

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 1, Jour 1, 29 Mai 2020

En Temps Réel SPECIAL ASCO 2020



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Best of ASCO 2020

Synthèse du 29 Mai 2020

Directeur de publication

Pr. Hassaan ERRIHANI

Comité de Coordination

Pr. Hind MRABTI
Dr. Narjiss BERRADA

Comité Scientifique

Pr. Hassan ERRIHANI
Pr. Mohamed ICHOU

Comité de Rédaction

CANCERS DU SEIN

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

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

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

CANCERS GENITO-URINAIRES

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

CANCERS DIGESTIFS

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

CANCERS PULMONAIRES

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

Editorial



Pr. Hassan Errihani

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

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

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

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

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

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

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

Pr Errihani Hassan
Président de l'AMFROM

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

en temps réel.

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

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

CANCERS DIGESTIFS



Cancer Digestifs

Cancer Digestifs

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On peut noter néanmoins quelques points intéressants à soulever :

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

• Le Bras A =91 patients recevaient FLOT avec 4 cures en préopératoire et 4 cures en post opératoire (docetaxel 50 mg/m², oxaliplatine 85 mg/m², leucovorin 200 mg/m², 5-FU 2600 mg/m², J1-J15)

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

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

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

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

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

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

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

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

Réponse Complète ou quasi-complète selon Becker



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

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

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

- En 2014, le groupe allemand AIO a testé dans une étude Phase II chez 58 patients l'association du Trastuzumab au FLOT dans le traitement périopératoire des adénocarcinomes de la jonction oesogastriques résecables surexprimant Herneu. Le taux obtenu de réponse pathologique était de 21,4%. (5)
- Ces résultats ont poussé ce groupe AIO à explorer le double blocage par le Pertuzumab et le Trastuzumab en association avec le FLOT en périopératoire.
- L'étude PETRARCA est une étude Phase II/III randomisée multicentrique prospective portant sur 81 Patients avec des adénocarcinomes oesogastriques résecables localisés (cT2-T4 ou TN+) surexprimant Her positif. Les patients étaient stratifiés selon le PS (0 ou 1 versus 2), l'âge <60ans vs 60-69 ans vs ≥70 ans).
- Les patients étaient randomisés en 2 bras :
- Bras A : 4 cycles de FLOT en préopératoires et 4 cycles en post opératoires (Docetaxel 50 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 200 mg/m², 5-FU 2600 mg/m², J1=J15)
- Bras B : le même régime associé au double blocage Trastuzumab8 puis 6mg/kg et Pertuzumab 840mg J1=J21 suivi par 9 cycles de Trastuzumab et Pertuzumab.
- L'objectif primaire de l'étude est le taux de réponse complète pathologique et secondairement le taux de résection R0, tolérance, survie sans progression et survie globale.
- Les patients étaient en moyenne âgés de 60ans avec un PS à 0 dans la majorité des cas.
- Les tumeurs intéressaient dans les trois quarts des cas la Jonction oesogastrique cT3/T4 et sont caractérisées majoritairement par un envahissement ganglionnaire.



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

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

pCR : Pathologic complete response

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

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

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 1, Jour 1, 29 Mai 2020

