

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 1, Jour 1, 29 Mai 2020

En Temps Réel SPECIAL ASCO 2020



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Best of ASCO 2020

Synthèse du 29 Mai 2020

Directeur de publication

Pr. Hassaan ERRIHANI

Comité de Coordination

Pr. Hind MRABTI
Dr. Narjiss BERRADA

Comité Scientifique

Pr. Hassan ERRIHANI
Pr. Mohamed ICHOU

Comité de Rédaction

CANCERS DU SEIN

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

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

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

CANCERS GENITO-URINAIRES

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

CANCERS DIGESTIFS

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

CANCERS PULMONAIRES

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

Editorial



Pr. Hassan Errihani

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

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

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

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

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

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

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

Pr Errihani Hassan
Président de l'AMFROM

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

en temps réel.

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

CANCERS DU SEIN



Cancer du sein

Cancer du sein

1. Les cancers Her2+ :

Stades précoces :

OUI à KATHERINE ET NON pour KAITLIN !

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

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

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

Avec ou sans anthracyclines?

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

Cancer du sein



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

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

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

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

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

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

Stades métastatiques :

un Nouveau TRIPLÉ gagnant pour les métastases cérébrales ?

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Pyrotinib, un nouveau TKI qui remplace un autre

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

Cancer du sein

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

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

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

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

II. Triple négatives

Stades Précoces:

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

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

Cette étude chinoise présentée en session orale a randomisé un an de capecitabine à la dose de 625mg/m² deux fois par jour en continu, donc nos patientes devront prendre une dose de 2 comprimés de 500mg deux fois par jour NON STOP ! (surface corporelle moyenne de 1.7).

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

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

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

Stades Métastatiques :

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Concernant les résultats:

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

III. RH+/her2-

Stades précoces:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pour les patientes âgées de plus de 50 ans, aucun bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en DMFS à 8 ans. Par contre pour les plus jeunes (<50 ans), le BA passe à 5% à 8 ans, F Cardoso nous précise que c'est probablement un impact de l'effet de la chimiothérapie sur la suppression ovarienne chez ces patientes non ménopausées avec un algorithme de choix pour discussion en RCP et avec la patiente entre chimiothérapie ou castration ? On vous laisse faire votre choix!

Stades métastatiques

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

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

Cancer du sein

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

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

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

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

Références:

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

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 1, Jour 1, 29 Mai 2020

