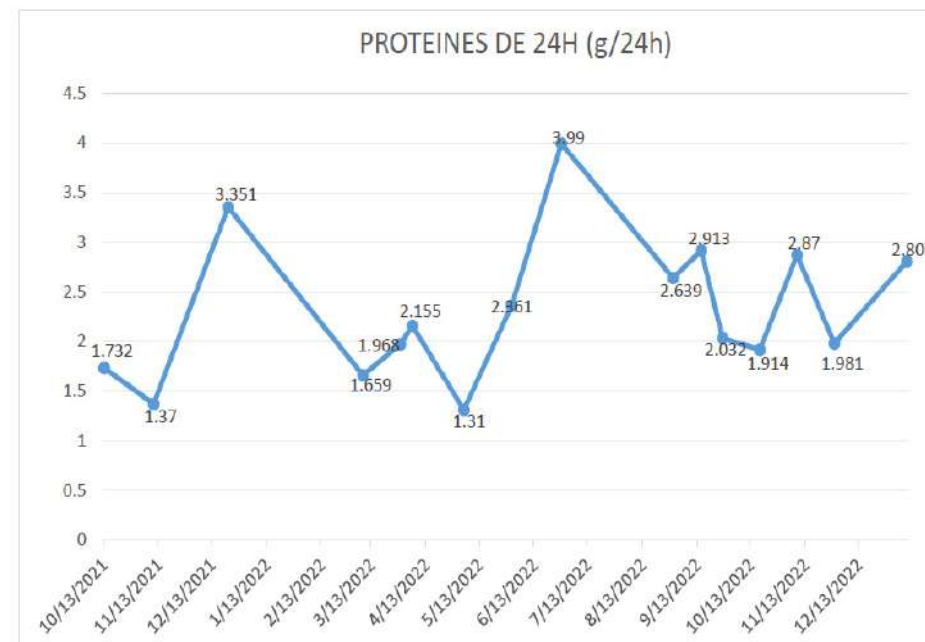
En cours d'évolution le patient a eu une hypertrophie bénigne de la prostate qui a été opérée.

Il a reçu un protocole FOLFOX bevacizumab durant 6 mois avec une excellente réponse post C3 et post C6 (résidu minimum de carcinose sur le scanner TAP)

Puis il a été laissé sous Bevacizumab-Capécitabine en entretien, malheureusement le patient a fait apparaître une protéinurie d'aggravation progressive sans syndrome néphrotique ni altération de la fonction rénale (pour rappel le patiente a un rein unique) concomitamment à l'apparition d'une HTA de grade 2 contrôlé par un traitement anti hypertenseur.

L'analyse précise de la protéinurie a montré des valeurs supérieures à la normale en dents de scie (cf. graphique ci-dessous). La concertation oncologue- néphrologue et la discussion en staff d'oncologie a penché vers le maintien du bevacizumab en raison du pronostic de la maladie cancéreuse et de l'absence d'alternative avec la prescription en

parallèle d'un traitement néphroprotecteur. Bien évidemment, le point de vue du patient et de sa famille, a été pris en compte. Le patient a clairement précisé son souhait de poursuivre son traitement malgré le risque encouru.



La poursuite du traitement de décembre 2021 s'est faite avec le protocole Bevacizumab capécitabine avec une réponse maintenue (Marqueurs normalisés, pet scanner stable) sans événements hypertensif ni apparition d'une insuffisance rénale.

DISCUSSION

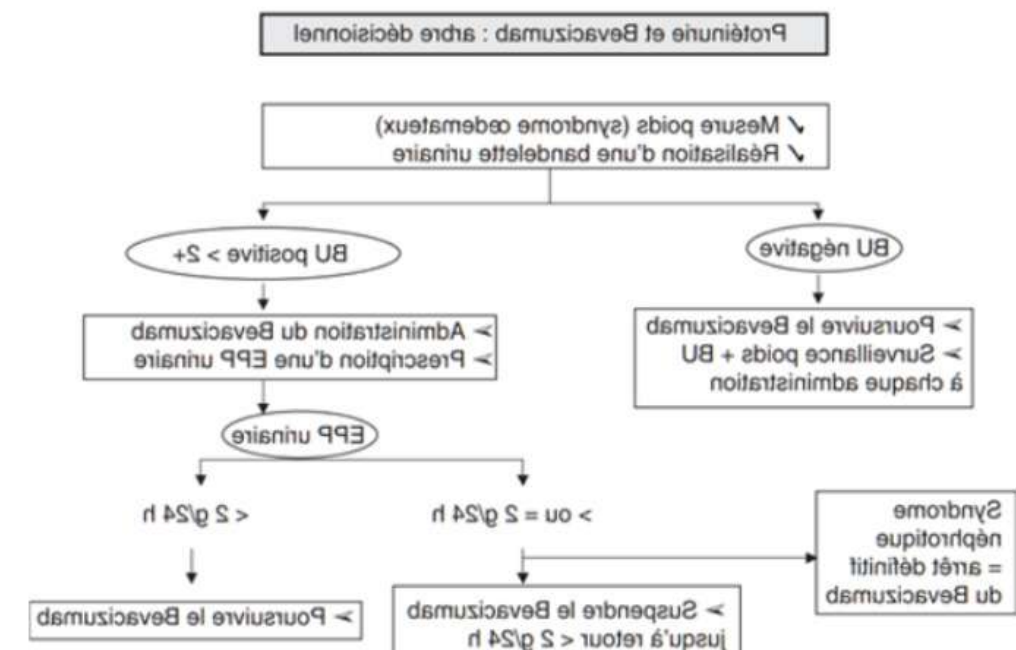
La surveillance de la protéinurie à l'aide d'une bandelette urinaire est nécessaire pendant le traitement par bevacizumab. Les patients présentant un score de 2+ ou plus doivent faire l'objet d'une évaluation plus poussée avec une collecte d'urine sur 24 heures. Le bevacizumab doit être suspendu si la protéinurie dépasse les 2,0 g/24 h. L'arrêt définitif du traitement par bevacizumab intervient en cas d'apparition d'un syndrome néphrotique (protéinurie > 3,5 g/24 h associée à des oedèmes et à une hypertension artérielle non contrôlée (4)

Dans le cas particulier de notre patient, la protéinurie est selon l'avis néphrologique

également due à un mécanisme de compensation lié à la situation de rein unique.

D'autre part, le patient présente un profil moléculaire RAS muté et MSS, et n'est pas ailleurs éligible à aucune autre famille de thérapies ciblées.

A l'apparition de la protéinurie persistante, le protocole avait permis d'obtenir une réponse clinique, biologique et radiologique majeures. Dans la littérature, bien que le gain en survie rajouté par le bevacizumab soit uniquement de quelques mois, certains patients peuvent être néanmoins long répondeurs. Ainsi, le bénéfice risque était clairement en faveur du maintien du traitement d'entretien par capécitabine et bevacizumab.



(6)

La décision multidisciplinaire a motivé la poursuite de cette thérapie bien qu'elle soit contradictoire aux guidelines. Cette décision thérapeutique a donc permis de maintenir un traitement efficace contre son cancer dans une situation très particulière (Rein unique, excellente réponse au traitement). Dans le cadre d'une médecine personnalisée, il est fondamental que ce profil de patient bénéficie d'un avis néphrologique spécialisé durant toute la durée de la prise en charge.

CONCLUSION

Le bevacizumab est un traitement efficace malgré sa toxicité néphrologique. La décision de maintien du traitement devrait être prise après une discussion pluridisciplinaire entre oncologue-néphrologue en avisant le patient.

BIBLIOGRAPHIE:

1. EBSCOhost | 17043452 | Bevacizumab.
2. Mukherji SK. Bevacizumab (Avastin). *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2010;31(2):235-6.
3. Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, Tendulkar K. Renal Toxicities of Targeted Therapies. *Target Oncol.* déc 2015;10(4):487-99.
4. Jagiela J, Bartnicki P, Rysz J. Nephrotoxicity as a Complication of Chemotherapy and Immunotherapy in the Treatment of Colorectal Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 28 avr 2021;22(9):4618.
5. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* févr 2007;49(2):186-93.
6. Senellart H, Bennouna J. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires.* 1 juin 2008;25(6):767-72.



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

ISSN : 2028-005X