

En Temps Réel SPECIAL ASCO 2020



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Best of ASCO 2020

Synthèse du 30 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 ETTAHRI
Pr. Said AFKIR
Dr. Lamy BOULAAMANE
Dr. Hind EL YACOUBI

Editorial



Pr. Hassan Errihani

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

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

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

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

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

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

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

Pr Errihani Hassan
Président de l'AMFROM



**Rendez-vous du
30 Mai au 02 juin
pour une synthèse
journalière des
principales
communications
de l'ASCO 2020 en
temps réel.**

Updates in Genito-urinary cancers from ASCO 2020 Virtual Meeting

A l'instar de la première journée de l'ASCO 2020, la 2^{ème} journée était également très riche en études de grande ampleur. Dans ce cadre, notre équipe d'onco-urologie a procédé à la sélection des études qui vont impacter nos pratiques quotidiennes et par conséquent améliorer la prise en charge de nos patients.

CANCERS

GENITO-URINAIRES



Cancer de prostate



Cancer de prostate

La dernière décennie a été marquée par l'avènement d'hormonothérapies de nouvelle génération dans le traitement du cancer de la prostate en général, elles ont été testées dans le cancer de prostate métastatique résistant et sensible à la castration. Cette année a été marquée par la publication des résultats finaux de trois grands essais randomisés portant sur la place de ces hormonothérapies dans le traitement du **cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration** (nmCRPC). Il s'agit des études : **SPARTAN, ARAMIS et PROSPER**.

L'immunothérapie a été également un traitement phare dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, à l'instar des autres localisations. Dans ce cadre on a sélectionné 2 études intéressantes : **KEYNOTE-199 et KEYNOTE-365** qui ont discuté la place du PEMBROLIZUMAB dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration.

I-Hormonothérapies des nmCRPC.

SPARTAN : (Résumé 5516)

Dans un premier essai, l'Apalutamide a démontré un bénéfice significatif en survie par rapport au placebo même après le crossover.

L'essai SPARTAN a évalué l'Apalutamide par rapport au placebo chez des patients atteints de nmCRPC avec un temps de doublement de PSA ≤ 10 mois. A noter que ces patients étaient sous castration. L'objectif primaire, la PFS a été précédemment rapporté avec un bénéfice significatif en faveur de l'Apalutamide.

Lors de ce meeting les résultats de survie ont été rapporté par les équipes américaines ayant participé à l'essai. Il s'agit d'un essai randomisé phase III, ayant inclus 1207 patients, répartis au hasard entre deux bras : l'Apalutamide (240 mg une fois par jour; 806 patients) placebo (401 patients). Il y a un crossover, puisque 76 patients recevant un placebo ont été switché sous Apalutamide. La médiane de suivi de l'étude est de 52 mois.

La médiane de survie globale (OS) avec l'apalutamide était de 73,9 mois, contre 59,9 mois pour le placebo (HR 0,784; $p = 0,0161$). Dans une analyse de l'OS excluant les patients qui ont été switchés au bras expérimental, le groupe placebo avait une OS médiane de 52,8 mois (HR 0,685; $p = 0,0002$). Le délai de recours à la chimiothérapie



cytotoxique a également été amélioré avec l'apalutamide; bien que la médiane n'ait pas encore été atteinte, le HR favorable à l'apalutamide était de 0,629 ($p = 0,0002$).

Commentaires :

Ce sont des résultats très intéressants pour deux raisons : l'apalutamide a permis non seulement de retarder l'apparition des métastases et des symptômes ce qui est très important pour nos patients, mais il a également eu un impact sur la survie de ces patients avec un gain significatif et sans équivoque. D'autant plus que ce bénéfice de survie persistait même si au moins 80% des patients du groupe placebo ont reçu de l'apalutamide soit à la progression soit par crossover.

"En d'autres termes, cette étude répond à la question suivante : est-il préférable d'introduire un agent actif tôt ou tard dans la prise en charge des nmCRPC ?

La réponse semble être clairement en faveur de l'introduction précoce de l'apalutamide.

Concernant la safety, lors de cette dernière analyse, il n'y a pas eu de surprises. Au total, 15,2% des patients sous apalutamide ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables, contre 8,4% dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade 3/4 liés au traitement qui présentent un intérêt particulier étaient les éruptions cutanées (5,2%), les fractures (4,9%), les chutes (2,7%) et les cardiopathies ischémiques (2, 6%). Un infarctus du myocarde, a été considéré comme potentiellement lié à l'apalutamide.

"Nous avons également appris de cette étude les hommes atteints d'un cancer de la prostate non métastatique sont à risque d'événements ostéoporotiques, tels que les fractures, et le traitement anti-resorptif doit être un standard.

ARAMIS : (Résumé 5514).

Dans cette analyse finale de survie, les résultats ont montré que l'inhibiteur du récepteur des androgènes, le darolutamide, offrait également une amélioration significative de la SG par rapport au placebo, ainsi qu'un retard d'apparition des symptômes liés au cancer et un retard de recours à la chimiothérapie subséquente (Résumé 5514). Les résultats ont été présentés par Karim Fizazi.

L'essai a inclus 1509 patients avec nmCRPC randomisés en deux bras soit du darolutamide (600 mg deux fois par jour; 955 patients) ou un placebo (554 patients) tout en continuant la castration. Lors d'un meeting précédent, les résultats de survie sans métastases ont été présentés. Ils sont clairement en faveur du bras darolutamide par rapport au placebo (médiane de 40,4 mois contre 18,4 mois, respectivement). Comme pour l'essai SPARTAN, le crossover a été autorisé. Au total, 170 patients sont passés du placebo au darolutamide.

À l'analyse finale, la médiane de SG n'a pas été atteinte; néanmoins, le darolutamide a considérablement réduit le risque de décès de 31% (HR 0,69, IC à 95% [0,53, 0,88];

$p = 0,003$). Le délai médian avant la première chimiothérapie cytotoxique n'a pas non plus été atteint dans les deux bras (HR favorisant le darolutamide 0,58, IC à 95% [0,44, 0,76]; $p < 0,001$). De plus, le délai médian avant le premier événement squelettique symptomatique n'a pas été atteint (HR 0,48, IC à 95% [0,29, 0,82]; $p = 0,005$).

Le profil de tolérance était similaire à celui des rapports précédents et les incidences des événements indésirables d'intérêt, y compris les chutes, les effets sur le système nerveux central et l'hypertension, n'étaient pas différents de celles du placebo.

Commentaires :

"Pour la première fois chez les hommes atteints d'une maladie non métastatique, un traitement systémique en plus de la castration, en l'occurrence le darolutamide, améliore la SG", a déclaré le Dr Fizazi.

Il a souligné que le darolutamide offre d'autres avantages cliniques en plus de prolonger la survie des patients avec nmCRPC, pour qui le développement de métastases peut provoquer des symptômes qui affectent leur vie quotidienne ou impose la mise en route de traitements supplémentaires.

Il a également insisté sur le profil de tolérance du darolutamide qui semble très favorable.

PROSPÉRER (Résumé 5515) :

A l'image de ses homologues SPARTAN et ARAMIS, un rapport précédent de l'essai PROSPER a noté une amélioration de la survie sans métastases avec l'enzalutamide versus placebo. L'analyse finale de la survie globale (SG), a de nouveau montré que le bénéfice en survie sans métastases s'est traduit par un bénéfice de SG de près d'un an chez les patients atteints de nmCRPC qui ont reçu de l'enzalutamide. Les résultats sont présentés par Cora N. Sternberg, MD, de Weill Cornell Medicine et NewYork-Presbyterian Hospital.

PROSPER a inclus des patients atteints de nmCRPC, avec temps de doublement du PSA ≤ 10 mois et d'un PSA ≥ 2 ng / ml lors du dépistage; ils ont été randomisés en deux bras : l'enzalutamide versus placebo, et tous les hommes ont maintenu sous castration.

Le HR pour la SG favorisant l'enzalutamide était de 0,73 (IC à 95% [0,61, 0,89]; $p = 0,0011$). La SG médiane était de 67,0 mois avec l'enzalutamide et de 56,3 mois pour le placebo, malgré le crossover.

La durée médiane du traitement était de 33,9 mois avec l'enzalutamide et de 14,2 mois avec le placebo. Un total de 303 patients dans le groupe placebo (65%) ont reçu un traitement néoplasique ultérieur. 84% des patients du groupe placebo ont reçu au moins un traitement après le traitement assigné à l'étude contre 33% des personnes du groupe enzalutamide.



"Le profil de tolérance était conforme au profil connu de l'enzalutamide", a déclaré le Dr Sternberg. Des événements indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 48% des hommes du groupe enzalutamide et 27% de ceux du groupe placebo; 16% et 6%, respectivement, étaient des événements indésirables liés au médicament. Ces événements indésirables étaient essentiellement les chutes (9 pour 100 patients-années contre 4), la fatigue (14 contre 12) et l'hypertension (7 contre 5).

Commentaires : Cora N. Sternberg,

"Ces données sont rassurantes car la SG a été améliorée avec l'enzalutamide chez les patients atteints de nmCRPC", a déclaré le Dr Sternberg

Comparaison de la sécurité entre les 3 essais : (Résumé 5561)

Enfin, une analyse des trois essais a confirmé l'argument du Dr Fizazi concernant la safety, constatant que le darolutamide a un profil de tolérance favorable par rapport aux deux autres agents.

L'analyse présentée par Neal D. Shore, MD, FACS, directeur du Carolina Urologic Research Center, a utilisé une comparaison indirecte ajustée par appariement qui ajuste l'hétérogénéité entre les essais.

Dans cette nouvelle analyse, le darolutamide présentait un risque significativement plus faible de chute, d'éruption cutanée et de fracture par rapport à l'apalutamide. La différence de risque [RD] pour la chute était de -6,3%, pour les éruptions cutanées de -16,0% et pour les fractures de -6,2% (p < 0,05 pour tous).

Comparé à l'enzalutamide, le darolutamide présente un risque significativement plus faible en ce qui concerne la chute (RD -6,3%), les vertiges (RD -4,9%), les troubles mentaux (RD -3,5%), l'hypertension (RD -3,9%) et la fatigue (RD -12,8%).

Commentaires :

"Compte tenu des preuves précliniques, que le darolutamide ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, la diminution du spectre des effets secondaires neurocognitifs n'était pas surprenante et était conforme à nos hypothèses", a déclaré le Dr Shore.

Le Dr Halabi a ajouté que bien que les comparaisons indirectes puissent être utiles, des essais head to head sont toujours nécessaires. "Les essais cliniques de phase III sont la conception de référence et fournissent les preuves les plus solides pour comparer l'efficacité et la tolérance entre les bras de traitement", a-t-elle déclaré.



II- Immunothérapie dans mCRPC

KEYNOTE-199 cohorts (C) 4 and 5: Phase II study of pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) for enza-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

First Author: Christopher J. Hoimes, DO

Poster Session ; Abstract # 5543

Des études antérieures ont suggéré une activité de l'association pembro + enza chez des patients résistants à enza. Cette étude, phase II, KEYNOTE-199, a testé cette association (pembro + enza) chez des patients avec un mCRPC, naïfs de chimiothérapie et ayant progressé sous enza. Ces patients avaient une maladie mesurable RECIST (C4) ou à prédominance osseuse (C5).

Dans cet étude les patients ont déjà reçu de l'abiratéron et qui sont en progression sous enza après une réponse antérieure significative. Ces patients ont reçu 200 mg de pembro toutes les 3 semaines, avec une poursuite de l'enza jusqu'à 2 ans ou jusqu'à progression, toxicité ou refus. L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse objective (ORR) par RECIST v1.1 (C4) par une revue centrale indépendante en aveugle ; le délai de réponse objective (DOR) (C4), le délai de progression du PSA, la rPFS, la OS et la tolérance.

Un total de 126 pts (C4= 81; C5= 45) ont été traités. Le PSA médian était de 31 ng / ml (0,4 à 1667) en C4 et de 19 ng / ml (1 à 1750) en C5. Le temps médian entre le recrutement et la fin des données était de 15 mois pour C4 et 19 mois pour C5.

Pour les patients C4, l'ORR était de 12% et le DOR médian était de 6 mois ; 60% des pts avaient un DOR ≥ 6 mois. Le DCR (CR + PR + SD) était de 51% en C4 et C5. Le délai médian avant progression du PSA était de 4 mois en C4 et de 4 mois en C5. La rPFS médiane était de 4 mois pour C4 et de 4 mois pour C5; Le taux de rPFS sur 12 mois était de 17% pour C4 et de 23% pour C5. La SG médiane n'a pas été atteinte en C4 et était de 19 mois pour C5; Le taux de SG à 12 mois était de 70% chez les C4 et de 75% chez les C5.

Une SG médiane courte été associée à un traitement antérieur à l' enza de mois de 6 mois par rapport à un traitement ≥ à 6 mois. Les métastases hépatiques étaient associées à une SG médiane plus courte, cependant, la SG médiane dans les sous-groupes de maladies viscérales semblait plus longue que prévu. Des EI de tout



grade / grade ≥ 3 liés au traitement sont survenus dans 75% / 26% des pts C4 et 69% / 24% C5. Deux pts C5 sont morts d'EI immunitaires (syndrome de Miller Fisher et myasthénie grave). Les éruptions cutanées de tout grade / grade 3/4 étaient plus élevées par rapport à ceux rapportées par chaque traitement individuellement (33% / 6%).

L'association Pembro + enza, après résistance à l'enza, a montré une activité antitumorale chez les patients ayant un mCRPC mesurable RECIST et à prédominance osseuse avec une toxicité gérable. Cette combinaison est en cours d'évaluation dans un essai combiné de phase III.

Pembrolizumab (pembro) plus olaparib in patients (pts) with docetaxel-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 cohort A efficacy, safety, and biomarker results.

First Author: Evan Y. Yu, MD

Abstract # 5544

L'association Pembro + olaparib a montré une activité antitumorale et une tolérance acceptable chez les patients inclus dans la cohorte A de l'étude phase I / II KEYNOTE-365 (NCT02861573). Ces patients avaient un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) prétraités par docétaxel. Des résultats mis à jour avec de nouvelles données de biomarqueurs sont présentés.

Les patients ayant un mCRPC prétraité au docétaxel qui ont progressé dans les 6 mois suivant le screening ont reçu pembro 200 mg IV Q3W + olaparib 400 mg en gélule ou 300 mg en comprimé PO BID. Les patients pourraient avoir reçu 1 autre chimiothérapie et ≤ 2 thérapies ciblant les récepteurs aux androgènes de deuxième génération. Les critères d'évaluation principaux sont : le taux de réponse PSA (diminution $\geq 50\%$ par rapport à la valeur de référence, confirmé par une deuxième valeur ≥ 3 semaines plus tard), ORR selon RECIST v1.1 et la tolérance. Les objectifs secondaires sont : DCR, DOR, rPFS et OS. Des échantillons biologiques (par exemple, du sang, des tissus) ont été collectés pour une analyse de biomarqueurs (expression des tissus PD-L1, expression du variant 7 du récepteur aux androgènes [AR-v7] dans les cellules tumorales circulantes [CTC]) et un profil d'expression génique inflammatoire des cellules T [GEP]).

84 des 87 patients inclus ont été traités ; 48/84 (57,1%) avaient une maladie mesurable.



Le taux de réponse PSA confirmé était de 9% (IC 95%, 3,5-16,8) chez 82 patients avec une évaluation de base du PSA. Temps médian de progression du PSA: 3,8 mois (IC à 95%, 2,9-4,4). Chez 24 patients présentant une maladie mesurable et un suivi ≥ 27 semaines, le TRG était de 8,3% et le DCR ≥ 6 mois était de 20,8%. Le DOR médian n'était pas atteint (12,0+ à 21,4+ mois); 2 pts avaient DOR ≥ 12 mois. Chez tous les pts, la rPFS médiane était de 4,3 mois et la SG médiane était de 14,4 mois. Le taux des effets secondaires relatifs au traitement (TRAE) de grade ≥ 3 était de 35%.

26% des patients avaient des tumeurs PD-L1 + (score positif combiné ≥ 1). 31 patients avaient des données sur CTC (cellules tumorales circulantes), 12,9% avaient un AR-v7 +. Aucune mutation BRCA1 / 2 n'a été détectée par GH360 (n = 42). Sur 57 points analysés par GH Omni, 2 avaient des mutations BRCA2, 1 avait une mutation BRCA1, 4 avaient des mutations ATM, 1 avait une mutation CHEK1 et 6 avaient des mutations CDK12. Sur 49 pts analysés par FICDx, 4 avaient des mutations BRCA; 1 patient avait une mutation de perte de nombre de copies non détectée par analyse d'ADNc. Le GEP n'était pas associé au ORR ou à la réponse PSA.

L'association de Pembro + olaparib a continué de montrer une activité et une innocuité acceptable chez les patients ayant un mCRPC prétraité au docétaxel. Une étude de phase III de cette combinaison est en cours (KEYLYNK-010, NCT03834519)



Cancer du rein

Le cancer du rein au stade métastatique est un des plus grands défis thérapeutiques de la cancérologie. Il a connu l'avènement de plusieurs nouvelles drogues lors des dernières années à savoir les différents anti-angiogéniques ainsi que l'immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints de l'axe PD1/PDL1 et CTLA4 en plus de l'association des deux.

Par ailleurs la définition de biomarqueurs permettant une meilleure sélection des patients s'avère importante pour une meilleure prédiction de la réponse.

Également certaines histologies moins fréquentes comme le carcinome papillaire et le carcinome à composante sarcomatoïde peuvent avoir différents mécanismes moléculaires de carcinogénèse pouvant les rendre moins sensibles aux traitements habituels d'où la nécessité d'identifier de nouvelles cibles et d'évaluer de nouvelles drogues.

SAVOIR: A phase III study of savolitinib versus sunitinib in pts with MET-driven papillary renal cell carcinoma (PRCC).

Oral Abstract Session 5002

Le 29 Mai 2020, Toni K. Choueiri et al, ont présenté à l'ASCO annual meeting 2020 les résultats de l'étude SAVOIR, une étude phase III, randomisée, multicentrique comparant le savolitinib (un inhibiteur hautement sélectif de la tyrosine kinase MET), versus sunitinib en première ligne chez des patients atteints d'un carcinome rénal papillaire (CRP) avec altération MET.

Le CRP est le type histologique le plus fréquent des carcinomes rénaux non à cellules claires, en représentant 10 à 15%. Étant donné la présence des altérations de MET dans un sous-groupe du CRP, son inhibition MET est une approche prometteuse et son activité anti-tumorale a été déjà démontrée en phase II.

Dans l'étude SAVOIR actuellement présentée, des patients avec CRP métastatique présentant une amplification du MET et/ou de HGF, un gain du chromosome 7 et / ou mutations du domaine MET kinase, ont été randomisés pour recevoir le savolitinib 600 mg une fois par jour ou le sunitinib 50 mg (4 semaines /6).

L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) et les objectifs secondaires comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la tolérance. EN août 2019, la date de recueil des dernières données, seulement 60 des



180 patients prévus ont été randomisés (savolitinib n = 33; sunitinib n = 27). La plupart avaient un gain de chromosome 7 (savolitinib 91% ; sunitinib 96%) et n'avaient pas reçu un traitement antérieur (savolitinib 85%; sunitinib 93%). La SSP, la SG et le TRO ont été améliorés avec savolitinib vs sunitinib (tableau).

	SAVOLITINIB (n=33)	SUNITINIB (n=27)
PFS events n (%)	17 (52)	20 (74)
Median PFS (95% CI), mo	7,0 (2,8, NR)	5,6 (4,1 , 6,9)
HR (95% CI)	0.71 (0,37 , 1,36)	p = 0,313
Deaths, n (%)	9 (27)	13 (48)
Median OS (95% CI), mo	NR(11,9 ,NR)	13,2 (7,6 , NR)
HR (95% CI)	0,51 (0,21 , 1,17)	p = 0,110
ORR n (%) (95% CI), All partial responses	9(27) (13,3 ,45,5)	2(7) (0,9 , 24,3)

NR , not reached

Les effets indésirables (EI) de grade 3 (CTCAE) ont été signalés dans 42% et 81% des patients ; les modifications de dose étaient liées aux EI dans 30% et 74% des cas avec savolitinib et sunitinib respectivement.

Les auteurs de l'étude ont conclu que malgré le nombre réduit et le suivi limité des patients, le savolitinib a démontré une efficacité encourageante et un profil de tolérance amélioré par rapport au sunitinib, avec moins d'EI de grade 3 et moins de recours à la modification de doses. Ainsi, d'autres études plus larges avec le savolitinib en tant que traitement ciblé du CRP avec altération du MET sont nécessaires.

Étude Phase II du Nivolumab et l'association nivolumab + ipilimumab en rattrapage chez les patients avec carcinome rénal avancé naïfs de traitement (HCRN GU16-260).

Oral Abstract Session : 5006

Rationnel : le Nivolumab (Nivo) est approuvé pour les patients avec un cancer à cellules rénales (CCR) résistant aux anti-VEGFR. L'association du Nivolumab et Ipilimumab (Ipi)



est également un standard en première ligne pour le cancer rénal avancé naïf de traitement de pronostic pauvre ou intermédiaire selon IMDC.

Peu d'informations sont disponibles sur l'efficacité et la toxicité du nivo en monothérapie chez les patients naïfs de traitement et aussi sur l'efficacité de l'association Nivo/Ipi chez les patients présentant des tumeurs résistantes au Nivo en monothérapie.

Cette étude de Michael B. Atkins et al a inclus des patients avec un CCR avancé naïfs de traitement pour recevoir Nivo 240 mg IV/2 sem x 6 doses puis 360 mg IV/3sem x 4 doses suivi de 480 mg/4 sem jusqu'à progression, intolérance ou achèvement de 96 semaines de traitement (séquence A).

Les patients avec une progression ou maladie stable persistante à 48 semaines de traitement étaient éligibles pour recevoir l'association Nivo (3 mg / kg) et Ipi (1 mg / kg) toutes les 3 semaines pour 4 cycles puis une maintenance par Nivo seul toutes les 4 semaines pendant 48 semaines (séquence B).

Un total de 123 patients a été rapporté avec un âge médian de 65 an, et dont 72% étaient des hommes. Selon IMDC le pronostic était favorable dans 25%, intermédiaire dans 65% et mauvais dans 10%. La composante sarcomatoïde était notée dans 18% des cas. 117 patients étaient évaluable.

Le taux de réponse objective (TRO) défini par RECIST était : 29,3%[CR 5 (4,3%), réponse partielle (24,8%)], la stabilité notée dans 40,2%, et la progression dans 30,7% des cas. Le TRO par irRECIST était de 35%. Le TRO selon les groupes pronostiques étaient : 41,4% pour le favorable, 25,3% pour intermédiaire / pauvre et 27,3% pour l'histologie sarcomatoïde. La durée de réponse médiane est de 13,8 mois (10,9, NA). La médiane de survie sans progression (mSSP) est de 7,4 mois (5,5, 10,9).

A ce jour 110 patients sont toujours vivants et 60 patients (54 avec progression et 6 avec stabilité persistante à 48sem) étaient éligibles à l'association de rattrapage par Nivo / Ipi (séquence B).

27 des 32 patients de la séquence B sont actuellement évaluable pour l'efficacité et 30 pour la toxicité. La réponse à nivo / ipi était une RP (11%), stabilité (30%) et progression (59%). Le TRO par irRECIST était de 19%. Les effets indésirables (EI) de grade 3-5 liés au traitement ont été observés dans 28 % avec nivo avec 1 seul décès dû à une insuffisance respiratoire. Les EI de grade 3-4 étaient vus dans 33% avec nivo / ipi sans aucun décès. Des études corrélatives sont en cours.

Michael B. Atkins a conclu que le Nivo en monothérapie est actif dans le traitement du CCR avancé naïf de traitement dans tous les groupes IMDC, avec un profil de tolérance déjà connu et qu'un traitement de rattrapage avec l'association Nivo / Ipi après Nivo en monothérapie était réalisable dans 53% des patients avec progression ou stabilité persistante à 48sem de traitement avec 11% de réponses.



Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC).

Clinical Science Symposium: 5009

Robert J. Motzer et al ont présenté les résultats de l'analyse exploratoire des biomarqueurs à partir des échantillons des cancers rénaux à cellules claires en prétraitement et leur association aux résultats thérapeutiques à partir de l'étude CheckMate 214. Cette étude qui avait déjà démontré la supériorité de l'association du nivolumab et ipilimumab (Nivo+Ipi) par rapport au sunitinib (S) chez les patients avec cancer rénal à cellules claires avancé. Dans l'actualisation la plus récente, avec un suivi minimum de 42 mois, cette combinaison a continué à démontrer une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) améliorées par rapport au sunitinib. Dans cette étude, les échantillons du cancer rénal étaient analysés par immunohistochimie (IHC). La grande majorité a été analysée pour l'expression du PD-L1 spécifique à la tumeur ou le score combiné positif. Un peu moins de la moitié des échantillons de chaque bras a subi un profilage d'ADN par séquençage de l'exome entier, et environ 100 échantillons de chaque bras ont été analysés par séquençage d'ARN.

Les résultats ont montré que ni le PDL-1 tumoral ni le score combiné n'avaient un impact sur la SG. Pour les échantillons soumis à un séquençage de l'exome entier, les quatre paramètres génomiques étudiés à savoir la charge mutationnelle tumorale, la charge indel tumorale, le statut de mutation PBRM1 et la zygosity HLA, n'ont montré aucune association avec la survie globale chez les patients traités par Nivo+Ipi, cependant, une charge indel tumorale élevée était associée à une SSP améliorée chez les patients traités par sunitinib.

les signatures d'expression d'ARN associées à l'angiogenèse ou à l'infiltration immunitaire ont été également appliquées. Les tumeurs traitées par sunitinib avec un score d'angiogenèse INMotion 150 élevé avaient une meilleure SSP (hazard ratio [HR] ~ 0,6, p = 0,02), mais cela ne s'étendait pas à la SG. Également aucune association entre la survie et les signatures d'expression génique liées au système immunitaire n'a été observée. Dr Motzer a noté que ces signatures ont été développées chez des patients traités avec des inhibiteurs de l'axe PD-1 / PD-L1 +/- des anti-VEGF et non chez des patients traités avec un traitement anti-CTLA4, ce qui peut limiter leur applicabilité dans ce contexte.

En résumé, il n'y avait pas une association entre les biomarqueurs évalués et la survie des patients traités par nivo + ipi, bien que la charge indel tumorale élevée et l'expression du score d'angiogenèse aient été associées à une amélioration de la SSP chez les patients traités par sunitinib. Ainsi une analyse plus approfondie est nécessaire pour identifier des biomarqueurs supplémentaires pertinents.



Cancer de vessie

I-Tumeurs de vessie non infiltrant le muscle (TVNIM)

Deux abstracts intéressants ont été présentés dans la session de poster affichés et discutés ayant montré la place de l'immunothérapie dans les TVNIM réfractaire à la BCG :

Abstract #5041, Arjun Balar : Pembrolizumab (pembro) pour le traitement des patients atteints de cancer de la vessie non infiltrant le muscle (CVNIM), à haut risque (HR) et réfractaires Bacillus Calmette-Guérin (BCG), suivi de KEYNOTE-057 sur plus de deux ans

Les patients atteints d'un cancer de la vessie non invasif musculaire présentent un risque élevé de récurrence et de progression. En particulier, les patients atteints d'une maladie de haut grade et ceux atteints d'un carcinome in situ présentent un risque particulièrement élevé. Bien qu'un traitement adjuvant, généralement avec le bacille intravésical Calmette-Guérin (BCG), d'une manière adaptée soit administrée, de nombreux patients ne répondent pas à cette approche. La cystectomie radicale, une thérapie intravésicale supplémentaire, y compris la chimiothérapie intravésicale, la thérapie systémique et les essais cliniques constituent les options thérapeutiques proposés à ces patients.

Pembro a récemment reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du cancer de la vessie non infiltrant le muscle (CVNIM) HR sur la base des résultats de l'étude de phase 2 KEYNOTE-057 (NCT02625961).

Pour rappel, l'essai KEYNOTE-057 est un essai de phase II à un seul bras du pembrolizumab chez des patients atteints de CVNIM à haut risque et ne répondant pas au BCG pour les patients atteints d'un carcinome in situ avec ou sans tumeurs papillaires (cohorte A de l'essai). Les patients ont reçu 200 mg de pembrolizumab toutes les trois semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à deux ans, jusqu'à l'apparition d'une récurrence, d'une progression ou d'une toxicité importante. Les premiers résultats de l'essai KEYNOTE-057 ont été présentés en février 2019,



démontrant un taux de réponse complète de 38,8% à trois mois. Lors de ce congrès, les résultats d'innocuité, d'efficacité et de post-traitement avec un suivi > 2 ans de la cohorte A du KEYNOTE-057 ont été présentés par Dr Arjun Balar de l'université de New York lors de la session d'affiches sur le cancer génito-urinaire.

Parmi 102 patients, 96 ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. La durée médiane de suivi était de 28,4 mois. Le taux de réponse complète était de 40,6 et la durée médiane de réponse était de 16,2 mois. La survie médiane sans progression et la survie globale n'ont pas été atteintes. La survie sans progression était de 82,7% à 12 mois et la survie globale était de 97,9%.

Après l'arrêt du traitement de l'étude, 36 patients (37,5%) ont subi une cystectomie radicale, dont neuf sur 22 (40,9%) des patients qui ont eu une récurrence après une réponse complète initiale et 27 sur 57 (47,4%) des patients qui n'ont pas répondu au traitement. Dans cette analyse mise à jour, les événements indésirables liés au traitement étaient similaires à l'analyse initiale : Chez 102 patients traités par pembro, des EI liés au traitement sont survenus chez 67 (65,7%) patients ; les plus fréquemment signalées étaient la fatigue, le prurit et la diarrhée (10,8% chacun). Des EI de grade 3/4 se sont produits chez 13 patients (12,7%) et 21 patients (20,6%) ont présenté des EI à médiation immunitaire. Il n'y a eu aucun décès lié au traitement.

Le pembrolizumab peut être considéré comme présentant une activité durable et cliniquement significative chez les patients présentant un CIS à haut risque ne répondant pas au BCG, avec ou sans tumeurs papillaires.

Abstract #5022, Peter Black : Essai de phase II de l'atézolizumab dans le cancer de la vessie non infiltrant le muscle non réactif au BCG : SWOG S1605

Sur la base de l'efficacité rapportée de l'atézolizumab dans le carcinome urothélial métastatique et de l'expression connue de PD-L1 dans le NMIBC après le traitement par le BCG, Peter Black et ses collaborateurs ont rapporté cet essai conçu pour évaluer l'activité de l'atézolizumab dans les TVNIM à haut risque ne répondant pas au BCG.

Il s'agit d'un essai de phase 2 à un seul bras testant l'atézolizumab systémique (1200 mg IV) toutes les 3 semaines pendant un an incluant 135 patients (70 CIS et 65 non-CIS) avec TVNIM à haut risque, ne répondant pas au BCG et histologiquement prouvé, avec cystectomie radicale inadaptée ou refusé. Les auteurs ont rapporté les



résultats du sous-groupe avec CIS (avec ou sans Ta / T1 concomitant) parmi les patients qui ont reçu au moins un traitement protocolaire. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète (RC) pathologique à 6 mois tel que défini par la biopsie obligatoire.

75 patients avec CIS éligibles ont été inscrits. L'âge médian des patients était de 73,4 ans et le nombre médian de doses antérieures de BCG était de 12. Une RC a été observée chez 30 patients (41,1% ; IC 95% 29,7%, 53,2%) à 3 mois et 19 (26,0% ; IC 95% 16,5%, 37,6%) à 6 mois. Tout événement indésirable (AE) lié au traitement, a été observé chez 61 patients (83,6%). Les EI les plus fréquents étaient la fatigue 36 (49,3%), le prurit 8 (11,0%), l'hypothyroïdie 8 (11,0%) et les nausées 8 (11,0%). Des EI de grade 3-5 sont survenus chez 9 (12,3%) patients et il y a eu un décès lié au traitement (myasthénie grave avec insuffisance respiratoire et septicémie). La réponse observée à l'atezolizumab à 3 et 6 mois chez les patients atteints de CIS réfractaire au BCG était similaire à celle rapportée dans des essais similaires récents tels que le KEYNOTE-057 précédemment rapporté. Il faudra attendre la durée de la réponse qui déterminera s'il s'agit d'une option de traitement appropriée pour les patients atteints de CIS à haut risque ne répondant pas au BCG.

II-Tumeurs de vessie métastatique :

Caractéristiques tumorales, immunitaires et stromales associées aux résultats cliniques de l'étude de phase III IMvigor13 évaluant Atezolizumab (atezo) + chimiothérapie à base de platine (PBC) ou monothérapie atezo (mono) versus PBC dans le cancer urothélial métastatique (CUM)

Clinical Science Symposium Abstract #5011, Matt D. Galsky

En 2019, les investigateurs ont précédemment présenté les résultats de l'essai randomisé de phase III IMvigor130, qui a montré une amélioration de la survie sans progression et une tendance vers un bénéfice de survie global en ajoutant l'atezolizumab à l'association chimiothérapie à base gemcitabine et de platine avec un potentiel bénéfice chez les patients exprimant PD-L1(5%).

Par ailleurs, les biomarqueurs prédictifs de la réponse à la thérapie anti-PD-L1 continuent d'être caractérisés. La réponse à l'atezolizumab en monothérapie dans l'essai IMvigor 210 était associée à une expression PD-L1 sur les cellules tumorales, une signature d'expression d'ARN du phénotype effecteur CD8 + T dans les tumeurs et une



charge mutationnelle tumorale plus élevée. Inversement, la signalisation du gène TGF- β dans le stroma tumoral et l'exclusion des cellules immunitaires (immun exclues ou immun desert) ont été associées à une absence ou mauvaise réponse. (Mariathasan, Nature, 2018).

Cette année et afin d'explorer le rôle prédictif potentiel de ces biomarqueurs identifiés, le Dr Matthew Galsky a présenté une analyse moléculaire corrélative d'échantillons de prétraitement de patients traités dans l'essai IMvigor130.

Les analyses de biomarqueurs exploratoires prévues comprenaient l'expression de PD-L1, TMB (FoundationOne) et T-effectector GE (RNA-seq).

851 patients des 1213 avaient des échantillons de tumeurs traités pour le séquençage d'ADN et d'ARN (patients à biomarqueurs évaluables PBE). L'expression de PD-L1 supérieure à 5% (IC2 / 3) était associée à une SG significativement plus longue pour l'Atezo mono vs placebo + Chimio

Dans le même sens, une combinaison de PD-L1 IC2 / 3 avec une TMB élevée (> 10 muts / Mb) ont identifié un sous-ensemble pt (\approx 14% des PBE) avec des résultats particulièrement favorables avec atezo mono vs placebo + Chimio ; des résultats similaires pour PD-L1 et TMB n'ont pas été observés avec atezo + Chimio vs placebo + Chimio.

Par séquençage de l'ADN, une charge tumorale (TMB) plus élevée a été associée à la signature mutationnelle APOBEC, qui est la signature mutationnelle prédominante présente dans les carcinomes urothéliaux. Chez les patients traités par atezolizumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, la présence de la signature mutationnelle APOBEC ont été associées à une survie globale améliorée alors l'expression d'une signature de réponse TGF- β dans les fibroblastes tumoraux a été associée à une survie globale inférieure avec atezo mono.

Ces résultats renforcent la nature prédictive potentielle des biomarqueurs prédictifs de la réponse à l'Atézo et peuvent aider à prédire quels patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique tirant le plus grand bénéfice d'un traitement anti-PD-L1 initial avec l'atezolizumab.

Cancers digestifs : actualités marquantes J2

Durant la session orale des cancers gastro-intestinaux, nous vous avons sélectionné pour cette deuxième journée : deux études concernant le traitement adjuvant des cancers colorectaux (CCR), trois études sur le traitement néo-adjuvant des cancers du rectum et deux études sur le traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) métastatiques.

CANCERS DIGESTIFS



Cancer digestifs



Traitement des Carcinomes hépatocellulaires métastatiques (Saber BOUTAYEB)

Abstract 4506 (Présentation orale) : Donefenib versus Sorafenib en 1ère ligne du CHC en population chinoise

Rationnel

Malgré un très grand nombre d'études le standard thérapeutique a relativement peu changé dans le carcinome hépatocellulaire en situation palliative.

Le Sorafenib reste le standard en 1ère ligne métastatique.

Le Donefenib est une molécule dérivée du Sorafenib. Elle est classée parmi les TKI multicyclique de nouvelle génération. Son profil de tolérance en phase I s'est révélé très intéressant.

Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une phase II/III ouverte chinoise, ayant recruté en population chinoise des patients présentant carcinomes hépatocellulaires en situation palliative, en 1ère ligne thérapeutique avec un état général conservé et un score de Child A ou B (Inférieur à 7)

L'objectif primaire étant la survie globale avec une hypothèse de départ de non infériorité et possibilité d'analyser en supériorité si la non infériorité est atteinte.

L'étude a inclus 668 patients dont environ 90% présentait une hépatopathie post virale B.

La survie globale est en faveur du bras expérimental (Donefenib) avec 12.1 versus 10.3 mois ($p=0,036$). La différence était retrouvée aussi bien en intention to treat qu'en per protocol.

La PFS était par contre quasiment identique (3,6 et 3,7 mois, non significative évidemment)

Le donafenib a le même profil de tolérance mais avec significativement moins de grade 3 et par conséquent moins d'interruption thérapeutique.

Commentaires :

Tout d'abord, il ne faut plus s'étonner que les grandes phases III du CHC viennent de Chine étant donné que 50% des cas mondiaux sont diagnostiqués dans ce pays. Le Donafenib, développé comme un « biobetter » du Sorafenib, fait au moins pareil en terme d'efficacité et avec une meilleure toxicité.



La grosse critique est que 38,8 % des patients dans le bras sorafenib ont continué à le prendre dans le mois qui suit la progression versus 27% pour le donafenib. Probablement par manque d'alternative. L'équipe de Feng ne précise pas non plus le taux de cross over. Ces deux points a eux seul peuvent expliquer une SG plus importante pour le Donafenib.

Rajoutons, que les auteurs ne précisent pas si finalement l'analyse en supériorité programmée a été réalisée ou non.

En conclusion : Il va falloir probablement la publication finale pour mieux analyser cette étude. Le donafenib devrait devenir une option à côté du sorafenib.

Abstract 4507: Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study.

Rationnel

Les options en 2ème lignes pour le carcinome hépatocellulaire métastatique sont en plein développement. Plusieurs molécules dont des immunothérapies (Pembrolizumab, Nivolumab) et des TKI (Cabozantinib notamment) ont montré des résultats intéressants dans cette situation.

Présentation de l'étude :

L'étude a comparé en deuxième ligne chez des patients pré-traités par Sorafenib ou Folfox en 1ère ligne l'Apatinib au placebo.

L'objectif primaire étant la survie globale.

Un total de 393 patients a été inclus et l'étude a montré un gain en survie globale de 1,9 mois en faveur du bras Apatinib (8,7 versus 6,8 mois, $p = 0,0476$) hazard ratio 0,785 avec limite supérieure à 0,998

Et une PFS de 4,5 mois versus 1,9 mois ($p < 0,0001$)

Enfin, 3% des patients dans le bras apatinib ont présentés des toxicités de grade 3 ou 4 avec 9% de décès toxique.

Commentaires : Les études de deuxième ligne des autres TKI et des immunothérapies ont installé de nouvelles options dans les référentiels CHC. L'acceptabilité d'un bras comparateur placebo devient de moins en moins acceptable.

Ensuite, il faut rappeler qu'à titre d'exemple que le Pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE 240 avait atteint une médiane de survie globale de 13,9 mois.

Par ailleurs, certains paramètres sèment le doute :

- La limite supérieure pour le Hazard Ratio est de 0,998 soit croisant presque le 1.
- Le taux de décès toxique imputé au placebo est de 10% ! Ce qui fait douter sérieusement sur le monitoring de l'étude.

En conclusion : L'étude est en théorie positive mais on peut douter sérieusement de l'avenir de l'apatinib dans le carcinome hépatocellulaire.

Traitement adjuvant des CCR (Hind MRABTI)

Nous vous avons sélectionnés 2 études, présentées en session orale des cancers gastro-intestinaux, concernant le traitement des cancers coliques (CC) de stade III en situation adjuvante et des cancers colorectaux avec métastases hépatiques (MHCCR) réséquées.

L'analyse finale de l'étude IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) est présentée cette année. Pour rappel : il s'agit d'une étude poolée de 6 essais de phase III, dans 12 pays, incluant environ 12 834 patients, comparant 3 à 6 mois de chimiothérapie adjuvante associant l'oxaliplatine à une fluoropyrimidine (capécitabine ou 5-Fluorouracile) dans le CC localisé de stade III. Les résultats de survie sans maladie (SSM) à 3 ans avaient été publiés dans le New England Journal of Medicine en 2018.

Les résultats de survie globale (SG) : objectif secondaire, et de survie sans maladie (SSM) à 5 ans : objectif primaire, confirment les résultats préalables à 3 ans. La marge de non-infériorité pour la SG a été fixée très haut : Hazard Ratio (HR) = 1,11, ce qui équivaut à une perte maximale acceptable d'efficacité en SG, qui est la moitié de l'efficacité en SG gagnée dans l'essai MOSAIC (soit une réduction absolue du taux de SG à 5 ans de 2,26%). Deux analyses de sous-groupes pré-planifiées : CAPOX versus FOLFOX et bas risque (T1-3N1) versus haut risque (T4N2).

Résultats : 39,5% des patients ont reçu du CAPOX. Globalement, le taux de SG à 5 ans était de 82,4% pour 3 mois versus 82,8% pour 6 mois (courbes superposées), avec un HR de SG estimé à 1,02 et une différence absolue en SG à 5 ans de -0,4%. Le taux de SSM à 5 ans était de 69,1% (3 m) et 70,8% (6 m). La neurotoxicité de grade 2 et plus était 3 fois moins importante (17 vs 46%) dans le groupe 3 mois versus 6 mois. L'analyse en sous-groupe révèle que :

- Il n'y a pas de perte d'efficacité dans les bas risques avec 3 mois de CAPOX
- Une perte d'efficacité minime (de 1-2%) avec 3 mois de CAPOX dans les hauts risques, et avec 3 mois de FOLFOX dans les bas risques
- Une perte significative d'efficacité avec 3 mois de FOLFOX dans les hauts risques

Conclusions : Les résultats de SG et de SSM à 5 ans continuent de soutenir l'utilisation de CAPOX adjuvant pendant 3 mois pour la grande majorité des patients avec un cc de stade III, qui sont des bas risques. Cette conclusion est renforcée par la réduction substantielle des toxicités, des inconvénients et des coûts associés à une durée de traitement plus courte.

CAPOX pendant 3 mois est le standard thérapeutique pour les CC stade III de bas risque : T1-3N1

Référence : A.Sobrero et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4004)



La 2ème étude est un essai du JCOG (Japan Clinical Oncology Group) : randomisé, contrôlé, de phase II / III comparant une hépatectomie suivie de mFOLFOX6 à une hépatectomie seule pour les métastases hépatiques des CCR (MHCCR): étude JCOG0603. Il s'agit d'un essai de supériorité

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante après hépatectomie est controversé pour les MHCCR. Les recommandations actuelles pour le traitement adjuvant par FOLFOX sont basées sur l'extrapolation des résultats de l'essai de l'EORTC 40983, qui avait démontré que le FOLFOX périopératoire apportait un bénéfice en survie sans progression (SSP) mais sans bénéfice en SG.

Méthodes:

Les patients éligibles étaient âgés de 20 à 75 ans, présentaient des MHCCR avec un nombre illimité de MH. Ils ont été randomisés pour recevoir mFOLFOX6 en adjuvant (oxaliplatine 85 mg / m², I-LV 200 mg / m², bolus 5-FU 400 mg / m² et 2400 mg / m² sur 48 h), pour 12 cycles après chirurgie, ou chirurgie seule. Lorsque l'observance du traitement après 9 cycles de CTX était aussi élevée que prévu en phase II, l'enregistrement a été poursuivi en phase III. Le critère d'évaluation principal de la phase III était la survie sans maladie (SSM) et les critères d'évaluation secondaires étaient la SG, la toxicité et les sites de rechute. La taille d'échantillon prévue était de 150 patients (pts) par bras, avec un alpha unilatéral de 5% et une puissance de 80% détectant une différence de SSM à 5ans de 12% (25% avec chir seule contre 37% avec chimio).

Résultats:

Entre mars 2007 et janvier 2019, 300 patients ont été randomisés. 85% dans chaque bras avaient des métastases synchrones et 90% avaient moins de 3 MH. La SSM à 3 ans était de 52,1% avec la chimiothérapie et 41,5% avec chirurgie seule (HR 0,63 [0,45 - 0,89], p= 0,002 <0,0163). La SG à 3ans était de 86,6% avec la chimiothérapie et 92,2% avec chirurgie seule (HR 1,35 [0,84 - 2,19]). La SG à 5 ans était de 69,5% avec la chimio et 83,0% avec chirurgie seule.

Conclusions:

La SSM à 5 ans, objectif primaire de l'étude a été significativement améliorée, mais n'était pas corrélée avec la SG puisqu'il y avait une meilleure SG dans le bras chirurgie seule. Des facteurs confondants ont été évoqués par les investigateurs pour expliquer l'absence de bénéfice en SG : difficultés de re-staging liée à l'aspect hétérogène du foie en rapport avec la toxicité, la faible compliance à la chimiothérapie, le déséquilibre dans le traitements reçus après progression, la sélection de clones résistants après chimiothérapie adjuvante

Critiques de l'étude par le discutant : les données de SG doivent être interprétées avec précaution :

- L'objectif primaire était la SSM et l'étude manque de puissance pour démontrer un

bénéfice en SG

- Le taux de neutropénie était élevé (50%) par rapport aux résultats historiques et il y avait une faible compliance à la chimiothérapie en particuliers dans la première phase de l'étude chez des patients avec MH métachrones
- Toutes les études publiées jusqu'à présent ont démontré un bénéfice significatif en SSM et une tendance à un bénéfice non significatif en SG. C'est la première étude qui démontre un effet délétère en SG et un bénéfice significatif en SG

Le standard thérapeutique ne doit pas changer : la chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX est un standard thérapeutique dans les MHCCR résécables, en particuliers celles qui sont synchrones, pour tester la biologie et le profil évolutif de la tumeur et améliorer la résécabilité des lésions Borderline. La situation est plus complexe pour les MHCCR métachrones, en particuliers celles qui ont déjà reçu de la chimiothérapie adjuvante.

Référence : Y.Kanemitsu et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4005)

Nouveau concept TNT "Total neoadjuvant treatment" deviendra-t-il un standard dans le cancer rectal localement avancé? (Mouna Kairouani)

- La session orale sur le cancer du rectum était riche de par son contenu notamment, sur la place de la chimiothérapie néoadjuvante :pouvant conduire à une nouvelle approche dans notre pratique.

- Contexte: La Radiochimiothérapie concomitante suivie de la chirurgie est le traitement standard depuis 2004 dans les adénocarcinomes du rectum stade II et III (T3,T4, NO ou N+). Cependant, 25 à 30% des patients développent des métastases à distance et aucun essai thérapeutique n'a montré un bénéfice en SG ou SSP.

-Par ailleurs, La chimiothérapie adjuvante n'a pas prouvé son efficacité dans les stades II mise à part l'essai phase II coréen adore.

- En vue de réduire les rechutes métastatiques et d'augmenter le contrôle local de ces tumeurs, plusieurs essais de Phase II randomisés avec des résultats prometteurs ont évalué la place de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre de la TNT.

-Dans cet esprit, deux études phase III randomisées, hollandaise et française que nous détaillerons vont évaluer l'intérêt de la stratégie TNT dans les cancers du rectum localement avancés.

• **Première Etude: RAPIDO trial: Schéma court de radiothérapie 5X5Gy suivie par chimiothérapie avant TME (Total mesorectum excision) dans les cancers du rectum localement avancés (I)**



- Il s'agit d'un essai Phase III conduit entre 2011 et 2016, portant sur 920 patients avec un OMS 0-1 avec adénocarcinome rectal localement avancé non métastatique (≥ 1 des facteurs de haut risque vu en IRM: T4a /b, embols vasculaires, N2, atteinte du mésorectum.). Les patients étaient randomisés entre :

- Un bras standard recevant une radiochimiothérapie concomitante pendant 5 semaines et demi (28X1,8 Gy) ou 25X2Gy en association avec la capécitabine 825 mg/m² deux fois par jour J1-J33-J38 puis chirurgie TME à 8 (+/-2 semaines) suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine pendant 6 mois selon la pratique de chaque centre.

- Un bras expérimental où les patients recevaient une radiothérapie accélérée 5X5Gy suivie 11-18 jours plus tard d'une chimiothérapie de 18 semaines par FOLFOX (9 cures) ou CAPOX (6cures : capecitabine 1000mg/m J1-J14 et Oxaliplatine 130 mg/m J1-J21) puis suivie de 2-4 semaines plus tard de la chirurgie TME.

- L'objectif principal était le taux d'échec du traitement qui était défini par la présence de métastase à distance, une rechute locorégionale, et secondairement, la survie globale, taux de RO (>1mm), réponse complète pathologique, toxicité, qualité de vie à 3ans.

- La majorité des patients dans les deux bras (80%) avait un OMS0. Un tiers des tumeurs étaient T4 avec 65% de N2, et plus de 60% avaient plusieurs facteurs de risque déjà cités. 59% des patients dans le bras standard ont eu une chimiothérapie adjuvante.

- Sur le plan toxicité Grade 3 et 4, nous avons noté plus de diarrhées (17% vs 7%) et complications cardiovasculaires (8,5% vs 0,5%) dans le bras TNT vs Bras standard et plus de neuropathie dans ce dernier groupe (8% vs 4%). La majorité des patients ont subi le même type chirurgie avec plus de RO (90%) dans les deux bras. Par contre, nous avons noté un doublement du taux de réponse pathologique complète dans le bras TNT (28,4% TNT vs 14,3% bras standard)($p < 0,001$).

- L'objectif primaire était atteint avec une réduction de 7% du taux d'échec du traitement à 3 ans (30,4% TNT vs 23,9% bras standard) (HR à 0.75 et $p = 0.019$) de même que le survie sans métastase à 3 ans (26,8% TNT vs 20% bras standard) (HR 0.69 $p = 0.005$). Cependant, la survie globale à 3 ans était similaire à 89% dans les deux groupes, de même que le taux de rechute locale (8.7% exp vs 6.0 standard à 3 ans)

En conclusion :

- Le traitement TNT hollandais Radiothérapie courte-Bichimiothérapie-TME améliore significativement le taux de pCR en la doublant et réduit de 7% le taux d'échec du traitement à 3 ans.

- A mon sens, cette étude de plus de 900 patients avec, exclusivement un cancer rectal, validerait dans nos réunions de concertation l'approche TNT hollandaise dans les volumineuses tumeurs rectales. Il restera à définir quel schéma de radiothérapie à utiliser ...



* Point négatif de l'étude : Pas le même schéma de radiothérapie dans les deux bras et pas de chimiothérapie adjuvante dans le bras expérimental.

• Deuxième étude: TNT Total neoadjuvant Therapy avec le mFolfinirinox versus radio-chimiothérapie préopératoire chez des patients avec un cancer du rectum localement avancé: Résultats finaux de PRODIGE23 (2)

- L'étude française Phase III pilotée par le Professeur Conroy de L'institut de cancérologie de Lorraine a testé chez 461 patients avec un cancer du rectum localement avancé le même concept de "TNT" avec une séquence cette fois-ci, différente de chimiothérapie néoadjuvante décrite dans le schéma hollandais (Plutôt péri-opératoire : Trichimiothérapie- RCC-TME puis trichimio pour le schéma français # Radiothérapie courte-Bichimiothérapie-TME pour le schéma hollandais)

- 461 patients, ont été recensés entre Juin 2012 et Juin 201 et randomisés en deux bras :

- Bras standard : Radiochimiothérapie concomitante 50,4Gy/5semaines+capécitabine 1600mg/m² 5jours/7) suivie de TME puis chimiothérapie adjuvante à base de 12 cycles de FOLFOX ou 8 cures de capécitabine.

- Bras expérimental : Chimiothérapie première pendant 3 mois de Folfinirinox (6cycles) (Oxaliplatine à 85mg/m², Irinotecan à 180mg/m², 5FU à 2400mg/m²/46h sans bolus de 5FU et leucovorine à 400 mg/m² suivie de la RCC puis TME suivie de chimiothérapie adjuvante 3 mois de FOLFIRINOX

- Les patients étaient âgés entre 18 ans et 75 ans, en bon état général (PS0 dans 77% -1) avec un adénocarcinome rectal évalué à l'IRM et stratifié selon cT3 dans 80% des cas vs T4 dans 17%, cN0 vs cN+ dans 90% des cas et selon l'extension extramurale (<5mm vs ≥ 5 mm)

- Le critère principal de l'étude est la survie sans maladie avec une augmentation de 10% de la DFS dans le bras expérimental et secondairement, la toxicité, le taux de réponse complète pathologique (YpTONO), survie globale et la qualité de vie.

- 92% des patients ont pu achever les 6 cycles de chimiothérapie dans le bras TNT avec des toxicités gérables habituelles de neutropénie et diarrhée. En revanche, La radiochimiothérapie concomitante n'a pas pu être réalisée dans le bras TNT chez certains patients (94.8 vs 98.7%)

- En termes de réponse histologique, nous notons plus de stérilisation ganglionnaire YPTONO dans le groupe TNT de 27,85% vs 12,1% dans le bras standard. Paradoxalement, à ce que nous pourrions croire, il y a eu plus de toxicité grade 3-4 pour les patients recevant la bi-chimiothérapie adjuvante du bras standard 74,1% VERSUS



44,4% à ceux recevant la tri chimiothérapie en adjuvant, ce qui revient à dire que la chimiothérapie adjuvante était mieux tolérée dans le bras TNT.

-Après un suivi de 46 mois, la survie sans maladie à 3 ans est de 75,7% dans le bras TNT vs 68,5% dans le bras standard. (HR 0.69, p = 0.034)

-La survie sans métastase à 3 ans était aussi significativement améliorée dans le groupe TNT (78.8% vs 71.7% ; HR 0.64, p=0.017) avec une bonne qualité de vie pour le bras TNT (moins d'impuissance sexuelle relative à une bonne chirurgie)

-Concernant les données de la survie globale, ils ne sont pas encore matures.

En conclusion :

- La stratégie TNT péri-opératoire utilisant la trichimiothérapie FOLFIRINOX réduit considérablement le risque de rechute métastatique de 31% à 3 ans avec une toxicité gérable et une stérilisation ypTONO, sans retarder pour autant la suite du traitement RCC, Chirurgie, ou chimiothérapie adjuvante et avec une meilleure qualité de vie.

- Point fort de PRODIGE 23 par rapport à l'essai RAPIDO : même modalité de RCC dans le bras expérimental que le bras standard

- Cette étude vient véritablement consolider l'intérêt de la stratégie TNT obtenue dans le Rapido trial.

- Enfin, à la lumière de ces deux études et en attendant les nouvelles recommandations et les données matures de survie globale de l'essai PRODIGE 23, je pense que ce concept séduisant de TNT sera dorénavant un standard thérapeutique pour le traitement des cancers du rectum localement avancés. Cependant, il faudra choisir entre le schéma français et le schéma hollandais. Peut-être que le schéma PRODIGE 23 sera réservé aux patients avec un bon état général et le schéma Rapido aux patients fragiles ? Un essai comparant les deux séquences TNT serait donc souhaitable.

La troisième Etude « OPRA TRIAL » : séquence de TNT et préservation d'organe ? (3)

-Cet essai de Phase II non randomisé mené par l'équipe du Memorial Sloan Kettering a soulevé un véritable challenge qui est de sursoir à la chirurgie et pratiquer une surveillance après obtention d'une réponse au TNT (Total neoadjuvant treatment)

-Ce essai a porté sur 359 patients, ayant un adénocarcinome du bas rectum (indication initiale d'AAP ou d'anastomose colo-anale) stade II-III randomisés en deux bras, et comparant deux stratégies de séquence de TNT :

- Bras 1 : Chimiothérapie d'induction par Folfox ou capox puis RCC

- Bras 2 : RCC suivie de chimiothérapie

- Après les deux stratégies, la réponse était évaluée par endoscopie et IRM. En cas d'absence de réponse clinique, les patients subissaient naturellement une TME (Total mesorectum excision) et dans le cas contraire, les patients étaient surveillés. WW (watch and wait)

- Le critère de jugement principal était la survie sans rechute à 3 ans

- L'objectif primaire de l'étude n'a pas été atteint et le taux de survie sans rechute à 3 ans était de 77% (Bras 1) versus 78% (Bras 2). La séquence TNT n'a pas d'impact sur la survie sans métastase. Cependant après un recul de 2 ans, la stratégie type RCC puis chimiothérapie permettait plus souvent une conservation d'organe (59% à 3 ans versus 43%, p=0.007) mais avec un même taux de réponse histologique.

- En conclusion, cette étude est négative mais la stratégie TNT avec radiothérapie première suivie de chimiothérapie pourrait à mon avis, être une alternative pour les patients refusant ou ayant une contre-indication à la chirurgie. Par ailleurs, le design de cette étude pose un problème compte tenu du fait que le rationnel du watch and wait chez des patients ayant un cancer du rectum stade II-III était basé uniquement sur la collecte d'études rétrospectives avec un niveau de preuve très faible.

Références :

(1) J Clin Oncol38 :2020(suppl ;abstr4006)

(2) J Clin Oncol38 :2020(suppl ; abstr4007)

(3) J Clin Oncol38 :2020(suppl ;abstr4008)



CANCERS DU SEIN

Lors de ce deuxième jour de l'ASCO, nous avons fait le tour des travaux présentés en session Poster ou Poster discussions afin de sélectionner les études les plus pertinentes. Ce nouveau format de congrès "ALL in Virtual" nous a permis de voir plus en détail chaque poster. Malgré l'absence de scoop majeur, les choses se précisent de plus en plus; Aussi bien en énième ligne dans les cancers du sein Her2+ , Triple négatives et Luminaires. Que dans les stades précoces où le nouveau mot d'ordre était "Désescalade"



Cancer du sein



1. Les cancers Her2+ :

Stades précoces :

L'imagerie métabolique changera-t-elle les schémas thérapeutiques en néo-adjuvant ?

Toujours dans le cadre de la possibilité de la désescalade de la chimiothérapie, une autre étude présentée lors du programme scientifique virtuel ASCO20 a montré qu'une évaluation précoce de la réponse métabolique à l'aide de 18 F-FDG TEP / TDM pourrait aider à identifier les patients qui vont avoir une réponse histologique complète (pCR) pour les mettre sous un double blocage seul, leur permettant potentiellement d'éviter la chimiothérapie.

L'essai PHERGain (1) , présenté par Javier Cortés, MD, PhD, de l'Institut d'oncologie Vall d'Hebron, à Barcelone, a inclus 356 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I-IIIa HER2-positif. Elles ont été randomisées (1: 4) pour recevoir du docétaxel et du carboplatine avec du trastuzumab et du pertuzumab (TCHP; cohorte A, 71 patientes), ou du trastuzumab et du pertuzumab sans chimiothérapie mais avec une hormonothérapie (cohorte B , 285 patientes).

L'évaluation par 18 F-FDG TEP / TDM a été réalisée après deux cycles; dans la cohorte B, les répondeurs (définis comme une réduction maximale des VUS d'au moins 40%) ont reçu six cycles de double blocage HER2 (trastuzumab/ pertuzumab avec traitement endocrinien), tandis que les non-répondeurs ont reçu six cycles du schéma TCHP. Après la chirurgie, les répondeurs au F-FDG TEP / TDM de la cohorte B ayant atteint une pCR ont reçu un double blocage HER2 pendant un an maximum, ce qui signifie qu'ils n'ont jamais reçu de chimiothérapie ; ceux sans pCR ont reçu du TCHP suivi d'un double blocage HER2.

Au total, 79,6% des patientes évaluées par imagerie TEP étaient des répondeurs. Parmi ceux-ci, 37,9% ont atteint une pCR, ce qui, selon le Dr Cortés, signifie que l'hypothèse nulle peut être rejetée ($p < 0,001$). Le taux de pCR parmi les patientes de la cohorte B qui n'étaient pas des répondeurs était de 25,9%.

Chez les 285 patientes de la cohorte B, le taux de pCR était de 35,4% ; dans la cohorte A, où toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie, elle était de 57,7% ($p < 0,01$). Dans la cohorte A, 65,6% de ceux qui ont répondu au TEP ont obtenu un pCR, contre 10% de ceux qui n'ont pas répondu ($p < 0,01$).



Il n'y avait aucune différence significative en ce qui concerne la chirurgie mammaire conservatrice entre les deux bras, ou entre les répondeurs TEP et les non répondeurs. L'incidence des événements indésirables (EI) fréquemment rapportés était plus élevée dans les points attribués à la cohorte A (EI de grade ≥ 3 58,8 vs 12%; EI graves 29,4 vs 4,6%).

Dans la cohorte A, 58,8% des patients avaient un EI de grade 3/4 lié au traitement; chez les non-répondants de la cohorte B, qui ont également reçu une chimiothérapie, ce taux était de 44,6%. En revanche, seulement 1,3% des répondeurs TEP du bras B avaient un tel EI. Aucun patient n'ayant pas reçu de chimiothérapie n'a arrêté le traitement en raison d'un EI.

L'imagerie TEP après plusieurs cycles de traitement est très prometteuse pour évaluer la réactivité de la tumeur. Dans l'attente de voir le taux de iDFS, cette stratégie pourrait sélectionner un groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positives qui n'auraient pas besoin de chimiothérapie.

Carcinomes in situ HER2 positif : y a-t-il une place pour le Trastuzumab ?

L'étude NSABP B43 (2), étude phase III, s'est intéressée à comparer une radiothérapie seule (RT) à une radiothérapie associée au trastuzumab (2 injections IV effectuées à la première et à la quatrième semaine d'irradiation) (RT + T) pour des patientes atteintes de Carcinome In Situ (CCIS) opéré surexprimant HER2. 2014 patientes ont été randomisées entre les 2 bras.

Après un suivi médian de 79 mois, l'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint; la récurrence homolatérale mammaire invasive ou in situ, n'était pas réduite par l'ajout de trastuzumab (bras RT : 4,9%; bras RT + T : 3,9% HR=0,81, p=0,26) que ce soit pour la maladie invasive (bras RT : 1,4%; bras RT + T : 1,2% HR=1,11, p=0,74) ou in situ (bras RT : 4,1%; bras RT + T : 2,9% HR=0,68, p=0,1).

Malgré la difficulté de déterminer les raisons de l'échec de cette étude, quoiqu'il en soit la récurrence reste faible, ce qui permet de valider les essais en cours de désescalade, au moins, pour les CCIS de faible risque.



On parle encore de désescalade...premiers résultats d'efficacité de l'étude WSG-TP-II en néoadjuvant !

Dans l'essai prospectif WSG TP-II (3) de phase II, 207 patientes atteintes de cancer du sein précoce (EBC) HR + / HER2 + ont été randomisées à 12 semaines entre hormonothérapie (ET) associée à un double blocage en néoadjuvant ou paclitaxel (80 mg / m² hebdomadaire) + trastuzumab + pertuzumab toutes les 3 semaines.

Le critère de jugement principal était la réponse histologique complète (pCR). Les critères de jugement secondaires comprenaient la survie sans maladie et la survie globale, la recherche translationnelle, la tolérance et la qualité de vie (QoL). La pCR a été observée dans 24% (IC 95%: 16-34%) avec ET + T + P vs 57% (IC 95%: 47-67%) avec Pac + T + P (OR 0,24, IC 95%: 0-0,46, p < 0,001).

Le traitement néoadjuvant était bien toléré dans les deux bras de l'étude et achevé selon le protocole chez 93/92 (ET + P + T / Pac + P + T) patients. Seuls 9/13 SAE (ET + P + T / Pac + P + T) ont été rapportés pendant le traitement néoadjuvant.

WSG TP-II est le premier essai prospectif randomisé comparant deux traitements de désescalade en néoadjuvant dans le cancer du sein précoce HR + / HER2 +. L'excellent taux de pCR de 57% après seulement 12 semaines de Pac + P + T était clairement supérieur au taux de pCR de 24% toujours prometteur dans les patientes traitées par ET + P + T. Les résultats de survie doivent être attendus avant de pouvoir formuler des recommandations définitives pour un régime de désescalade pour le cancer du sein précoce HR + / HER2 positif.

Stades métastatiques :

Encore du succès pour les anticorps conjugués : après le T-DMI, le Trastuzumab Deruxtécan a démontré des résultats impressionnants en phase II chez des patientes lourdement prétraitées!!

Le cancer du sein HER2+ a connu des progrès majeurs en terme de survie et de réponse à tous les stades, ceci grâce aux thérapies anti HER2. Après la double révolution thérapeutique de l'anticorps conjugué (T- DMI), un deuxième anticorps monoclonal anti HER2 conjugué à une drogue de chimiothérapie (anti topoisomérase I), le trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), a été testé dans le cancer sein HER2 stade IV.

DESTINY-Breast 01 (4) est un essai de phase II multicentrique, ouvert avec un seul bras. 184 patientes avec un cancer du sein métastatique HER2-positif précédemment traitées par le trastuzumab emtansine (T-DMI) ont reçu le T-DXd à la dose de 5,4 mg / kg. Une analyse multivariée des 3 paramètres : le taux de réponse objective (ORR),

la durée de réponse (DOR) , et la médiane de la survie sans progression (mPFS) . L'ADN tumoral circulant (ADNct) a été prélevé avant la première cure , tous les 3 cycles de traitement et à la fin du traitement.

Dans l'essai pivot DESTINY-Breast 01, le trastuzumab-deruxtecan a démontré son efficacité, avec un taux de réponse objective (ORR) de 60,9% et une survie sans progression médiane (mPFS) de 16,4 mois.

Trastuzumab deruxtecan a démontré son efficacité dans tous les sous-groupes cliniques analysés. Une exploration plus approfondie des variables cliniques et moléculaires pour déterminer les biomarqueurs d'efficacité peut être justifiée.

le Margetuximab M peut devenir un nouveau standard après résistance au trastuzumab ??

Malgré les avancées majeures accomplies, le cancer du sein Her2+ métastatique prétraité reste une maladie incurable, attisant le besoin de nouveaux médicaments. Le Margetuximab M est une molécule qui a un mécanisme de liaison au récepteur Her2 et un effet antiprolifératif similaire au Trastuzumab T. Mais la configuration de sa Région Fc a permis d'augmenter son affinité pour les deux variantes du récepteur Her-2 FcR CD16A et en même temps de diminuer son affinité pour la région inhibitrice FcR CD32B, permettant d'activer de façon coordonnée, l'immunité innée et adaptative. SOPHIA (5) est un essai randomisé phase III qui a comparé le M au T, les deux associés à la chimiothérapie, et qui avait montré une supériorité de la survie sans progression SSP en faveur du bras M, (HR = 0,76 ; IC95 : 0,59-0,98 ; p = 0,033) mais modeste en différence absolue (5,8 mois versus 4,9 mois). Les résultats de la 2ème analyse des données de la survie globale SG, non significatifs statistiquement, étaient en faveur du M HR=0, 89 (IC95% 0,69-1,13 ; p nominal 0.326). Les auteurs rapportent dans cet abstract les résultats des deux bras selon le type de chimiothérapie associée.

SOPHIA (NCT02492711) est un essai de phase III randomisé ouvert, ayant inclus les patientes avec cancer du sein Her2+ métastatique prétraités par 1 à 3 lignes thérapeutiques, dont le pertuzumab. Les patientes ont été randomisées 1 :1 entre les bras M (15 mg/kg IV J1=J21) + CMT ou T (6mg/Kg (8 si dose de charge) J1=J21) + CMT. Les patientes ont été stratifiées selon le nombre de sites métastatiques (≤ 2 versus >2), les lignes thérapeutiques reçues pour la maladie métastatique (≤ 2 versus >2) et la chimiothérapie choisie par l'investigateur (Capécitabine, Eribuline, Gemcitabine, Vinorelbine). Les Objectifs primaires étaient les SSP et les SG analysées séquentiellement de façon centralisée en aveugle en utilisant le test log-rank. Les résultats selon le choix de l'investigateur sont résumés dans le tableau ci dessous.

Sans que cela soit statistiquement significatif, Le M était supérieur en SSP dans tous les sous-groupes avec une différence plus marquée chez les patientes traitées par la gemcitabine et l'éribuline. Le profil de toxicité était différent selon la chimiothérapie choisie. Les patientes ayant reçu la capécitabine ont eu moins de toxicité grade 3 ou plus. Il y'avait plus de patientes qui ont arrêté la chimiothérapie dans le bras M par rapport au bras T, mais qui ont continué à recevoir l'anticorps.

Les auteurs ont conclu que le Margetuximab associé à la chimiothérapie, a amélioré la SSP en comparaison au Trastuzumab. La toxicité était contrôlable dans tous les sous-groupes. Les différences entre les HR observées dans les sous-groupes pourraient être dues à un biais statistique et/ou une différence de sensibilité.

Résultats de SOPHIA en fonction de la chimiothérapie choisie par l'investigateur

	SSP, 265 événements HR (CI 95%)*	Toxicité \geq gr 3 due à la CMT**	Interruption de CMT en raison de toxicité
Intention- De-Traiter (N=536)	0,76 (0,59-0,98)	41,7% M vs 40,6% T	11% M vs 6,4% T
Capécitabine (n=143)	0,77 (0,47-1,26)	25% M vs 28% T	11,8% M vs 8,5% T
Eribuline (n=136)	0,66 (0,42-1,05)	45,5% M vs 48,5% T	13,6% M vs 5,9% T
Gemcitabine (n=66)	0,58 (0,29-1,18)	40% M vs 53,1% T	17,1% M vs 15,6% T
Vinorelbine (n=191)	0,90 (0,60-1,35)	51,6% M vs 40% T	6,3% M vs 2,1% T

* Cut-off des résultats primaires de la SSP le 10 Octobre 2018 : Nombre de patients en ITT : 536.

** Cut-off des données de toxicité le 10 Avril 2019: Nombre de patient recevant tout traitement dans le cadre de l'étude : 530.



Les TKI en compétition !!! Deux autres TKI s'ajoutent à l'arsenal thérapeutique au delà de la 3ème ligne

Le neratinib...

NALA (6) est un essai multinational de phase III, ouvert et randomisé, testant le neratinib (un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase pan-HER) + la capécitabine (N + C) vs le lapatinib + capécitabine (L + C) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique après au moins deux lignes de traitement. 621 patientes ont été randomisées réparties comme suivant : 307 patientes dans le bras recevant le schéma N (240 mg une fois par jour po) + C (750 mg / m² deux fois par jour po) et 314 patientes dans le bras recevant le schéma L (1250 mg une fois par jour po) + C (1000 mg / m² deux fois par jour po). Les critères principaux évalués étaient la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS). Les critères d'évaluation secondaires étaient la SSP, le taux de réponse objective (ORR); la durée de la réponse (DoR); le taux de bénéfice clinique (CBR); le délai d'intervention pour une progression cérébrale; et le profil de tolérance. Le risque de progression de la maladie ou de décès a été réduit de 24% en faveur du bras N + C vs L + C (HR = 0,76; IC à 95% 0,63-0,93; p = 0,006); Les taux de SSP à 6 et 12 mois étaient respectivement de 47,2% vs 37,8% et 28,8% vs 14,8% en faveur du bras N + C vs L + C. Les taux de SG à 6 et 12 mois étaient respectivement de 90,2% vs 87,5% et 72,5% vs 66,7% dans le bras N + C vs L + C (HR = 0,88; IC 95% 0,72-1,07; p = 0,2086). Le délai d'intervention pour une progression cérébrale symptomatique (incidence cumulée globale 22,8% vs 29,2%; p = 0,043) a été retardé dans le bras N + C vs L + C. Les événements indésirables liés au traitement (TEAEs) étaient similaires entre les deux bras, mais il y avait un taux plus élevé de diarrhée de grade 3 avec N + C vs L + C (24,4% vs 12,5%). Les TEAEs conduisant à l'arrêt du neratinib / lapatinib étaient plus faibles avec le neratinib (10,9%) qu'avec le lapatinib (14,5%). L'association Neratinib - Capécitabine (N + C) a considérablement amélioré la PFS avec une tendance à améliorer la survie globale par rapport à l'association Lapatinib - Capécitabine. Le délai d'intervention pour une progression cérébrale symptomatique a été aussi retardé. La tolérance était similaire entre les deux bras.

Le pyrotinib...

une Analyse poolée de trois essais randomisés (7) par une équipe chinoise vient confirmer L'efficacité de l'association Pyrotinib-Capécitabine dans le cancer du sein HER2+ en première ligne ou en rechute chez une population particulière. Trois essais randomisés ont été inclus dans cette analyse : Deux essais de phase III (PHOEBE NCT03080805, PHENIX NCT02973737) et un essai de phase II (NCT02422199). Dans PHOEBE et l'essai phase II, les patients ont été randomisés entre deux bras : Capécitabine + Pyrotinib versus Capécitabine + Lapatinib. Dans PHENIX, les patients étaient randomisés entre Capécitabine + Pyrotinib versus Capécitabine + placebo. Les patients qui n'ont reçu ni traitement Anti-Her2 ni chimiothérapie pour la maladie métastatique ou en rechute ont également été inclus dans l'analyse. Les auteurs ont conclu que les résultats de cette analyse poolée, montrent que l'association Pyrotinib + Capécitabine est efficace en 1ère ligne dans le traitement du cancer du sein Her2+ d'emblée métastatique ou en rechute, constituant ainsi une autre option thérapeutique pour cette catégorie de patients.



II. Triple négatives

Parmi une petite dizaine de posters sélectionnés en session poster discussion, nous avons retenus 3 études qui nous ont semblé les plus intéressantes.

Association entre la charge mutationnelle tumorale (TMB) et le bénéfice clinique du pembrolizumab versus chimiothérapie chez les patientes de l'étude KEYNOTE 119

La première étude concerne une analyse exploratoire sur l'association de la charge mutationnelle tumorale (TMB) et l'évolution clinique des patientes traitées par pembrolizumab dans l'étude KEYNOTE-119 (8).

L'étude KEYNOTE 119 est une étude de phase III, évaluant l'efficacité du pembrolizumab en monothérapie, comparé à une chimiothérapie chez 622 patientes avec un cancer du sein métastatique triple négatif, progressif après une ou 2 lignes de chimiothérapie. Cette étude, présentée à l'ESMO l'année dernière était négative pour son objectif primaire qui est la survie globale.

Les données de la charge mutationnelle étaient valables pour 253 patientes (soit 42,1%), (132 dans le bras pembro et 121 dans le bras chimio). Uniquement 26 patientes avaient une TMB \geq 10 mut/Mb (soit 10% des patientes).

Chez ces patientes avec une charge mutationnelle élevée, le pembrolizumab améliore de manière significative la RO, la SSP, avec une tendance à l'amélioration de la survie globale. Cette association entre la TMB élevée et le bénéfice clinique n'était pas retrouvée chez les patientes traitées par chimiothérapie.

ENCORE une déception ..

L'étude ENCORE 602 (9) est étude de phase II incluant 88 patientes évaluant l'ajout du Entinostat, un inhibiteur HDAC, à l'atezolizumab comparé à l'atezolizumab plus placebo, chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique triple négatif progressif après 1 ou 2 lignes de chimiothérapie. L'objectif primaire était la survie sans progression.

Cette étude est négative, l'ajout de Entinostat n'améliore ni la réponse objective, ni la PFS, mais pire, majore la toxicité ..



Enfin, peut être du positif pour l'avenir

Environ 30% des cancers du sein triple négatif expriment le récepteur aux androgènes (RA). L'activité des anti androgènes dans ce sous-groupe a fait l'objet de plusieurs études. Cette étude de phase II a évalué l'association bicalutamide – palbociclib, chez les patientes ménopausées présentant un cancer du sein triple négatif exprimant le RA, lourdement prétraitées (10).

Trente-trois patientes ont été incluses. La survie sans progression à 6 mois était de 33% (11 patientes) atteignant ainsi l'objectif primaire de cette étude (une PFS à 6 mois de 20%). Et cette association était globalement bien tolérée.

Les inhibiteurs de PARP, toute une histoire..

Décidement, Que ce soit le veliparib, ou l'olaparib, les inhibiteurs de PARP continuent à chercher leur place dans le cancer du sein métastatique Her 2-, tantôt en monothérapie, tantôt en association avec immunothérapie ou autre thérapie ciblée.

Après que OlympiAd a inscrit l'olaparib dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein Her2-, métastatique, et porteuses d'une mutation germinale BRCA. Une analyse intermédiaire d'une étude de phase IIIb, confirme ces données-là (11). Tenant compte des résultats dans le cancer de l'ovaire, d'autres études sont en cours explorant le rôle des inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein Her2- avec une mutation somatique BRCA.

III. RH+/her2-

Stades précoces:

Une histoire de BIOMARQUEURS pour mieux prédire le bénéfice

7.5 ans ou 10 ans, test BCI pour vous répondre

La décision de poursuivre une hormonothérapie par Inhibiteurs de l'aromatase (IA) est très délicate à prendre, tenant compte du risque basé sur les critères histo-cliniques initiaux et du profil de tolérance de la patiente. La durée optimale d'extension est aussi incertaine entre 2 et 5 ans, dépendant aussi de l'hormonothérapie antérieure, avec un bénéfice modeste en SSR (Survie Sans Rechute) de 3 à 5 %.



L'étude IDÉAL (12) compare une extension par IA pour 2.5 vs 5 ans avec une randomisation après 5 ans d'une hormonothérapie par IA, Tamoxifène (TAM) ou TAM plus IA.

Gerrit-Jan Liefers nous présente les données basées sur le test BCI (Breast Cancer Index), test génomique sur tissu par RT-PCR combinant un score de prolifération MGI (Molecular Grade Index) et un ratio H/I (HOXB13/IL17BR) ; dans cette étude, on se base que sur le caractère prédictif du rapport H/I : bas vs haut

Ce test déjà validé, mais sans obtention de la FDA, comme facteur pronostique pour prédire des rechutes tardives entre 5 et 10 ans (après 5 ans d'hormonothérapie) et du pronostic entre 0 et 10 ans si fait au diagnostic. Il est aussi prédictif du bénéfice de 10 ans d'hormonothérapie adjuvante.

Le 1er constat rapporté : une extension de 5 ans par IA permet un Bénéfice Absolu (BA) de 4.9% versus une extension de 2.5 ans avec un HR de 0.69 et p=0.07.

Le second constat montre qu'un ratio H/I élevé est prédictif du bénéfice de 10 ans d'hormonothérapie : une réduction du risque de rechute plus prononcée de avec un BA de 9.8%, HR 0.42 et un p=0.011, par contre pour les patientes avec un ratio H/I bas, aucun besoin de prolonger à 10 ans, 7.5 ans peuvent suffire.

Les mêmes données sont retrouvées dans le sous-groupe des patientes traitées par 5 ans d'IA.

Cette étude vient confirmer le caractère prédictif de ce test, permettant une sélection des patientes pour une proposition d'une extension IA à 10 ans. Pas de données rapportées en termes de tolérance ou d'observance d'IA, mais ceci est une autre histoire...

MAF (pas la MAAF) pour ASSURER le bénéfice

La prescription des bisphosphonates en adjuvant est réservée pour les patientes ménopausées basée sur les données de la méta-analyse de EBCTCG avec un bénéfice en survie sans rechute, survie sans métastases et décès liés au cancer du sein. (Coleman R Lancet 2015).

Cette nouvelle étude présentée en poster dévoile un nouveau biomarqueur MAF dont l'amplification est de mauvais pronostic : corrélée à la présence de métastases osseuses (13).

Reprenant de manière rétrospective et séparée deux études AZURE et NSABP-B34 avec



plus de 1800 patientes. Le constat est clair : l'absence d'une amplification MAF permet de prédire de manière significative du bénéfice en SSR (Survie Sans Rechute) et SG (Survie Globale) des bisphosphonates en adjuvant et ceci quelque soit le statut ménopausique, avec un HR en SG de 0.69 (AZURE) et 0.59 (NSABP-B34).

La présence d'une amplification MAF montre l'absence d'intérêt de prescrire les bisphosphonates en adjuvant même pour les patientes ménopausées ! Vers un possible changement des guidelines, en attendant d'autres validations prospectives, **ASSUREZ VOUS que vos patientes sont MAF négatives...**

Oncotype et pCR pour les cancers luminaux

Une cohorte de 76 jeunes femmes (≤ 40 ans) avec cancer du sein ER+ (>1%) Her2-, prises de l'étude prospective « Young Women's Breast Cancer Study » traité par chimiothérapie néoadjuvante (14) .

L'objectif primaire étant la pCR (ypT0/is NOi+/-) fonction du score RS (Recurrence Score) : bas ou intermédiaire ≤ 25 vs haut >25.

50% des patients avec un score RS élevé en rapport avec une sélection des cancers luminaux à haut risque en situation néoadjuvante et inclusion des RE entre 1 et 10%. Les résultats montrent plus de pCR si RS haut 21% versus 5% pour le groupe RS ≤ 25 avec un $p=0.09$ NS

L'utilité de l'oncotype en situation néoadjuvante pour les cancers luminaux peut se faire dans des cas borderlines ou les facteurs clinico-histologiques ne permettent pas le choix, il peut permettre donc une aide à la décision entre chirurgie lère ou mastectomie pouvant éviter des progressions en cours de chimiothérapie néoadjuvante.

Stades métastatiques Encore et toujours les inhibiteurs de CDK4/6

Les sessions Poster et Poster Discussion des cancers luminaux étaient particulièrement riches cette année. Pour les inhibiteurs des CDK4/6, plusieurs posters ont été présentés. Les données rapportées dans les études précédentes se confirment aussi bien dans l'étude de vie réelle avec le Ribociclib " Etude ComplEEment" (15) que dans la méta-analyse poolant les 8 études randomisées publiées (ref). Dans cette méta-analyses, l'association inhibiteurs de CDK4/4 et hormonothérapie entraîne une



amélioration de survie sans progression (HR:0.55 IC 0.50-0.59, $p<0.00001$) et de survie globale (HR:0.75 IC 0.68-0.86, $p<0.00001$) par rapport à l'hormonothérapie (16). Le bénéfice observé semble lié à cette classe thérapeutique. Il est aussi retrouvé dans les analyses des différents sous groupes des études MONALEESA 2 et 7 et Monarch actualisés lors de ce congrès (patients avec métastases viscérales y compris le foie mais aussi patient en première ou deuxième ligne)(17,18)

Vers une nouvelle dissection moléculaires

Au delà de la première ligne, la recherche des mécanismes de résistance s'intensifie. Plusieurs mutations se démarquent. Tout d'abord la mutation de PI3KA comme biomarqueur à la fois pronostique et théranostique. Cette mutation est présente dans 40% des cancers du sein RH+/Her2-. Elle est souvent associé à un pronostic péjoratif dans les différentes études. Elle est aussi prédictive de réponse à l'Alpelisib (Voir newsletter du samedi). Une nouvelle méta-analyse sur données publiées vient confirmer ces données. Cette méta-analyse (19) a inclus les données de 3,238 patients provenant de 33 études. La présence de cette mutation est associé à une diminution de la PFS [95% CI] (months): -2.15 [-4.14, -0.15]], cette diminution est plus prononcée lorsque sa recherche se fait par ctDNA testing (-2.16 [-3.65, -0.66].

La deuxième mutation est l'ESR1. Cette anomalie est présente dans 1 à 5% des cancers au moment de la rechute et dans 30 à 40% après résistance aux anti-aromatases. L'étude de phase III PADA1, a recherché la mutation ESR1 à l'inclusion puis après 1 mois puis chaque 2 mois. En cas d'apparition de mutation ESR1, les patients non progressifs étaient randomisés entre Palbociclib+ Fulvestrant versus Palbociclib + Letrozole. L'analyse préliminaire présentée cette année a retrouvé un taux de mutation de 3.2% de mutation à l'inclusion. La présence de cette mutation est associé à une diminution de la PFS (11 vs 26.7 mois, HR 2.3 et $p<0.001$). L'impact du type d'hormonothérapie sur la PFS chez les patients mutés (anti-aromatases versus fulvestrant) sera publié ultérieurement (20).

Dans l'étude de phase III PEARL, précédemment présentée en congrès, les auteurs se sont intéressés à l'impact de la mutation ESR1 sur le pronostic et la réponse aux traitements. Pour rappel, cette étude négative avait randomisée 557 patients entre Palbociclib + hormonothérapie (exemestane dans la cohorte 1 et Fulvestrant dans la cohorte 2) à la capécitabine. La présence d'une mutation ESR1 était associé à une diminution de la survie globale (HR 0.54 IC 0.42-0.70) et cela quelque soit le traitement utilisé. Par contre la diminution de la PFS n'était pas significative (9.3 vs 7.2 mois) D'autres mutations semble intéressantes notamment Rb1, qui est une mutation acquise et semble lié apparaître sous traitement par palbociclib (11% vs 0%, $P < 0.31$). (21)



Pazopanib, lenvatinib... Et si c'est le futur

Après résistance aux inhibiteurs de CDK4/6, L'association de Lenvatinib et letrozole semble très prometteuse. Cet inhibiteur de tyrosine kinase habituellement utilisé dans le cancer de la thyroïde a été testé dans une petite étude de phase II de 43 patients en 4ème ligne et plus. Le taux de réponse était de 36.8% et la durée de réponse était particulièrement élevée chez ses patients lourdement pré-traités. Elle était de 16 mois dans la population globale et de 13.2 mois chez les patients ayant reçu les inhibiteurs de CDK4/6 (22).

Pour la Pazopanib, les données de phase II montre aussi un taux de contrôle de la maladie intéressants (23). Dans cette petite étude de 32 patients lourdement pré-traités (2 ligne d'hormonothérapie et une ligne de chimiothérapie), le contrôle clinique de la maladie à 12 mois qui était l'objectif principal de l'étude était de 46.4%. Il était de 25% à 24 mois (Ref). La PFS médiane était de 20 semaines. Un arrêt du traitement par toxicité était rapporté chez 28%.

Des études de phase III de confirmation demeurent nécessaires avant l'intégration de ces molécules dans nos pratiques

Chimiothérapie... Et si c'est la fin

Peu de données ont été présentées cette année sur la chimiothérapie dans les cancers luminaux. Quelques études ont été annoncées dont celle avec une nouvelle forme orale de paclitaxel. Nous devons encore patienter pour avoir des résultats.

Références :

1. Javier Cortes et al, Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 503)
2. Melody A et al. Primary results of NRG Oncology / NSABP B-43: Phase III trial comparing concurrent trastuzumab (T) and radiation therapy (RT) with RT alone for women with HER2-positive ductal carcinoma in situ (DCIS) after lumpectomy. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 508)
3. Oleg Gluz et al. De-escalated chemotherapy versus endocrine therapy plus pertuzumab+ trastuzumab for HR+/HER2+ early breast cancer (BC): First efficacy results from the neoadjuvant WSG-TP-II study. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 515)
4. Shanu Modi, Fabrice Andre, et al ; Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic breast cancer: DESTINY-Breast01 subgroup analysis. Clin Oncol 38: 2020
5. Santiago Escrivá, Seock-Ah Im, Fatima Cardoso et al; SOPHIA analysis by chemotherapy (Ctx) choice: A phase III (P3) study of margetuximab (M) + Ctx versus trastuzumab (T) + Ctx in patients (pts) with pretreated HER2+ metastatic (met) breast cancer (MBC). J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 1040)
6. Cristina Saura, Mafalda Oliveira et al ; capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+



metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 1002)

7. Zefei Jiang, Binghe Xu, Min Yan et al ; Pyrotinib combined with capecitabine as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer: A pooled analysis of three randomized controlled trials. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr e13022)

8. Eric P, et al. Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with pembrolizumab (pembro) versus chemotherapy (chemo) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from KEYNOTE-119. ABSTRACT 1013. POSTER 98

9. Joyce O'Shaughnessy, et al. Results of ENCORE 602 (TRIO025), a phase II, randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter study of atezolizumab with or without entinostat in patients with advanced triple-negative breast cancer (aTNBC). ABSTRACT 1014. POSTER 99

10. Navid Hafez, et al Preliminary efficacy data of triple-negative breast cancer cohort of NCI 9881 study: A phase II study of cediranib in combination with olaparib in advanced solid tumors. ABSTRACT 1077 / POSTER 162

11. Karen et al. Real-world clinical effectiveness and safety of olaparib monotherapy in HER2-negative gBRCA-mutated metastatic breast cancer: Phase IIb LUCY interim analysis. ABSTRACT 1087/POSTER.172

12. Breast Cancer Index (BCI) predicts benefit of two-and-a-half versus five years of extended endocrine therapy in HR+ breast cancer patients treated in the IDEAL trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 512)

13. REF : Validation of MAF biomarker for response prediction to adjuvant bisphosphonates in 2 clinical trials: AZURE and NSABP-B34. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 513)

14. Response to neoadjuvant chemotherapy and the 21-gene breast recurrence score in young women with estrogen receptor-positive early breast cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 514)

15. Michelino De Laurentiis. Real-world evidence is important as it complements data from randomized controlled trials: report updated results from ComPLEment-1, a Phase IIb trial evaluating RIB+LET in an expanded population, the largest CDK4/6i trial in ABC to date. Abstract 1055

16. Ranju Kunwor et al. Meta-analysis of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors with endocrine therapy versus endocrine therapy alone on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for metastatic breast cancer (MBC). Abstract 1060

17. Denise A. Yardley, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. Abstract 1054.

18. Patrick Neven et al. MONARCH 2: subgroup analysis of patients receiving abemaciclib + fulvestrant as first- and second-line therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer. Abstract 1061

19. James Signorovitch et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+)/ human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. Abstract 1069

20. Francois Clement Bidard et al. Prognostic impact of ESR1 mutations in ER+ HER2- MBC patients prior treated with first line AI and palbociclib: An exploratory analysis of the PADA-1 trial. Abstract 1010

21. Kimberly McGregor, et al. Acquired RB1 mutations in estrogen receptor-positive (ER+) clinically advanced and metastatic breast cancer (MBC). Abstract 1053

22. Joline Si Jing Lim et al. Clinical efficacy and molecular effects of lenvatinib (Len) and letrozole (Let) in hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). Abstract 1019

23. Ozge Gumusay, et al. Pazopanib (PZ) plus endocrine therapy as treatment for hormone resistant advanced breast cancer (ABC). Abstract 1068

Les best-of ASCO virtuel meeting 2020 en cancérologie gynécologique

Le traitement systémique dans les cancers de l'ovaire et les traitements locaux du cancer du col utérin vont être modifiés après cet ASCO 2020 virtuel, après la présentation des deux études évaluant les inhibiteurs de PARP et l'étude avec anti-folate dans le cancer de l'ovaire, ainsi que les études de stratégie de traitement locale dans le cancer du col utérin. Ces études auront un impact sur les thérapeutiques et vont induire un changement de pratique dans ces deux localisations.

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES



Cancer de l'ovaire



Cancer de l'ovaire :

Les rechutes sensibles aux sels de platine, constituent toujours l'invités d'honneur des sessions de cancérologie gynécologiques de l'ASCO virtuel 2020. l'olaparib un puissant inhibiteur PARP, a fait l'objet de plusieurs études dans différentes situations.

L'olaparib en maintenance chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine, un nouveau standard à l'horizon ! (SAOUSSANE KHARMOUM)

50% des cancers de l'ovaire de haut grade séreux, et endométrioïde de haut grade sont déficitaires de la voie de recombinaison homologue (RH), avec une inactivation de BRCA dans 30% des cas, et altérations d'autres gènes de la voie RH (RAD51, ATM, ATR) dans 20% des cas.

L'olaparib est un puissant inhibiteur sélectif de 1 et 2 PARP, il a été déjà démontré que le traitement de maintenance par l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine (PSROC) et porteuses d'une mutation BRCA (BRCAm) a permis une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (PFS) de 13,6 mois par rapport au placebo SOLO2 (ENGOT-ov21; NCT01874353). En outre le délai avant la deuxième progression ou le décès s'est significativement amélioré (Pujade-Lauraine et al Lancet Oncol 2017) et un bénéfice de SSP a été observé (Friedlander et al Lancet Oncol 2018) avec la maintenance par olaparib vs placebo.

Les résultats finals de la survie globale de **l'étude SOLO2/ENGOT-ov21 (1)** ont été présentés en session orale lors de l'ASCO 2020 : Il s'agit d'une étude phase III qui a enrôlée 295 patientes avec cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine (PSROC) et porteuses d'une mutation BRCAm, ayant reçu deux lignes de traitement ou plus et qui répondaient à leur plus récente chimiothérapie à base de platine. Les patientes ont été randomisées entre de l'olaparib en traitement de maintenance (comprimés à 300 mg, deux fois par jours) ou un placebo. Les patientes ont été stratifiées en fonction de la réponse à la chimiothérapie antérieure (complète ou partielle) et de la durée de l'intervalle sans platine PFI (> 6-12 mois, vs > 12 mois). La survie globale (OS) était un critère d'évaluation secondaire. La seule analyse pré planifiée était l'analyse de l'OS dans



le sous-groupe Myriad germline BRCAm (test d'analyse Myriad BRAC) . Le suivi médian était de 65 mois dans les deux bras. 40% avaient un PFI > 6-12 mois, et 60% un PFI > 12 mois, 46% des patientes avaient accomplis une réponse complète à la chimiothérapie antérieure, et 54% avaient une réponse partielle. 67% avait la mutation BRCA1 et 30% la mutation BRCA2.

Un bénéfice statistiquement significatif en matière de survie globale de 12,9 mois, a été observé avec l'olaparib en maintenance versus placebo (HR OS de 0,74 ,intervalle de confiance à 95% [IC] 0,54-1,00) dans l'ensemble de l'analyse (non ajusté au cross over, 38,4% des patientes du bras placebo ont switché vers l'inhibiteur de PARP). Le bénéfice en survie globale était estimé à 16,9 mois, après ajustement au cross over en faveur du bras olaparib en maintenance.

À 5 ans, 28,3% des patientes du bras olaparib et 12,8% des patientes du bras placebo étaient toujours en vie et n'avaient toujours pas eu recours à un traitement ultérieur ; En outre 42,1% des patientes du bras olaparib vs 33,2% des patientes du bras placebo étaient toujours en vie.

Le profil de tolérance de l'olaparib à long terme était généralement identique à celui rapporté précédemment.

L'analyse finale de, a montré pour la première fois un bénéfice significatif en matière de survie globale estimé à 12,9 mois pour l'olaparib en traitement de maintenance par rapport au placebo. L'étude SOLO2, est ainsi la première étude objectivant un bénéfice significatif en matière de survie globale (12,9 mois) d'une maintenance par l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine (PSROC) et porteuses d'une mutation BRCA (BRCAm) .

L'olaparib en maintenance chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine et BRCAm pourrait constituer un nouveau standard thérapeutique.

Une thérapie sans sel de platine pourrait apporter un bénéfice pour les patientes avec cancer de l'ovaire en rechute sensible aux sel de platine ?

(SAOUSSANE KHARMOUM)

L'olaparib est un inhibiteur de PARP , approuvé dans plusieurs situation dans le traitement du cancer de l'ovaire. Le cediranib est un inhibiteur de tyrosine kynase ,à activité anti-angiogénique ,anti VEGFR 1,2 et 3. Une action synergique entre les



anti-PARP et les anti-angiogéniques a été observé en préclinique. L'association du cediranib (C) et de l'olaparib (O) avait amélioré la survie sans progression (PFS) chez les patientes (pt) atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade (ovca) en rechute sensible au platine (plat) versus O seul, lors d' un essai de phase 2 (NCT01116648) .

Un essai phase III randomisé (NCT02446600)(2) a essayé de répondre à la question , il a randomisé 528 patientes avec cancer de l'ovaire en rechute sensible au sel de platine ,entre trois bras , le standard avec une chimiothérapie à base de doublet de platine SOC (carboplatine/paclitaxel; carboplatine/gemcitabine; ou carboplatine/ doxorubicin liposomal) , versus l'association (C+O) olaparib (200mg deux fois par jours) et cediranib(30 mg par jours) ,versus l'olaparib seul (O) (300 mg deux fois par jours) (166 SOC, 183 O, 179 C+O) . Ont été inclus les patientes avec rechute sensible au sel de platine d'un cancer de l'ovaire, séreux ou endometroïde de haut grade, ou avec mutation BRCA ,les patientes ayant reçu un traitement anti-angiogénique dans le cadre d'une rechute, ou un traitement anti-PARP ont été exclues. Les patientes ont été stratifiées selon le statut de la mutation BRCA, l'intervalle libre sans platine PFI (6-12 mois vs > 12 mois) et le traitement anti-angiogénique antérieur. Les investigateurs ont effectué une analyse hiérarchique , évaluant C + O vs SOC, puis O seul vs SOC, et finalement C + O vs O. 23,7% des patients avaient une mutation BRCA. Le suivi médian était de 29,1 mois. L'objectif primaire la PFS n'a pas été atteint, Le HR, pour la SSP était de 0,856 (IC à 95% 0,66-1,11, p = 0,08,) entre C + O et SOC et de 1,20 (IC à 95% 0,93-1,54) entre O et SOC, la PFS médiane était de 10,3, 8,2 et 10,4 mois pour SOC, O et C + O, respectivement. Les taux de réponse objective étaient de 71,3% (SOC), 52,4% (O) et 69,4% (C + O) respectivement. chez les patientes avec mutation BRCA, HR for PFS était de 0.55 (95% CI 0.73-1.30) pour C+O vs SOC, et de 0.63 (95% CI 0.37-1.07) pour O vs SOC. Aucune différence en SG entre les différents bras n'a été observée à 44% des événements. Les patientes recevant C + O vs SOC ont eu des événements gastro-intestinaux de grade 3 ou plus (30,1% vs 8,4%), une hypertension (31,7% vs 1,8%) et une fatigue (17,5% vs 1,8%).

Il s'agit bien de la première étude phase III testant un traitement oral sans sels de platine versus un doublet à base de platine, chez des patientes en rechute sensible au sel de platine d'un cancer de l'ovaire. L'objectif primaire n'a pas été atteint, mais l'association C+O a démontré une activité clinique similaire (PFS et OR), qui a été encore plus importante chez les patientes avec BRCA mutée.

En vue de ses résultats ,une thérapie sans sel de platine pourrait constituer une alternative thérapeutique, chez les patientes atteinte d'un cancer de l'ovaire en rechute sensible au sel de platine, d'autres investigations sont nécessaires, avec étude de biomarqueurs, pour mieux explorer cette voie thérapeutique.



Traitement du cancer de l'ovaire : perspectives ; La voie du récepteur de folates α

(EL FADLI Mohammed)

La La prise en charge du cancer de l'ovaire récidivant (COR) a connu une avancée remarquable émanant en grande partie de l'apport des nouvelles thérapies ciblées notamment les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de PARP. Toutefois ce progrès reste insuffisant et doit être consolidé par le développement de nouvelles options thérapeutiques.

Une des pistes actuelles les plus prometteuses en cancérologie c'est le ciblage des cellules tumorales via le récepteur folate alpha (Fra), qui est surexprimé dans de nombreuses tumeurs solides y compris les cancers épithéliaux de l'ovaire de haut grade.

Le Mirvetuximab soravtansine (MIRV) est un anticorps conjugué (ADC) comprenant un anticorps de liaison au FR α combiné à une chimiothérapie (maytansinoïde DM4), un puissant agent anti-microtubule. En monothérapie le MIRV a montré des taux de réponse spectaculaire de 24% à 47% chez des patientes avec un COR avec une expression modérée à élevée du Fra (1,2).

Dans le cadre de l'essai FORWARD II (NCT02606305) qui est une phase Ib le MIRV a été évaluée cette fois ci en association avec le bevacizumab (BEV) chez des patientes avec FR α positif (expression moyenne / élevée; 50%-75% des cellules) suivies pour COR résistante ou sensible au platine (PR ou PS).

Au total, 60 patientes, ont reçu la combinaison MIRV (6 mg / kg) et BEV (15 mg / kg) toutes les 21 jours, avec un âge médian de 60 ans et une médiane de 2 lignes antérieures de traitement systémique (Bevacizumab 40%, PARPi 23%) ; 30 (50%) considérés comme PR tandis que 26 (43%) considérés comme PS. Le taux de réponse global était (ORR) de 43% (26/60) (IC à 95%, 31, 57). Ce taux passe à 61% (IC à 95%

42-77) dans le sous groupe (n = 33) des patientes avec des tumeurs exprimant fortement FR α (>75%). Les réponses à l'association sont précoces (à partir de la 6^{ème} semaine) et durables ; après un suivi médian de 8,5 mois, la durée de la réponse et les données de survie sans progression sont immatures. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents étaient la diarrhée (65%), troubles de la vision (62%) et les nausées (55%). Les EI de grade 3 les plus courants étaient l'hypertension (12,5%) suivi de la neutropénie (10%).

La combinaison de MIRV avec BEV démontre un ORR encourageant avec un bon profil de tolérance chez Les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en récurrence quelle que soit la sensibilité au platine, en particulier chez les patientes avec des tumeurs avec des

niveaux élevés d'expression du Fra. La voie du récepteur folate α semble très prometteuse, ce qui a accéléré le développement de cette molécule avec des phases 3 en cours. (GOG3045/ENGOTov55/MIRASOL /NCT04209855, ASCO2020)

Références:

- 1-Moore Asco 2017
- 2-Moore Esmo2019)





Cancer du col utérin :

La « STARS STUDY » du col utérin ... ou pas (MUSTAPHA EL KABOUS)

Il s'agit d'une étude (4) réalisée sur des patientes avec un cancer du col utérin, stade IB1 à IIA2, d'un âge entre 18 et 65ans, randomisées entre radiothérapie seule (RTH), radiochimiothérapie concomitante(RCC) par cisplatine et radiochimiothérapie séquentielle (Paclitaxel - cisplatine en peri-RCC).

Objectif principal de cette étude était la survie sans maladie DFS, avec comme objectifs secondaires la Survie globale. Un suivi de 56 mois a été réalisé.

Les patientes ont été réparties de manière équivalente entre les 3bras, hormis un taux de métastases ganglionnaire plus élevé dans le bras RTH seule.

La radiothérapie séquentielle a permis d'avoir une DFS plus longue par rapport aux 2autres bras : HR=0,52 ; 0,35-0,76 et un HR= 0,65 ; 0,44-0,96 , en comparaison à la RCC et à la RTH seule respectivement, et ceci en ITT. Cette différence a été plus marquée dans le sous groupe des patientes de haut risque (HR=0,92 ; 0,86-0,98).

Quant à la survie globale, elle a été améliorée par rapport à la RTH seule (HR=0,58 ; 0,35-0,95), mais pas en comparaison à la RCC.

Le profil de tolérance a été marqué par plus de toxicité avec la RCC, mais plus de neutropénie avec le schéma séquentiel.

Le schéma séquentiel a montré une efficacité non négligeable, surtout chez les patientes à haut risque, avec un profil de tolérance acceptable.

Le ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin : avenir ou déception ?

(MUSTAPHA EL KABOUS)

Le curage pelvien fait partie intégrante de la chirurgie du col utérin, malgré sa comorbidité et ses complications post-opératoires, ce qui a poussé à la réalisation de 2études : SENTINEL I (1) qui évalue la valeur prédictive du ganglion sentinelle dans la



chirurgie des cancers du col a un stade précoce et la SENTINEL II qui a évalué la morbidité et la qualité de vie de cette technique. Au cours de cet ASCO 2020 virtuel, une compilation des données des patientes de ces deux études a été réalisée dans le but de comparer le ganglion sentinelle au curage pelvien. L'objectif principal de cette étude était la survie sans récurrence DFS ainsi que la survie sans maladie spécifique DSS. Ont été inclus 345 patientes, 259 parmi elles étudiées en per protocole. Les caractéristiques des patientes ont été comparables que ce soit sur le plan clinique, histologique et du traitement reçu. Un suivi de 53mois et 46mois dans le bras GS et curage pelvien respectivement a été réalisé.

Aucune différence en matière de survie sans récurrence loco-regionale, de rechute métastatique ni de survie globale n'a été observée. La DFS : 80,1m vs 80,4m (HR :1,67 ; 0,71-3,94, p=0,24), DSS : 90,8% vs 97,2% (HR :2,24, 0,6-8,39, p=0,22).

Une étude univariée et multivariée montrée comme facteur influençant : le cancer de haut risque (HR :3,38 ; p=0,04).

Ces constatations seront éventuellement confirmées par deux études phase III en cours : SENTICOL III et SENTIX.

Référence :

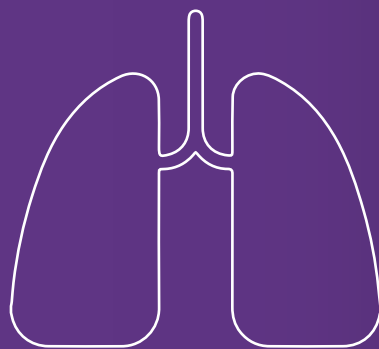
- 1- AndresPoveda, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation . J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6002).
- 2- Joyce F. Liu, et al. A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6003).
- 3- Lucy Gilbert .et al. Mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRα)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in combination with bevacizumab in patients (pts) with platinum-agnostic ovarian cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6004).
- 4- He Huan et al. Sequential chemoradiation versus radiation alone or concurrent chemoradiation in adjuvant treatment after radical hysterectomy for stage IB1-IIA2 cervical cancer (STARS Study): A randomized, controlled, open-label, phase III trial .J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6007)
- 5- Vincent Balay et al . Long-term oncological safety of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer . J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6007)

Les actualités de l'ASCO 2020 virtual meeting dans les cancers pulmonaires à petites cellules et autres cancers thoraciques.

Pour le compte rendu de ce deuxième jour de l'ASCO 2020 nous avons choisi les études les plus pertinentes présentées dans la session abstract oral small cell lung cancer/other thoracic cancers pour vous communiquer les résultats de trois essais portant sur le cancer pulmonaire à petites cellules diffus et deux essais sur le mésothéliome pleural malin ; deux localisations où l'oncologue est confronté chaque jour à leur pronostic sombre et un minimum de choix thérapeutique depuis des décennies. En plus nous avons sélectionné un poster discuté à la session poster discussion. Enfin, à l'ère de la pandémie COVID 19 nous allons vous rapporter les données sur les cancers thoraciques et COVID-19 présenté à la session Clinical science symposium.

CANCERS

PULMONAIRES



Cancer pulmonaire



Cancer pulmonaire

Le cancer pulmonaire à petites cellules diffus : la question de chimio-immunothérapie in Frontline est-elle résolue ?

Après l'approbation par la FDA du traitement de première ligne par des association à base d'anti PD-L1 et chimiothérapie par etoposide platine (EP) à savoir EP + Atezolizumab et EP+ Durvalumab, la course des inhibiteurs checkpoint se poursuit avec cette fois des anti PD-1 : le Pembrolizumab dans l'essai Keynote 604 et le Nivolumab dans l'essai ECOG ACRIN EA 5161, et en parallèle une actualisation de l'essai CASPIAN avec EP+ durvalumab et les premiers résultats du bras EP+duvalumab+ tremelimumab.

KEYNOTE 604 study: phase III randomisé Pembrolizumab (pembro) ou placebo plus etoposide-platine (EP) en première ligne de traitement du CPC diffus.

Présenté par Charles M et al, il s'agit d'une étude de phase III ayant randomisé des patients avec un CPC diffus naïfs de traitement, avec ou sans métastases cérébrales contrôlées pas un traitement local. Les patients ont été randomisés en deux bras, recevant jusqu'à 35 cycles de pembrolizumab à la dose de 200mg ou un placebo associé à 4 cycles d'etoposide-platine (EP) à des doses standards. Une stratification a été faite selon le choix de sel de platine (cisplatine vs carboplatine), l'ECOG et le taux des LDH.

Les objectifs de cette étude étaient de démontrer une amélioration de la survie globale et la survie sans progression de 35% (soit un HR de 0,65). Le protocole spécifiait 2 analyses intermédiaires (IA) et une analyse finale (FA). A l'IA2 (suivi médian, 13,5 mois), le pembro + EP a significativement amélioré la SSP dans la population en ITT (HR 0,75 [IC 95% 0,61-0,91], P = 0,0023. A la FA, pembro + EP a prolongé la SG dans la population ITT, mais sans atteindre le seuil de significativité établi (HR 0,80 [IC à 95% 0,64-0,98], P = 0,0164; médiane 10,8 vs 9,7 mois). Le profil de tolérance était satisfaisant sans surcroît de toxicités.

Cette étude vient confirmer le bénéfice du pembro et sa place en tant qu'immunothérapie dans le traitement du CPC diffus. Toutefois, son impact immédiat sur la pratique reste limité en absence de décision réglementaire favorable.

D'après Rudin CH et al. , abstract 9001.



CASPIAN study : phase III randomisé Durvalumab ± tremelimumab + etoposide-platine en première ligne CPC diffus: actualisation des resultats

L'actualisation de l'étude CASPIAN a été présentée par Paz-Ares et al. Il s'agit d'une étude de phase III ouverte multicentrique, ayant randomisé 1:1 des patients avec CPC diffus naïfs de tout traitement dans trois bras : un premier bras expérimental etoposide platine (EP) + Durvalumab (D), un deuxième bras expérimental EP + D+Tremelimumab (T) et un bras control EP. 4 cycles suivis d'une maintenance par D jusqu'à progression ont été administré dans les bras expérimentaux et 6 cycles dans le bras control.

Nous rappelons que les résultats de l'analyse intermédiaire de la survie globale (SG), objectif primaire de l'étude, ont été publiés dans The Lancet 2019, avec des résultats positifs en SG (HR 0.73 [95% CI 0.59-0.91]; p=0.0047) dans le bras EP+D comparativement au bras control. Ce bénéfice en SG est persistant dans l'analyse préprogrammée à 83% de maturité présentée à l'ASCO 2020 avec un HR à 0.75 (95% CI 0.62-0.91; p=0.0032) et une médiane de SG de 12.9 vs 10.5 mois, respectivement.

Par contre les résultats du bras EP+D+T n'objectivaient pas de bénéfice significatif en SG comparativement au bras control : HR 0.82 (95% CI 0.68-1.00).

Concernant les objectifs secondaires de l'étude, la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse global sont toujours positifs pour le bras EP+D, et similaires pour le bras EP+D+T, comparativement au bras EP. Le profil de tolérance décrit concorde avec les effets secondaires connus des molécules testées.

Cette étude vient renforcer la place de l'association EP+D dans le traitement de première ligne du CPC diffus, par contre l'ajout d'un anti CTLA4, le tremelimumab n'a pas démontré de bénéfice cependant son utilisation dans des essais ultérieurs reste injustifié sauf en cas de validation d'un biomarqueur prédéfini.

D'après Paz-Ares LG et al. , abstract 9002.

ECOG-ACRIN EA5161 study : phase II randomisé cisplatine/carboplatine et etoposide (EP) seul ou en combinaison avec nivolumab en traitement de première ligne du CPC diffus.

Il s'agit d'une étude de phase II randomisée, présentée par Leal et al. Ils ont inclus 160 patients avec CPC diffus pour tester en première ligne l'association Nivolumab (N)+ EP (cisplatine ou carboplatine) vs EP pour un total de 4 cycles dans les 2 bras suivi d'une maintenance par nivolumab chaque 2 semaines dans le bras expérimental et d'une observation dans le bras control.

L'analyse en intention de traiter de l'objectif primaire de l'étude qui est la SSP a montré une amélioration significative dans le bras N+EP avec un HR à 0.65 (95% CI, 0.46, 0.91; p



= 0.012) et une médiane de SSP de 5,5 mois vs 4,6 mois dans le bras EP. La médiane de SG était de 11,3 dans le bras N+EP et 8,5 mois dans le bras EP avec un HR à 0.67 (95% CI, 0.46, 0.98; p=0,038). Le profil de tolérance était acceptable et gérable. Ces résultats encourageants en SSP et SG malgré le petit nombre de patients inclus confirment l'efficacité du nivolumab dans le traitement du CPC, mais sont insuffisants pour changer la pratique actuelle. Ainsi son essai en phase III est requis.

D'après Leal T et al. , abstract 9000.

Au terme de ces trois études nous pouvons conclure que la chimio-immunothérapie reste un standard dans le traitement de première ligne du CPC diffus. La question reste ouverte pour le futur à valider le bon biomarqueur prédictif de réponse à une immunothérapie pour aboutir à un "big effect" dans un "small subset" au lieu d'un "modest effect" dans un "large subset".

Le mésothéliome pleural à l'honneur !!

Deux études de phase II se sont intéressées au mésothéliome pleural malin (MPM) basées l'ajout de molécules prometteuses à la chimiothérapie avec des résultats attractives.

PrE0505 study : Phase II randomisé durvalumab en association avec cisplatine et pemetrexed en première ligne de traitement du MPM non résecable , A PrECOG LLC study

La première étude est la PrE0505 qui avait inclus 55 patients atteint de mésothéliome pleural non résecable et naïves de traitement, testant une chimiothérapie standards à base de pemetrexed-platine (carboplatine permet pour les patients unfit) associé à un anti-PDL1 (durvalumab), 6 cycles puis maintenance par durvalumab pendant une année.

L'objectif principal de cette étude était la survie globale (en comparaison avec un bras historique), les objectifs secondaires étaient la tolérance, la PFS et la réponse objective. La survie à 12 mois est de 70%, l'analyse des objectifs secondaire est toujours en cours.

La combinaison de la chimiothérapie avec le durvalumab offre un bénéfice potentiel dans le traitement du mésothéliome pleural, en attendant la confirmation de ces résultats dans l'étude phase III PrE0506/DREAM3R planifié courant 2020.

D'après Forde PM et al. , abstract 9003.



RAMES study : Phase II randomisée gemcitabine avec ou sans ramucirumab en deuxième ligne de traitement du MPM avancé

La seconde est l'étude Italienne RAMES qui est une étude de phase II multicentrique double aveugle randomisée incluant 164 patients (1:1) qui a exploré l'efficacité de l'adjonction du Ramucirumab à la gemcitabine en 2ème ligne de traitement pour le MPM. Une stratification a été faite selon l'âge, le type histologique, et le temps jusqu'à progression après la première ligne.

L'objectif principal de l'étude était la survie globale. L'étude est positive sur son critère de jugement principal avec une amélioration significative de la survie globale (13.8 vs 7.5 mois), la survie à 6 et à 12 mois était respectivement de 63.9% et 33.9% dans le bras gemcitabine, et de 74.7% et 56.5% dans le bras expérimental. Ce bénéfice était indépendant des variables de stratification prédéfinies. Les données de la tolérance n'objectivaient pas de majoration des effets secondaires dans le bras Ramucirumab.

Sur la lumière de ces résultats prometteurs les auteurs ont conclu que l'association gemcitabine ramucirumab peut constituer une nouvelle option dans le traitement de deuxième ligne des patients avec MPM.

D'après Pagano M. et al. , abstract 9004.

Ces études présentées à l'ASCO 2020 vont certes enrichir l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge du MPM, leur place va cependant être remise en question en attendant les résultats de l'essai Dreamer évaluant l'association Ipilimumab+Nivolumab en première ligne. Le futur est à pouvoir proposer un traitement spécifique en fonction de sous-groupes bien définis de MPM.

Le poster sélectionné:

Carboplatin versus cisplatin for the treatment of extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): A National VA Database analysis.

Le standard de traitement actuel pour le CBPC métastatique est une chimiothérapie à base d'etoposide-platine associé à un inhibiteur de checkpoint, le carboplatine est souvent préféré puisqu'il présente un profil de tolérance satisfaisant, bien que les données comparant son efficacité par rapport au cisplatine soient limitées. Il s'agit d'une étude rétrospective compilant 2600 patients, 1968 patients ont reçu une chimiothérapie à base de carboplatine contre 632 traités par cisplatine, la médiane de survie globale du carboplatine et du cisplatine étaient de 8,52mois vs 8,4mois respectivement (HR: 1,007; 95%IC 0,909-1,115; p=0,901) La SG médiane des patients était similaire indépendamment de l'état général et de l'âge. Les résultats de cette

étude rétrospective ne suggèrent pas un avantage particulier à l'utilisation du cisplatine chez ces patients.

D'après Azar I et al. , abstract 9061

COVID-19 et tumeurs thoraciques malignes

Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival.

Les auteurs rapportent les résultats d'un consortium créé pour collecter des données sur les patients atteints de tumeurs malignes thoraciques diagnostiquées avec une infection à COVID-19 pour comprendre l'impact sur cette population de patients. Les objectifs de ce consortium sont de fournir des données pour guider les professionnels de l'oncologie sur le traitement des patients atteints de tumeurs malignes thoraciques tout en comprenant les facteurs de risque de morbidité et de mortalité de ce nouveau virus.

Un total de 295 patients dans 59 centres et 9 pays ont été inscrits; âge médian 68 ans, 31% femmes, 79% fumeurs / anciens fumeurs, HTA et BPCO étaient les comorbidités les plus courantes; 73% NSCLC, 14% SCLC, 4% méso et thymique, 49% patients atteints d'une maladie de stade IV, la majorité sous chimio ou chimio-immunothérapie et 24% recevant une radiothérapie.

L'utilisation d'immunothérapie ou de chimio-immunothérapie ne semble pas avoir d'impact sur le risque d'hospitalisation, tandis que le traitement par TKI semble être associé à une diminution du risque d'hospitalisation. 73% des patients ont dû être hospitalisés, la thérapie la plus courante pour traiter le COVID était les antibiotiques 67%, les antiviraux 33% et les stéroïdes 30%.

En analyse multivariée, les facteurs de risque associés au décès par COVID-19 chez les patients avec tumeurs malignes thoraciques sont l'âge, le PS, et la présence de comorbidités. Une augmentation du risque de décès a été observée chez les patients sous chimiothérapie seule ou chimio-immunothérapie alors qu'elle n'était pas objectivée chez les patients sous immunothérapie seule ou TKI.

Les auteurs alertent sur l'impact du COVID-19 sur les résultats et la prise en charge du cancer, qui doivent être évalués. Des analyses sont en cours pour évaluer la perception des soignants et des patients sur l'impact du COVID-19 sur les soins du cancer.

D'après Horn L. et al. , abstract LBA 111.

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 1, Jour 2, 30 Mai 2020

