

En Temps Réel SPECIAL ASCO 2020



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Best of ASCO 2020

Synthèse du 31 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
Pr. Rhizlane BELBARAKA

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. 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

Dans la continuité des travaux de sélection des études, entamés les 2 jours précédents, le choix a porté principalement cette troisième et dernière journée de l'ASCO 2020, sur des études caractérisées à la fois par leur grande ampleur et par la pertinence des résultats qu'elles ont démontrés au niveau des trois principaux items de l'onco-urologie à savoir le cancer de la prostate, du rein et de la vessie. Les études, ainsi, retenues lors de la sélection se présentent comme suit :

CANCERS

GENITO-URINAIRES



Cancer de genito-urinaires



Cancer de prostate :

Pour ce volet le choix de ce jour a été porté principalement sur une étude intéressante sur la stratégie thérapeutique dans le cancer de prostate résistant à la castration avec des données de la vraie vie.

D'autres études ont fait, également, l'objet de sélection dans le cadre de ce volet. Il s'agit de trois études consacrées respectivement, à la qualité de vie des patients porteurs de mCRPC sous Olaparip vs nouvelle hormonothérapie (étude PROfound), au traitement par Cabazitaxel dans le m CRPC (étude CARD) et à la place de l'ENZA dans la prise en charge des mHSPC (étude ARCHES).

Résultat de survie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration selon le traitement de première ligne

Abstract 5570

La stratégie thérapeutique dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) a considérablement évolué au cours de la dernière décennie avec l'introduction de plusieurs drogues en première ligne thérapeutique. L'acétate d'abiratéron (ABI) en association avec la prednisone / prednisolone a été introduit en décembre 2012. Sachant qu'il existe plusieurs options valables dans cette situation, avec un manque d'essais de stratégie thérapeutique ou comparant ces options entre elles. Il s'agit d'une étude basée sur les données de vie réelle visant à comparer l'efficacité de l'acétate d'abiratéron et du docétaxel en première ligne de traitement pour le mCRPC,

Les patients atteints de mCRPC ont été identifiés dans la base de données du « National Healthcare System database (SNDS) », qui couvre environ 86% de la population française, et saisissant toutes les dépenses de santé remboursées et les résumés de sortie des hôpitaux. Ont été inclus dans cette étude les sujets ayant reçu le docétaxel ou l'acétate d'abiratéron en 1ère ligne en 2014. La survie globale à 36 mois et la survie sans interruption à 36 mois (c'est-à-dire le temps de survie jusqu'au changement de traitement ou le décès) ont été comparées.



En 2014, sur les 12 951 patients avec mCRPC, 1 214 ont commencé le docétaxel en 1ère ligne et 2 444 ont commencé l'abiratéron. Un total de 716 patients par groupe ont été appariés avec une bonne comparabilité (statistique C = 0,6).

La durée médiane du docétaxel - définie comme le temps entre la première et la dernière perfusion - était de 7,3 mois avec une médiane de 6 perfusions. La durée médiane de l'acétate d'abiratéron - correspondant à la période couverte par le médicament délivré - était de 9,1 mois. Près de 70% des patients sous docétaxel et 62% des patients sous acétate d'abiratéron ont reçu une 2e ligne de traitement. La survie à 36 mois était de 27,9 % dans le bras docetaxel versus 34,6 mois avec Abiratéron, avec une médiane de survie de 18,5 mois pour docetaxel et 25,5 mois pour ABI.

En conclusion le traitement de première ligne par l'acétate d'abiratéron chez les patients atteints de mCRPC se traduit par une meilleure survie globale à 36 mois et une meilleure survie sans arrêt de traitement par rapport au docétaxel en situation réelle.

Health-related quality of life (HRQoL) for olaparib versus enzalutamide or abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations: PROfound.

First Author: Antoine Thiery-Vuillemin, MD, PhD

Poster session : Abstract # 5539

L'essai PROfound est une phase III randomisée qui avait montré au paravent que l'olaparib prolonge significativement la survie sans progression radiologique par rapport au choix de l'investigateur d'un nouveau agent hormonal (NHA) : enzalutamide ou abiratéron ; chez des patients atteints de cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) avec des altérations du gène de réparation recombinaison homologue (HRR) et dont la maladie avait progressé sur une NHA antérieure. Dans cette ASCO 2020, nous rapportons les résultats supplémentaires de la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) dans la population globale de l'étude.

Cette HRQoL a été évaluée dans la population globale de l'étude en utilisant le questionnaire d'évaluation fonctionnelle de la thérapie du cancer de la prostate (FACT-P), comprenant 5 sous-échelles : bien-être physique (PWB), bien-être fonctionnel (FWB), bien-être émotionnel, bien-être social et sous-échelle du cancer de la prostate (PCS). L'indice de résultat de l'essai (TOI ; PWB + FWB + PCS) et l'indice avancé des



symptômes de la prostate FACT (FAPSI-6) ont également été calculés. Le changement des moyennes ajustées et le temps de détérioration des scores ont été analysés.

Le score total de base FACT-P était similaire pour les deux bras de traitement. Les scores FACT-P total et sous-échelle pendant le traitement étaient tous plus élevés pour l'olaparib vs NHA, avec des différences cliniquement significatives entre les bras de traitement dans les changements moyens des moindres carrés (LS) ajustés par rapport à la ligne de base dans tous sauf FWB et FAPSI-6 (tableau). Le délai de détérioration du total FACT-P et des scores TOI, FAPSI-6, PWB et PCS était en faveur de l'olaparib mais statistiquement non significatif.

L'olaparib a retardé la détérioration des scores de HRQoL par rapport à NHA et a été associé à une meilleure HRQoL de fonctionnement au fil du temps par rapport à NHA chez les patients ayant un mCRPC et des altérations des gènes de HRR.

CARD : Overall survival (OS) analysis of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) receiving cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide.

First Author: Bertrand F. TOMBAL, MD, PhD

Abstract # 5569

L'essai CARD a comparé le cabazitaxel à un agent ciblant des récepteurs aux androgènes (ART; abiratéron / enzalutamide) dans le mCRPC précédemment traité avec du docétaxel et l'ART alternatif (abiratéron / enzalutamide), dans n'importe quel ordre. Ces analyses post hoc ont évalué la SG à différents moments et l'impact des facteurs pronostiques.

Les patients inclus ont un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) précédemment traités par docétaxel et progressant ≤ 12 mois sous abiratéron / enzalutamide. Une randomisation 1:1 en cabazitaxel (25 mg / m² IV Q3W + prednisone quotidienne + G-CSF prophylactique) vs abiratéron (1000 mg PO + prednisone quotidienne) ou enzalutamide (160 mg PO). La SG a été calculée à partir de la date de diagnostic de la maladie métastatique, de la date du mCRPC et du début de la 1ère, 2e ou 3e thérapie de prolongation de la vie (LET). Une analyse de régression de Cox multivariée stratifiée a évalué l'impact de 14 facteurs pronostiques sur la SG en utilisant une approche de sélection de modèle par étapes avec un niveau de significativité de 0,10 pour l'entrée dans le modèle et de 0,05 pour le retrait.



255 patients ont été inclus. La SG médiane était plus longue avec le cabazitaxel vs l'abiratéron / l'enzalutamide (13,6 vs 11,0 mois ; HR 0,64, IC 95% 0,46–0,89 ; p = 0,008). La SG a été numériquement améliorée pour le cabazitaxel par rapport à l'abiratéron / enzalutamide lorsqu'elle a été évaluée à partir du moment du diagnostic de la maladie métastatique ou de la résistance à la castration, ou à partir du début du 1er ou du 2e traitement de prolongation de vie (LET). Dans l'analyse multivariée, un faible taux d'hémoglobine, un rapport élevé entre les neutrophiles et les lymphocytes et des valeurs élevées de PSA au départ étaient associés à une mauvaise OS. En présence de ces facteurs, le bénéfice de SG observé avec le cabazitaxel par rapport à l'abiratéron / enzalutamide est resté significatif (HR 0,63, IC à 95% 0,42–0,94, p = 0,022).

Le cabazitaxel a amélioré numériquement la SG par rapport à l'abiratéron / enzalutamide chez les patients atteints de mCRPC précédemment traités par docétaxel et par l'ART alternatif (abiratéron / enzalutamide), quel que soit le point temporel considéré. La robustesse de cet avantage en OS a été confirmée par une analyse multivariée stratifiée.

Efficacy of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses.

First Author: Neal D. Shore, FACS, MD

Abstract # 5547

L'utilisation de l'Enzalutamide (ENZA) est approuvée par la FDA chez les patients avec un cancer de prostate métastatique sensible à la castration (mHSPC). Cette approbation découle des résultats de deux grands essais randomisés phase III ARCHES et ENZAMET.

Dans l'étude ARCHES publiée auparavant, ENZA + ADT a considérablement réduit le risque de progression radiologique et de décès chez les hommes atteints de mHSPC (NCT02677896). Sachant que les patients avec un mHSPC représentent un groupe hétérogène du point de vue pronostic, selon leur localisation métastatique. Dans cette analyse post-hoc, a été évalué, l'impact de la localisation métastatique sur l'efficacité d'ENZA + ADT chez les patients inscrits à ARCHES.



ARCHES est une étude randomisée phase III, en double aveugle, multicentrique. Les patients avec mHSPC ont été randomisés 1 : 1 à ENZA (160 mg / jour) + ADT versus placebo (PBO) + ADT. La stratification a été faite selon le volume tumoral et le traitement antérieur par docétaxel. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiologique (rPFS). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le délai avant progression de l'antigène prostatique spécifique (PSA), le délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique (ESS), le délai jusqu'à la résistance à la castration et le délai avant le début d'une nouvelle thérapie antinéoplasique. Des analyses post hoc ont été effectuées par site métastatique à l'entrée de l'étude.

Parmi la population globale présentant des métastases connues au dépistage (n = 1146), les sous-groupes de patients les plus importants étaient ceux présentant uniquement des métastases osseuses (n = 513) et ceux présentant des métastases osseuses et des tissus mous uniquement (n = 351) ; il y avait moins de patients M0 ou de patients avec des métastases des tissus mous seulement (n = 154) et des patients avec des métastases viscérales ± osseuses (n = 128). ENZA + ADT a réduit le risque de rPFS et d'autres critères d'évaluation secondaires par rapport à PBO + ADT dans tous les sous-groupes, avec une plus grande efficacité relative observée chez les patients sans métastases viscérales.

En conclusion : ENZA + ADT permet une amélioration de la rPFS et d'autres critères d'évaluation secondaires par rapport au PBO + ADT chez les patients atteints de mHSPC quel que soit le site métastatique, en particulier chez les patients sans métastases viscérales. Ces résultats mettent en évidence l'importance de la discussion patient / médecin concernant l'utilisation d'ENZA dans le traitement de la mHSPC.



Rein

Essai de phase II du lenvatinib (LEN) plus le pembrolizumab (PEMBRO) dans le carcinome rénal à cellules claires (CRCC) métastatique après progression aux inhibiteurs de checkpoints de l'axe PD-1 / PD-L1

Abstract 5008

Rationnel : Le Lenvatinib (LEN), un inhibiteur multikinase du VEGFR, en association avec l'évérolimus est approuvé dans le carcinome à cellules rénales (CCR) avancé après un traitement ciblé par anti-angiogéniques. L'association du pembrolizumab (PEMBRO), plus Axitinib est approuvée quant à elle en première ligne. Chung-Han Lee rapporte les résultats de la phase 2 de la cohorte d'un essai phase 1b / 2 (étude 111 / KEYNOTE-146) qui a évalué l'association LEN + PEMBRO chez les patients avec CCR avancé après progression à un traitement par inhibiteur de checkpoint.

Dans cette étude les patients reçoivent 20 mg de LEN/j, plus 200 mg de PEMBRO IV toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou toxicité. L'évaluation a été effectuée toutes les 6 semaines (jusqu'à la semaine 24), puis toutes les 9 semaines et l'objectif principal était le taux de réponse objective (TRO) à la semaine 24 par irRECIST.

104 patients étaient inclus, dont la plupart avait reçu ≥ 2 régimes anticancéreux antérieurs (58%). 91 des 104 patients étaient évaluable pour la réponse à la semaine 12, et 46 des 91 patients ont obtenu une réponse partielle (RP) confirmée pour un TRO de 51% (tableau). La médiane de survie sans progression (mSSP) était de 11,7 mois et la durée médiane de réponse était de 9,9 mois. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents étaient: la fatigue (49%), diarrhée (44%), protéinurie (37%), hypertension (31%), nausées (31%), dysphonie (29%), stomatite (29%) et arthralgie (27%). Il y avait 1 seul EI de grade 5 (hémorragie gastro-intestinale supérieure). 43% des patients ont dû réduire la dose et 12% des patients ont interrompu le traitement en raison des EI. Les données sur la réponse et tolérance seront mises à jour pour inclure tous les points évaluable à la date limite du 9 avril 2020.

Les auteurs ont conclu à travers cette étude que l'association LEN + PEMBRO a démontré une activité antitumorale prometteuse chez les patients atteints de CRCC avancé avec progression de la maladie après un traitement par inhibiteur de checkpoint sans noter de nouveaux problèmes de tolérance.



Parameter	LEN + PEMBRO (n=91) ^a
ORR _(week 12) , % (95% CI)	51 (39,9 - 61,2)
Disease control rate ^b , % (95% CI)	91 (83,4 - 96,1)
Median DOR, MONTHS (95% CI)	9,9 (6,9 - NE)
Median Time To response, months (range)	1.6 (1.2 - 7.6)
Parameter	LEN + PEMBRO (n=103) ^c
Median PFS, months (95% CI)	11,7 (9,5 - NE)
Median PFS, follow-up time, months (95% CI)	5.7 (5.5 - 7.8)

^a Patients followed for ≥ 12 weeks for response evaluation ^b Complete response + partial response + stable disease (duration ≥ 5 weeks) ^c total n as of data cutoff

Résultats de l'étude phase II du Bevacizumab et Erlotinib chez des sujets atteints de léiomyomatose héréditaire et cancer à cellules rénales (LHCCR) ou carcinome papillaire sporadique.

Abstract 5004 :

Rationnel : La LHCCR est un syndrome de cancer familial associé à une variante du CCR papillaire de type 2. La LHCCR est causée par des mutations dans le gène de l'enzyme fumarate hydratase (FH) du cycle de Krebs. L'inactivation de la FH entraîne une régulation positive indépendante du VHL, facteur inductible par l'hypoxie, et l'activation de la voie NRF2. Ces caractéristiques sont également partagées par certains CCR sporadiques.



Ramaprasad Srinivasan et al ont émis l'hypothèse que ces altérations métaboliques peuvent être sensible à un traitement ciblé avec une association du Bevacizumab à l'Erlotinib.

Ils ont mené une étude phase II qui a inclus les patients avec CCR papillaire avancé. Les patients avec 1) LHCCR et 2) CCR papillaire sporadique ont été inclus en parallèle dans des cohortes indépendantes. Tous les patients ont reçu du bevacizumab 10 mg / kg IV toutes les 2 semaines et de l'erlotinib 150 mg/j. Les patients avaient reçu deux anti-VEGFR.

L'association BEVA+ ERLO a été reçue jusqu'à une toxicité inacceptable ou progression. L'objectif principal était le taux de réponse objective (TRO), et les objectifs secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et la durée de réponse.

Un total de 83 patients atteints de CCR papillaire a été inclus, dont 42 dans la cohorte LHCCR et 41 dans la cohorte de CCR papillaire sporadique. La majorité présentaient un risque intermédiaire IMDC (64%) et 33% ont eu au moins un traitement antérieur. Le TRO était de 51% (42/83 ; IC à 95%, 40 - 61) chez tous les patients, 64% (27/42; IC 95%, 49 - 77) dans la cohorte LHCCR, et 37% (15/41; IC 95%, 24 - 52) dans la cohorte sporadique. La SSP médiane était de 14,2 mois (IC à 95%, 11,4 - 18,6) chez tous les patients, 21,1 mois (IC 95%, 15,6 - 26,6) dans la cohorte LHCCR et 8,7 mois (IC 95%, 6,4 - 12,6) dans la 2ème cohorte. La majorité des événements indésirables (EI) liés étaient de grade 1 ou 2 et les plus fréquents étaient le rash acnéiforme (92%), la diarrhée (77%), la protéinurie (71%) et la sécheresse cutanée (61%).

Des EI de grade 3 et 4 survenus chez 47% des patients, y compris l'hypertension (34%) et la protéinurie (13%), et un seul patient (1,2%) est décédé par hémorragie gastro-intestinale possiblement liée au bevacizumab.

Les auteurs ont conclu que l'association Bevacizumab + Erlotinib est bien tolérée et est associée à une activité anti-tumorale dans le CCR papillaire avancé, en particulier chez les patients avec déficience en FH. C'est la première et la plus grande étude prospective dans la LHCCR et qui permet de considérer cette association comme option préférée dans cette population qui n'a pas de standard spécifique à elle.



Vessie et tumeurs germinales :

Une grande nouveauté ce dernier jour, en session plénière, concernant la maintenance par Avelumab dans les cancers avancés de la vessie en traitement de maintenance (étude JAVELIN Bladder 100).

Une 2ème étude sélectionnée a été consacrée à une analyse à long terme des effets secondaires et du risque de récurrence après un choix thérapeutique (chimiothérapie ou chirurgie) chez des patients ayant des TGNS stade I.

Avelumab d'entretien + meilleurs soins de soutien (BSC) par rapport à BSC seul après une chimiothérapie de première ligne à base de platine (1L) dans le carcinome urothélial avancé (UC): analyse intermédiaire JAVELIN Bladder 100 phase III.

Thomas Powels, Session plénière

La chimiothérapie à base de platine est le traitement standard pour les patients (pts) atteints d'un carcinome urothélial métastatique (Cum) en première ligne (1L). Cependant, ces patients ont généralement un mauvais pronostic et la plupart présentent une progression du cancer dans les huit mois suivant le début de la chimiothérapie de première intention. Les inhibiteurs de PD-1 / PD-L1, tels que le pembrolizumab (P) et l'atezolizumab, ont montré une durabilité prometteuse dans ce contexte pour les patients ayant une PD-L1 élevée, particulièrement les patients non éligibles aux sels de platine.

A l'instar des résultats très positifs de maintenance par Avelumab obtenu dans le cancer de poumon après RCC, cette molécule devrait donner de l'espoir pour le traitement d'entretien à de nombreux patients atteints d'un cancer urothélial avancé. L'Avelumab est un anticorps humain anti-programmé du ligand de mort 1 (PD-L1) co-développé et co-commercialisé par EMD Serono et Pfizer Inc.

Cet essai de phase 3 randomisé (JAVELIN Bladder 100 ; NCT02603432) a évalué l'Avelumab (anti - PD-L1) comme traitement d'entretien après une réponse ou une maladie stable avec une chimiothérapie à base de platine de 1 L chez des patients atteints de CU avancée.



JAVELIN Bladder 100 était un essai multicentrique, multinational, randomisé, ouvert, en parallèle. Sept cents patients atteints d'un cancer urothélial localement avancé / non résecable ou métastatique ont reçu de 4 à 6 cycles de chimiothérapie de première intention à base de platine, généralement administrée sur une période de 3 à 5 mois. Ceux dont la maladie n'avait pas progressé ont été randomisés pour recevoir l'avelumab avec BSC ou BSC seul. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSP, la réponse objective et la sécurité.

Avelumab avec BSC a démontré une réduction de 31% du risque de décès et une survie globale médiane de 21,4 mois contre 14,3 mois ($p = 0,0005$) avec BSC seul, mesurée à partir du moment de la randomisation. La SG médiane n'a pas été atteinte contre 17,1 mois, respectivement. Le bénéfice en SG a également été observé dans tous les sous-groupes prédéfinis. La SSP a été aussi prolongée avec avelumab + BSC vs BC seul chez tous les patients randomisés et chez les patients atteints de tumeurs PD-L1 +. Le profil d'innocuité de l'avelumab était conforme aux études antérieures sur la monothérapie avec Avelumab.

L'essai JAVELIN Bladder 100 présenté en séance plénière a atteint son objectif principal, démontrant une SG significativement prolongée avec 1L d'entretien avelumab + BSC vs BSC seul dans le carcinome urothélial avancée chez tous les patients randomisés, les patients atteints de tumeurs PD-L1 + et dans tous les sous-groupes prédéfinis. Ces résultats, qui indiquent que l'immunothérapie avec la maintenance de première intention de l'avelumab pourrait offrir une nouvelle option de traitement qui aide les patients à vivre plus longtemps. Même si ce n'est probablement pas une guérison complète et peut provoquer des effets secondaires potentiels chez certains patients, la prolongation significative de la survie globale est clairement une amélioration remarquable, tandis que de nombreux patients traités peuvent ne pas présenter d'effets secondaires significatifs de cette approche.

Une analyse de suivi à 13 ans de la toxicité tardive et récidives chez les patients atteints d'une tumeur des cellules germinales non séminomateuses de stade I après un cycle de BEP adjuvant versus dissection primaire des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux

Andreas Hiester, Abstract 5512

En 2008, Un essai randomisé de phase III [1] publié au JCO par Peter et al a démontré qu'un cycle de Chimiothérapie bléomycine, l'étoposide et le platine (BEP) était associé à un risque plus faible de récidive tumorale par rapport à la dissection des ganglions



lymphatiques rétropéritonéaux (DNLRP) pour une population non sélectionnée de tumeurs germinales non séminomateuses de stade I.

Pour examiner les toxicités à long terme et confirmer les résultats à long terme pour cette cohorte de patients, le Dr Andreas Hiester et ses collègues ont présenté dans la session de discussion de Poster les données de récurrence et des toxicités tardives de cet essai randomisé après 13 ans de suivi. Les patients ont reçu par téléphone ou à domicile une enquête sur les résultats déclarés par les patients couvrant les éléments généraux ainsi que les éléments spécifiques liés à la chimiothérapie ou à la chirurgie. Au total, 45 patients ont été perdus de vue et 23 patients sont décédés, 22 pour des raisons sans rapport avec la tumeur des cellules germinales. Au total, 170 patients ont retourné les données de l'enquête.

Dans la cohorte initiale, 15 patients qui ont subi une dissection des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux (DNLRP) ont récidivé, contre deux patients qui ont récidivé après un cycle de BEP. Un patient dans chaque bras a signalé une récurrence de la maladie au cours des années intermédiaires et un patient du bras DNLRP est décédé de sa maladie. La survie sans progression mise à jour et la survie globale ont également été calculées. Cela a confirmé le bénéfice de survie sans récurrence d'un cycle de BEP. Aucune différence de survie globale n'a été détectée.

Il n'y avait aucune différence significative comparant les deux bras de traitement concernant les toxicités tardives potentiellement liées au traitement. Ils sont marqués essentiellement par la différence significative du taux d'éjaculation rétrograde dans le bras curage (24% vs 9%).

Le Dr Hiester a émis l'hypothèse que le taux élevé d'éjaculation rétrograde dans le groupe du bras B, combiné au taux de récurrence plus élevé, pourrait refléter un problème avec la qualité du DNLRP.

Avec une observation à long terme, 1 cycle de BEP a non seulement une efficacité élevée pour prévenir la récurrence, mais semble également être toléré sans toxicité à long terme cliniquement pertinente à l'exception de l'éjaculation rétrograde.

Il faut noter que ces données sont limitées par l'utilisation des résultats rapportés par les patients et aucune évaluation formelle par un examen médical des toxicités signalées.

Référence :

1. Albers, Peter, Roswitha Siener, Susanne Krege, Hans-Uwe Schmelz, Klaus-Peter Dieckmann, Axel Heidenreich, Peter Kwasny et al. "Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AJO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group." *Journal of Clinical Oncology* 26, no. 18 (2008) : 2966-2972.

Cancers digestifs : actualités marquantes J2

Quid de l'immunothérapie dans les cancers gastriques et colorectaux métastatiques ?.

CANCERS DIGESTIFS



Cancer digestifs

CH₃



En session plénière : l'immunothérapie perce dans les cancers colorectaux métastatiques MSI-H/d-MMR

(Hind MRABTI)

La KEYNOTE-177 est une étude de phase III randomisée, en ouvert, testant le Pembrolizumab versus chimiothérapie standard \pm bevacizumab ou cetuximab en tant que traitement de première ligne pour le traitement du cancer colorectal métastatique (mCCR) avec instabilité des microsatellites (MSI-H) /déficit de réparation des mésappariements de l'ADN (d-MMR)

Rationnel : 8% des mCCR métastatiques se caractérisent par un statut MSI-H/d-MMR, leur conférant un mauvais pronostic. Le statut MSI fait que ces tumeurs sont très immunogéniques et produisent beaucoup d'Antigènes, ce qui explique l'efficacité de l'immunothérapie, avec dans un essai précoce préalable un taux de réponse de 57% et un taux de contrôle de la maladie de 89% (Le DT et al, NEJM 2015). Le pembrolizumab est déjà approuvé par la FDA dans les mCCR, MSI-H/d-MMR, après deux lignes de traitement standard.

Contexte:

Le pembrolizumab est comparé à la chimiothérapie standard \pm bevacizumab ou cetuximab en tant que traitement de première ligne pour les patients présentant un mCCR MSI-H / dMMR. Les résultats de l'analyse finale de la survie sans progression (SSP) ont été présentées en session plénière.

Méthodes:

Le testing MSI était réalisé par Immunohistochimie ou PCR (Polymerase chain reaction).

307 patients, avec un PS 0 ou 1 ont été randomisés 1:1, au pembrolizumab en première ligne 200mg/3 semaines, jusqu'à 2 ans versus au choix de l'investigateur mFOLFOX6 ou FOLFIRI toutes les 2 semaines \pm bevacizumab (70%) ou cetuximab (11%). Le traitement est poursuivi jusqu'à progression, toxicité inacceptable, la décision du pt / investigateur de se retirer à la fin de 35 cycles (pembro uniquement). Les patients recevant une chimiothérapie pouvaient passer au pembro jusqu'à 35 cycles après progression confirmée. Les critères d'évaluation principaux étaient la SSP (RECIST v1.1, revue centrale) et SG. Les critères d'évaluation secondaires sont le taux de réponse objective (RO) et la toxicité.



Résultats:

Le suivi médian de l'étude était de 28,4 mois (0,2-48,3) avec pembro vs 27,2 mois (0,8-46,6) avec chimio. Pembro était supérieur à la chimio pour la SSP (médiane 16,5 mois vs 8,2 mois ; HR 0,60; IC à 95%, 0,45-0,80; P = 0,0002). Les taux de SSP à 12 et 24 mois étaient de 55,3% et 48,3% avec pembro vs 37,3% et 18,6% avec chimio. Les courbes se croisent en faveur du Pembrolizumab à partir de 6 mois. Le taux de RO était de 43,8% contre 33,1% ; la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (2,3+ à 41,4+) avec pembro vs 10,6 mois (2,8 à 37,5+) avec chimio. L'analyse en sous-groupe révèle une moindre efficacité du Pembro si PS à 1 (versus 0) et mutation RAS (versus RAS sauvage). Les taux d'événements indésirables (EI) liés au traitement de grade 3 à 5 étaient en faveur de l'immunothérapie : de 22% vs 66% pour pembro vs chimio. Un patient dans le bras chimio est décédé à cause d'un EI lié au traitement.

Conclusions:

Pembro a démontré une amélioration cliniquement significative et statistiquement significative de la SSP par rapport à la chimio en tant que traitement de première intention pour les pts avec MSI-H / dMMR mCRC, avec moins d'EI liés au traitement. Les données de SG et qualité de vie sont encore immatures mais risquent d'être affectées, pour la SG, par le cross-over. La question qui reste posée est celle de la meilleure option thérapeutique chez les patients avec mCCR symptomatiques et PS 2-3, avec un risque de progression rapide : Immuno-chimiothérapie ? Doublet d'immunothérapie (anti-PD1 et anti-CTLA-4) ? trichimiothérapie ?

Le pembrolizumab est un nouveau standard thérapeutique en traitement de première ligne des patients présentant un mCCR MSI-H/d-MMR

Référence : T.André. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr LBA4)

L'immunothérapie dans les cancers gastriques métastatiques (Saber BOUTAYEB)

Abstract 4503: Etude KEYNOTE 061 (UP DATE) : Pembrolizumab versus Paclitaxel dans l'Adénocarcinome gastrique exprimant le PDL1 en deuxième ligne métastatique

Rationnel:

La situation de l'immunothérapie dans le cancer gastrique est un peu compliquée.. Elle est tranchée pour les tumeurs MSI qui relèvent d'une immunothérapie par Pembrolizumab dès l'échec de la 1ère ligne par un doublet à base d platine. Par contre, pour le reste des tumeurs c'est moins clair.



La KEYNOTE 061 présentée en 2018 s'était soldée par des résultats négatifs. Un décevant bénéfice de 0,8 mois non significatif pour la population avec un score CPS ≥ 1 . Le Nivolumab dispose de son côté d'une phase III Attraction-2 Trial comparant en deuxième ligne le Nivolumab curieusement non pas à une chimiothérapie mais aux meilleurs soins de supports. Un bénéfice d'un mois était retrouvé (P=0,0001) mais dénué de toute pertinence clinique.

Présentation de l'étude :

La population testée se sont les patients avec un adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique métastatique en deuxième ligne progressifs sous une combinaison fluopyrimidine/Platine.

Le bras expérimental à base de Pembrolizumab est comparé au paclitaxel en monothérapie.

L'objectif primaire est la SG/SSP dans la population CPS ≥ 1 .

L'ASCO 2020 a vu la présentation des résultats matures.

La survie globale est en faveur du pembrolizumab de 9,1 versus 8,3 mois pour le Paclitaxel. La P est à 0,03 mais le Hasard ratio croise le 1.

Ce bénéfice en survie est plus marqué lorsque la positivité du CPS augmente à 5 ou 10 mais sans dépasser deux mois de différence.

Les profils de toxicités des deux molécules sont ceux déjà connus.

Commentaires:

L'Up date de la KEYNOTE 061 ne ramène rien de nouveau.

Les différences en survie globale ou sans progression ne sont pas cliniquement pertinentes mais on note avec grand intérêt que les patients répondeurs ont une durée de réponse très intéressante de 19,1 mois versus 5 mois.

Comment interpréter ces données? Le CPS n'est pas un bio marqueur suffisamment puissant.

Nous savons déjà que le MSI est non corrélé au PD_L1. Mais quand est-il par exemple du statut EBV dans cette étude?

Enfin, rajoutons pour être complet que bras comparateur devrait être le paclitaxel plus ramucirumab et non le paclitaxel monothérapie.

Conclusion:

Bien que l'option immunothérapie en 3ème ligne existe déjà pour les CPS positives après épuisement des alternatives, l'immunothérapie dans le cancer gastrique restera pour le moment clairement indiquée uniquement dans les cas MSI.

Référence : CS.Fuchs J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 4503)

'TIMING IS EVERYTHING' & 'DE-ESCALATE'

Deux phrases qui reviennent souvent durant cette 1ère édition Virtual ASCO, on a eu un très grand plaisir de la suivre pour vous, loin des déplacements, loin des hôtels et des américains breakfast bien garnis, en restant chez soi.

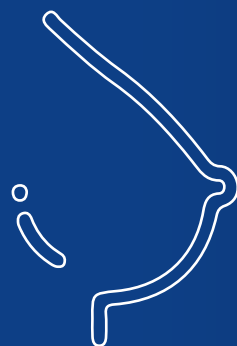
Cette ASCO 2020 Sein aura été la fois riche en nombre d'abstracts, décevant avec une plénière nous laissant sur notre faim et non impactant avec des nouvelles données certes, mais allant plutôt dans le sens de la consolidation de nos actuelles pratiques.

On vous attend pour la synthèse 'live webinar' le Mardi et on vous donne déjà RDV au prochain ASCO virtuel ou pas. Protégez vous, protégez vos familles et vos patients.

GRAND MERCI au groupe rapporteur SEIN pour ce week-end ASCONESQUE qui rappelle nos récentes veillées nocturnes ramadanesques.

CANCERS

DU SEIN



Cancer du sein

Traitements loco-régionaux

Cancer du sein métastatique : traitement local du primitif ? It's not the END!

Cette troisième journée de l'ASCO se termine en nous laissant perplexe. La présentation lors de la session plénière de l'étude "ECOG-ACRIN 2108 " pouvait clôturer définitivement le débat sur la place des traitements locaux chez les patients de novo métastatiques. En effet, et depuis l'apparition puis la généralisation de l'utilisation des nouvelles thérapies ciblées dans le cancer du sein : Double blocage par pertuzumab, trastuzumab, TDM1, inhibiteurs de CDK4/6,... on assiste à une amélioration significative de la survie des patients métastatiques. Lors de la dernière actualisation de l'étude CLEOPATRA présentée lors du dernier congrès du SABCS, 37% des patients étaient en vie à 8 ans (Piccart et al, Lancet Onco 2020). Prenant en considération ces avancées, plusieurs guidelines recommandaient le recours aux traitements locaux chez les patients d'emblée métastatique d'autant plus que les données publiées jusque là demeuraient très critiquables.

L'étude "ECOG-ACRIN 2108 " (1) a randomisé 256 patients d'emblée métastatiques non progressifs après 4 à 8 mois de traitement systémique entre poursuite du traitement systémique ou traitement local. L'objectif principal de l'étude était la survie globale, les objectifs secondaires : le temps jusqu'à progression locale, la QoL. La médiane d'âge était de 56 ans. 59.8% était RH+/Her2-, 8% de TNBC et 32% de Her2+. 37% avaient des métastases osseuses isolées. La majorité des patients avaient reçu un traitement optimal. Cependant les auteurs rapportent que 10 sur 113 patients Her2+ n'ont pas reçu de thérapie ciblant l'her2, de même que 25 patients (19%) ont été opérés dans le bras traitement systémique seul. La survie globale était similaire entre les 2 bras. Par contre pour les TNBC, la survie était inférieure dans le bras traitement local. Le taux de progression locale était moindre dans le bras avec chirurgie. Les auteurs ont conclu que le traitement local n'a plus de place pour ces patients. Cependant plusieurs questions restent posées notamment chez les oligo-métastatiques, les long répondeurs...

Une autre étude sur le même sujet a été présentée lors de ce congrès. Il s'agit des données de la "National Cancer Database" (2) portant sur 54,871 patient de stade IV traité entre 2004-2016. Dans cette étude, la chirurgie du sein impacte significativement la survie (HR 0.59, 95% CI: 0.57-0.62, $p < 0.0001$ pour le traitement conservateur) et (HR 0.62, 95% CI: 0.60-0.64, $p < 0.0001$ si mastectomie). Ce bénéfice est plus prononcé en cas de métastases isolées. La chirurgie des métastases uniques (foie, poumon, cerveau) a également un impact positif sur la survie. Une autre étude, présentée cette

fois-ci par la fédération des centres d'oncologie asiatique va dans le même sens (3) . Dans cette étude rétrospective incluant 1200 patients oligo-métastatiques (Chine, Corée du sud et Japon). L'association de la chirurgie au traitement systémique améliore significativement la survie à 5 ans (55% vs 41%, $P<0.001$).

Si l'on prend en considération, toutes ces données, de même que celles précédemment publiées, il nous semble difficile d'affirmer avec certitude que la chirurgie du primitif n'a plus de place pour nos patientes métastatiques

En restant sur la thématique du traitement locorégional avec la plénière d'aujourd'hui, on a sélectionné pour vous 2 abstracts présentés en Poster Discussion.

DÉSESCALADE le mot magique même dans les CIS (Carcinome In Situ)

Faut il traiter toutes les patientes avec CIS même de bas grade, ou peut-on proposer une surveillance active (4).

Données prospectives comparant plus de 14000 patientes avec traitement conservateur et plus de 1900 surveillées post-biopsie sans chirurgie. L'objectif étant la différence en nombre de cancers du sein homolatéral infiltrant.

Après 8 ans de suivie, 7.7% vs 3% dans le bras chirurgie soit une différence absolue de 4.7% avec un $p<0.0001$. Cette différence est plus marquée dans les hauts grades et RE- (récepteurs à l'œstrogène) : 7.8%. Les limites de ce poster rétrospectif résident dans le nombre important de sujets âgés avec comorbidités majeures dans le bras surveillance expliquant l'abstention thérapeutique immédiate.

En attendant des données prospectives randomisées, on peut penser qu'on doit SUR-TRAITER certaines de nos patientes avec CIS, bas grade, RE+, sujet âgés.

PET-SCANNER systématique si chimiothérapie néoadjuvante ?

La réalisation d'un pet-scanner avant de débuter une chimiothérapie première est plus que recommandée par plusieurs guidelines, indication encore plus que souhaitable pour des stades IIA-IIIC, pouvant impacter de manière considérable sur les décisions thérapeutiques en RCP.

Nouvelle étude (5), présentée en Poster montrant la sous-stadification en l'absence d'un bilan d'extension par Pet-Scanner Sur 195 patients, le Pet-Scanner a permis un "upstaging" chez 37% soit par la découverte d'une atteinte ganglionnaire ou de localisations métastatiques dans 14% des cas.

Quand c'est possible, n'hésitez pas à le prescrire mais pas au détriment de retarder le traitement systémique

Cancer Her2+

KATHERINE : Données sur les biomarqueurs... !

Depuis la présentation des résultats de l'essai de phase III KATHERINE (6), le T-DM1 est actuellement indiqué comme traitement adjuvant dans le cancer du sein, en cas de maladie résiduelle invasive et après traitement néo-adjuvant (G. Von Minckwitz et al. NEMJ 2019).

Les analyses exploratoires sur la relation entre la survie sans maladie invasive (IDFS) et l'évaluation de biomarqueurs potentiellement liés à la réponse (HER2, PD-L1, PI3KCA, CD8 et 5 signatures immunitaires) ont été rapportées lors du programme scientifique virtuel ASCO20.

Une expression élevée ou faible de HER2 était associée à un mauvais pronostic (HR 2,02 ; IC 95% 1,32-3,11) dans le bras Trastuzumab, mais pas dans le bras T-DM1 (HR 1,01 ; IC 95% 0,56-1,83). Cela suggère que le T-DM1 serait capable de contourner des mécanismes de résistance et que les patientes avec des taux élevés d'HER2 pourraient mieux bénéficier du T-DM1.

Cependant, une expression élevée de PD-L1 est associée à un meilleur pronostic mais uniquement dans le groupe trastuzumab (HR 0,66 ; IC 95 % : 0,44-1,00). Le bénéfice du T-DM1 semble indépendant de tous les biomarqueurs évalués tout en restant supérieur au trastuzumab. Le statut mutant PIK3CA n'a pas influencé les résultats avec Trastuzumab ou T-DM1.

Ces analyses exploratoires fournissent les premières données sur un biomarqueur pronostique potentiel.

Cancer triple négatif

Un schéma sans anthracyclines est-il optimal?

Il s'agit d'une Phase 2 (7), randomisant presque 100 patientes en situation néoadjuvante des cancers du sein TN entre deux schémas de chimiothérapie : TC avec Carboplatine (6 cycles) versus un schéma classique séquentiel 4EC90 puis 4 Docetaxel. Objectif primaire était l'obtention d'une pCR (ypT0 ypN0), objectif atteint avec un taux supérieur dans le bras TC : 61.4% vs 38.6% ($p=0.033$). La différence est plus marquée pour les patientes N- 80% vs 50% mais non significative

Cette petite étude présentée en Poster place le protocole TC avec Carboplatine comme possible option de chimiothérapie néoadjuvante, mais pour se passer des anthracyclines il faut encore plus de preuves. L'utilisation des platines dans les cancers du sein TN avec ou sans mutation reste elle aussi en attente.

Cancers Luminaux

Délai pour débuter une hormonothérapie adjuvante

Une question que l'on se pose au cours de nos consultations : Patiente opérée pour un cancer du sein, délai d'attente pour débuter sa chimiothérapie adjuvante, ensuite sa radiothérapie adjuvante et enfin une hormonothérapie à débuter après la fin de la radiothérapie avec des recommandations pour ne pas dépasser un délai de 12 mois après le diagnostic.

L'objectif de cette étude (8), présentée en Poster, est de voir l'impact du délai entre le diagnostic et le début d'une hormonothérapie adjuvante sur la survie globale.

Patientes prises de manière prospective de la National Cancer database (NCDB) : 391 594 dont 3.1 % ont débuté leur hormonothérapie avec un délai tardif entre 12-24 mois. Aucune différence en Survie Globale (SG), même après ajustement des critères retrouvés chez les patientes avec délai tardif : âge, race, origine ethnique, type d'assurance, origine rurale, niveau d'éducation, niveau de vie, comorbidités, stades et grades du cancer.

Etude plutôt rassurante, débuter l'hormonothérapie après la radiothérapie avec un éventuel délai tardif de plus de 12 mois n'est pas délétère.

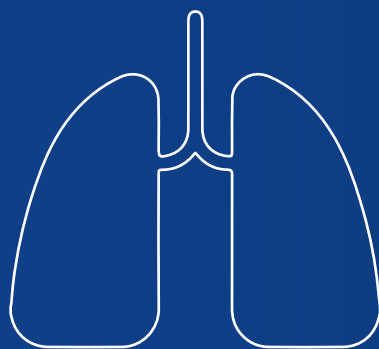
Références :

1. Seema Ahsan Khan et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). LBA2
2. Cynthia X. Ma, et al Surgery at primary and metastatic sites for stage IV breast cancer (BC): A National Cancer Database (NCDB) analysis. Abstract 1099
3. Takayuki Ueno et al. International retrospective cohort study of locoregional and systemic therapy in oligometastatic breast cancer (OLIGO-BC1). Abstract 1025
4. Marc D Ryser, et al. Ipsilateral invasive cancer risk after diagnosis with ductal carcinoma in situ (DCIS): Comparison of patients with and without index surgery. Abstract 519
5. eidi Ko et al. Clinical utility of 18F-FDG-PHET/CT in staging localized breast cancer prior to initiating preoperative systemic therapy. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 563)
6. Carsten Denkert et al. Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 502);
7. Liulu Zhang et al. Neoadjuvant docetaxel + carboplatin versus epirubicin+cyclophosphamide followed by docetaxel in triple-negative, early-stage breast cancer (NeoCART): Results from a multicenter, randomized controlled, open-label, phase II trial. Abstract 586.
8. Kimberley et al. Impact of delays in initiation of adjuvant endocrine therapy and survival among patients with breast cancer. Abstract 537

L'immunothérapie dans le CBNPC à l'ASCO 2020 : honneur aux combinaisons

L'équipe ASCO 2020 poumon a réservé le compte rendu du troisième jour aux actualités en matière d'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules. Comme de coutume, les inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont à l'honneur à l'ASCO cette année avec des résultats extrêmement prometteurs des stratégies d'association. Nous avons choisi quatre études intéressantes ; les trois premières ont démontré le potentiel que pourrait avoir les combinaisons soit immuno-immuno soit immuno-immuno-chimiothérapie, la quatrième étude a montré la faisabilité et l'activité intéressante du pembrolizumab en combinaison à la radio-chimiothérapie concomitante dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés non résécables.

CANCERS PULMONAIRES



Cancer pulmonaire

CH₃



Cancer pulmonaire

Abstract 9500 : Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1.

Une actualisation des données de suivi à 3ans de l'étude CheckMate 227 confirme le bénéfice d'une nouvelle approche évitant une chimiothérapie et combinant deux inhibiteurs de points de contrôle de l'immunité dotés de mécanismes d'action distincts mais complémentaires dans le CBNPC avancé en première ligne métastatique.

Les résultats globaux de l'étude CHECKMATE 227, indépendamment du statut PD-L1, ont déjà montré une supériorité du bras nivolumab-ipilimumab par rapport à la chimiothérapie, avec un hazard ratio un peu supérieur à 0,70 dans le bras PD-L1 positif et 0,62 dans le bras PD-L1 négatif. Cette année en virtuelle, des données avec un suivi minimum de 3 ans et une analyse exploratoire de la SG selon la type de réponse objective à 6 mois (CR / PR, SD, maladie progressive) ont été rapportés.

Après un suivi médian de 43,1 mois (clôture de la base de données, le 28 février 2020), le prolongement de la survie globale est toujours observé avec la association NIVO + IPI contre la chimiothérapie avec une réduction du risque de décès de 21% (HR: 0,79; IC à 95%, 0,67-0,93). Le taux de SG à 3 ans était de 33% dans le bras (NIVO + IPI), et 22% dans le bras (chimio). En analyse exploratoire, Le taux et la durée de réponse objective ont été corrélés à la survie globale quelque soit le niveau d'expression du PDL1. Les patients avec une maladie contrôlée à 6 mois CR / PR avaient un taux de survie globale à 3 ans meilleure dans le bras NIVO + IPI que le bras chimiothérapie seule (70% vs 39%). cependant, chez les patients avec une maladie stable ou en progression à 6 mois, il y avait pas de différence entre les deux bras. Le profil de tolérance est similaire à ce qu'on sait sur cette combinaison.

L'association NIVO + IPI est une nouvelle stratégie évitant la chimiothérapie. Elle a fait ses preuves en termes de contrôle durable et profond de la maladie surtout chez les patients répondeurs à 6mois.



Abstract 9501 : Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA.

Une double immunothérapie complémentaire optimisée par une chimiothérapie de courte durée combinée apporte un contrôle rapide et durable de la maladie.

L'essai Check Mate 9LA (NCT03215706) est une étude phase III randomisée évaluant dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés, une chimiothérapie de courte durée (2 cycles) associée à une double inhibition PD-1 et CTLA-4 jusqu'à progression ou intolérance sans dépasser 2ans (bras A) contre une chimiothérapie à base de platine de 4 cycles guidée par l'histologie avec une maintenance optionnelle par le pemetrexed dans le bras de contrôle (bras B).

Pour être inclus, les patients devraient être naïfs de tout traitement, sans addiction oncogénique sensibilisante et avoir un performance status (0-1). Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Les objectifs secondaires évalués par un comité indépendant étaient la survie sans progression et la durée de réponse. Les patients étaient stratifiés selon le niveau d'expression du PD-L1 (<1% vs ≥ 1%), leur sexe et le sous type histologie de la tumeur (squameux vs non squameux). Au total 358 patients ont été traités dans le bras A (une double inhibition et chimiothérapie de courte durée) et 349 patients dans le bras contrôle. Les patients étaient équilibrés entre les deux bras. L'analyse intermédiaire pré-planifiée avec suivi 12.7 mois montre une amélioration significative la médiane de survie globale dans le bras A 15,6 mois vs bras B 10,9 mois avec une réduction du risque de décès par la maladie de 44 % (HR 0,66, 96,71% IC: 0,55-0,87; P = 0,0006). ce bénéfice a été observée dans tous les sous groupes quelque soit l'histologie et le niveau d'expression du PDL1. Les taux de SG à 1 an étaient de 63 contre 47%. Les toxicités de grade supérieur ou égal à 3 ont été signalés 47 % dans les bras NIVO + IPI + chimio vs 38% dans le bras chimio.

Cette étude de phase III a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG de la double inhibition complémentaire (PD1 et CTLA4) optimisé par une chimiothérapie de courte durée en première ligne de traitement de CBNPC avancé. Une nouvelle option thérapeutique dès la première ligne est à la disposition des oncologues thoraciques.



Abstract 9503 : Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE).

Le récepteur TIGIT est un nouveau inhibiteur des checkpoints immunitaires présent à la surface des cellules T et NK activées dans plusieurs localisations cancéreuses incluant le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Dans une étude phase I (GO30103), l'inhibition combinée de la voie TIGIT et PD-L1 par Tiragolumab (Tira) et atezolizumab (Atezo) chez des patients présentant un CBNPC PD-L1 positive a permis des taux de réponse objective prometteurs. A l'ASCO cette année, ont été présenté en session orale les résultats de l'étude phase II randomisée CITYSCAPE ayant comparé l'association Tira et Atezo versus placebo et Atezo en première ligne des patients avec CBNPC avancé avec expression PD-L1 positive.

Au total, 135 patients ont été randomisés à recevoir soit TA (tira 600 mg IV plus atezo 1200 mg IV) ou PA (placebo plus atezo 1200 mg IV) administrés toutes les trois semaines. Les résultats étaient très encourageants puisqu'il y avait une amélioration significative en ITT en terme de taux de réponse objective et de médiane de PFS pour le bras TA (37.3% [25.0, 49.6] et 5.6 mo [4.2, 10.4]) vs PA (20.6% [10.2, 30.9] et 3.9 mo [2.7, 4.5]). Mieux encore, lorsqu'on prend la population avec forte expression de PD-L1 plus de 50%, le taux de réponse objective passe à 66% et une réduction du risque de progression de 70% pour le bras TA par rapport au bras PA. A noter que la combinaison TA était bien tolérée avec un profil de tolérance similaire au bras PA.

Au total, résultats extrêmement prometteurs de l'étude CITYSCAPE et la combinaison TA, à suivre de près en attendant les résultats de l'étude phase III (SKYSCRAPER-01) en cours chez les patients avec CBNPC PD-L1 plus de 50%.



Abstract 9008: Phase 2 study of pembrolizumab (pembro) plus platinum doublet chemotherapy and radiotherapy as first-line therapy for unresectable, locally advanced stage III NSCLC: KEYNOTE-799

Environ 20-30% des patients présentant un cancer bronchique non à petite cellule de stade III ont une progression de leur maladie après avoir initialement reçu une chimio-radiothérapie, soulignant la nécessité de nouvelles options de traitement qui améliorent les résultats pour ces patients.

Lors de l'ASCO 2020, les résultats intermédiaires de l'étude de phase 2 KEYNOTE-799, montrent le potentiel de pembrolizumab plus la chimio-radiothérapie concomittente (CCRT) pour les patients présentant un CBNPC de stade III non résécable, localement avancé.

La cohorte A incluait des patients épidermoïdes et non-épidermoïdes qui recevaient pembrolizumab plus paclitaxel/ carboplatine, suivis de la chimio-radiothérapie, puis pembrolizumab en monothérapie pour compléter un an de traitement. La cohorte B incluait des patients non-épidermoïdes qui recevaient pembrolizumab plus pemetrexed/ cisplatine selon le même schéma.

Avec un minimum de 15 semaines de suivi, pembrolizumab plus CCRT a affiché un taux de réponse dans les deux cohortes qui dépasse 50%. Un taux de réponse objective (ORR) de 67,0 % (IC de 90 %, 58,9-74,3) et 56,6 % (IC à 90 %, 44,4 à 68,2) pour la cohorte A (2,7 % de réponse complète [CR]) et la cohorte B (3,8 %), respectivement. Les réponses ont également été durables, avec plus de 90% des patients réalisant une réponse d'une durée de 6 mois ou plus.

L'incidence des événements indésirables chez les patients qui ont reçu pembrolizumab plus CCRT était consistant avec les profils de tolérance établis de CCRT pour les CBNPC stade III et pembrolizumab monothérapie. A noter que les taux observés de pneumonite Grade ≥ 3 se situaient dans la fourchette attendue pour l'immunothérapie combinée au CCRT.

En conclusion, Pembrolizumab plus CCRT montre une activité antitumorale prometteuse chez les patients atteints d'un CBNPC stade III, non résécable, localement avancé.



Références :

Suresh S. Ramalingam, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9500)

Martin Reck et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9501)

Rodriguez-Abreu D, et al. J Clin Onco 38 : 2020 (suppl ; abstr 9503)

Jabbour SK, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 9008)



Les best-of ASCO virtuel meeting 2020 en cancérologie gynécologique

Lors de cette troisième journée de l'ASCO virtuel 2020, nous avons fait le tour des études consacré au cancer de l'endomètre, ainsi que les travaux présentés en session posters ou poster discussion pour les autres localisations en matière de cancérologie gynécologique. Malgré l'absence de scoop majeur cette fois, le comité de rédaction a essayé de vous rapporter les études les plus pertinentes.

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES



Cancer gynécologiques

CH₃



Cancer gynécologiques

Peut-on utiliser le CA125 comme surrogate marqueur pour détecter la progression chez les patientes sous anti-PARP en maintenance ?
(SAOUSSANE KHARMOUM)

Le CA125 est un surrogate marqueur validé pour l'évaluation et la détection d'une progression des patientes mises sous chimiothérapie pour cancer de l'ovaire. Il constitue le bilan de surveillance de routine, l'imagerie n'est réalisée que si la clinique ou le CA125 suggèrent une progression.

Les anti-PARP sont largement utilisés comme traitement de maintenance, pourtant le CA125 n'est pas validé comme surrogate marqueur d'évaluation et de prédiction d'une progression chez les patientes avec mutation BRCA mise sous anti-PARP en maintenance.

Afin d'évaluer la corrélation entre la progression par GCG CA125 et les critères RESSIT, les investigateurs ont utilisé les données de l'étude SOLO2 évaluant un traitement de maintenance par olaparib versus placebo, chez les patientes avec mutation BRCA en rechute sensible aux sels de platine, après réponse à la chimiothérapie (1).

Les patientes ont été classées en trois groupes : (i) CA-125 et RECIST concordant non progression (non PD) ; (ii) concordant CA-125 et RECIST PD; et (iii) CA-125 et RECIST discordants. Pour évaluer la concordance du CA-125 PD avec RECIST PD et du CA-125 non-PD avec RECIST non-PD, les investigateurs ont calculé la valeur prédictive positive (PPV), c'est-à-dire la probabilité que les patients avec CA-125 PD aient également RECIST PD, et la valeur prédictive négative (VAN), c'est-à-dire la probabilité que les patients sans PD CA-125 n'aient pas RECIST PD, respectivement.

Sur 295 patientes randomisées, 275 (184 olaparib, 91 placebo) ont été inclus dans l'analyse primaire. 80 (29%) avaient CA-125 PD et 77 avaient RECIST PD concordant, résultant en un PPV de 96% (IC 95% 90% -99%). Sur 195 patients sans CA-125 PD, 101 n'avaient pas de RECIST PD, conduisant à une VAN de 52% (IC 95% 45% -59%).



Parmi celles avec RECIST PD (n = 171), une plus grande proportion de patientes avaient seulement RECIST PD, avec un CA-125 de base normal, une minorité de patientes avaient CA-125 et RECIST PD (94% vs 69%; p < 0,001). Sur 94 patients sans CA-125 PD mais ayant RECIST PD, 65 (69%) avaient un CA-125 dans la fourchette normale, tandis que 27 (29%) avaient des taux de CA-125 en hausse. La discordance entre RECIST PD et CA-125 non-PD était similaire au début (≤ 12 semaines) et à la fin (> 12 semaines) (p = 0,96).

Les résultats objectifs qu'il existe une faible corrélation entre la non-PD CA125 et la RECIST progression.

Presque la moitié des patients avec RECIST progression ne présente pas de progression du CA125, et la majorité de ces patientes présente une valeur normale du CA125. Ces résultats nous incitent à continuer la surveillance par imagerie chez les patientes avec cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine et mises sous anti-PARP en maintenance, au lieu d'une surveillance par le CA125 seul.

Hydroxychloroquine : peut être pour le covid 19 mais absolument pas pour le cancer de l'ovaire (EL FADLI Mohammed)

Si un médicament a fait le buzz médiatique cette année sans contestation, c'est bien l'hydroxychloroquine. Vous avez tous découvert la vertu antirétrovirale de cet anti-paludien au cours de la pandémie du covid 19 et le débat sur son efficacité entre fervents défenseurs et détracteurs est loin d'être clos.

Ce qu'on ignorait jusqu'à maintenant c'est ses propriétés anti-tumorales en inhibant l'autophagie une des causes de résistance aux sels de platine.

Si le Pr Raoult (sommité en virologie, Directeur de l'institut méditerranée infection de Marseille) le parrain universel de l'hydroxychloroquine l'a associé à l'Azithromycine pour potentialiser son action contre le coronavirus, une équipe canadienne (1) a évalué chez des patientes (n=11) (2) suivi pour un cancer de l'ovaire résistant aux platines l'hydroxychloroquine (600mg X2/j) en association avec un antifongique : Itraconazole (300 mgx2/j). Ce dernier, en plus de son implication dans la régulation de nombreux processus d'oncogenèse (angiogenèse, la voie AKT/MTOR) va favoriser, via l'accumulation du Cholestérol dans les lysosomes/endosomes des cellules cancéreuses leur apoptose.

Chez ces patientes lourdement prétraitées (une médiane de 7 lignes antérieures), aucune réponse n'a été objectivée chez les (9/11) patientes évaluables tandis qu'une patiente a eu une stabilité de sa maladie.

Résultats décevants de l'association hydroxychloroquine+ Itraconazole dans le cancer de l'ovaire, le débat est clos ;

Références : 1- Abstract 6049/Poster Session; phase I/II HYDRA Trial (01)



L'évolution thérapeutique dans le cancer de l'endomètre au ralenti : A quand le déconfinement (ELKABOUS Mustapha)

Le cancer de l'endomètre était le parent pauvre de cet ASCO 2020 : pas de nouveautés pouvant changer nos pratiques quotidiennes dans la prise en charge de cette pathologie. On a relevé quand même deux lueurs d'espoir :

La première étude (3) a été présentée par Stephanie Lheureux et al, ayant inclus 82 patientes ayant un cancer de l'endomètre en rechute après une première ligne à base de platine, randomisées entre Nivolumab+Cabozantinib (Bras A) ou Nivolumab seul (Bras B). Un 3ème bras exploratoire a été ajouté comportant des patientes en progression après Immunothérapie ou ayant un carcinosarcome en rechute (Bras C), qui allaient recevoir Cabozantinib +Nivolumab, avec possibilité de « cross over » vers le bras B. Ce dernier bras n'était pas inclus dans l'analyse statistique.

Le bras A a permis une meilleure survie sans progression : 5,3mois vs 1,9mois (p=0,09), avec un meilleur contrôle de la maladie (Réponses objectives + stabilités) : 69,4% vs 22,2% (p<0,001). Les données de survie globale ne sont pas encore matures. Le profil de tolérance était satisfaisant : plus de toxicité avec l'association, mais de grade 1 ou 2 principalement.

La deuxième est le poster d'une étude phase II (4), incluant des 46 patientes avec un cancer de l'endomètre métastatique ou en rechute locorégionale, avec un intervalle libre >6mois d'une chimiothérapie à base de platine ou >3mois sans platine. Les patientes ont reçu un traitement par Paclitaxel-Carboplatine associé au Pembrolizumab pour un totale de 6cures.

Cette étude a mis en évidence un taux de réponses objectives de 74,4%, avec une survie sans progression de 9mois. Le profil de tolérance a été marqué par la présence de toxicité tous grades confondus observée chez toutes les patientes, et de grade 3 à 4 chez 20% des cas. Le traitement a été interrompu pour cause de toxicité chez seulement 11% des patientes.

Les auteurs ont conclu à de meilleures réponses objectives que ceux retrouvées avec les protocoles standards, avec une tolérance comparable. Une étude phase III est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Ces résultats représentent le début de la course de l'immunothérapie vers un territoire certes restreint, mais qui mérite d'être conquis.



Les références :

1- Angelina Tjokrowidjaja, et al. Concordance between CA-125 and RECIST progression (PD) in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer treated with a PARP inhibitor (PARPi) as maintenance therapy after réponse to chemotherapy. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6014).

2- Ainhoa Madariaga et al. Phase I/II assessing hydroxychloroquine and itraconazole in women with advanced platinum resistant epithelial ovarian cancer (EOC) (HYDRA-01) . J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6049).

3- Stephanie Iheureux, et al ,NCI 10104 A randomized phase II study of cabozantinib and nivolumab versus nivolumab in recurrent endometrial cancer . J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6010).

4- Mario Javier Pineda ,et al . A Big Ten Cancer Research Consortium phase II trial of pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for advanced or recurrent endometrial cancer, J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6022).



BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 1, Jour 3, 31 Mai 2020

