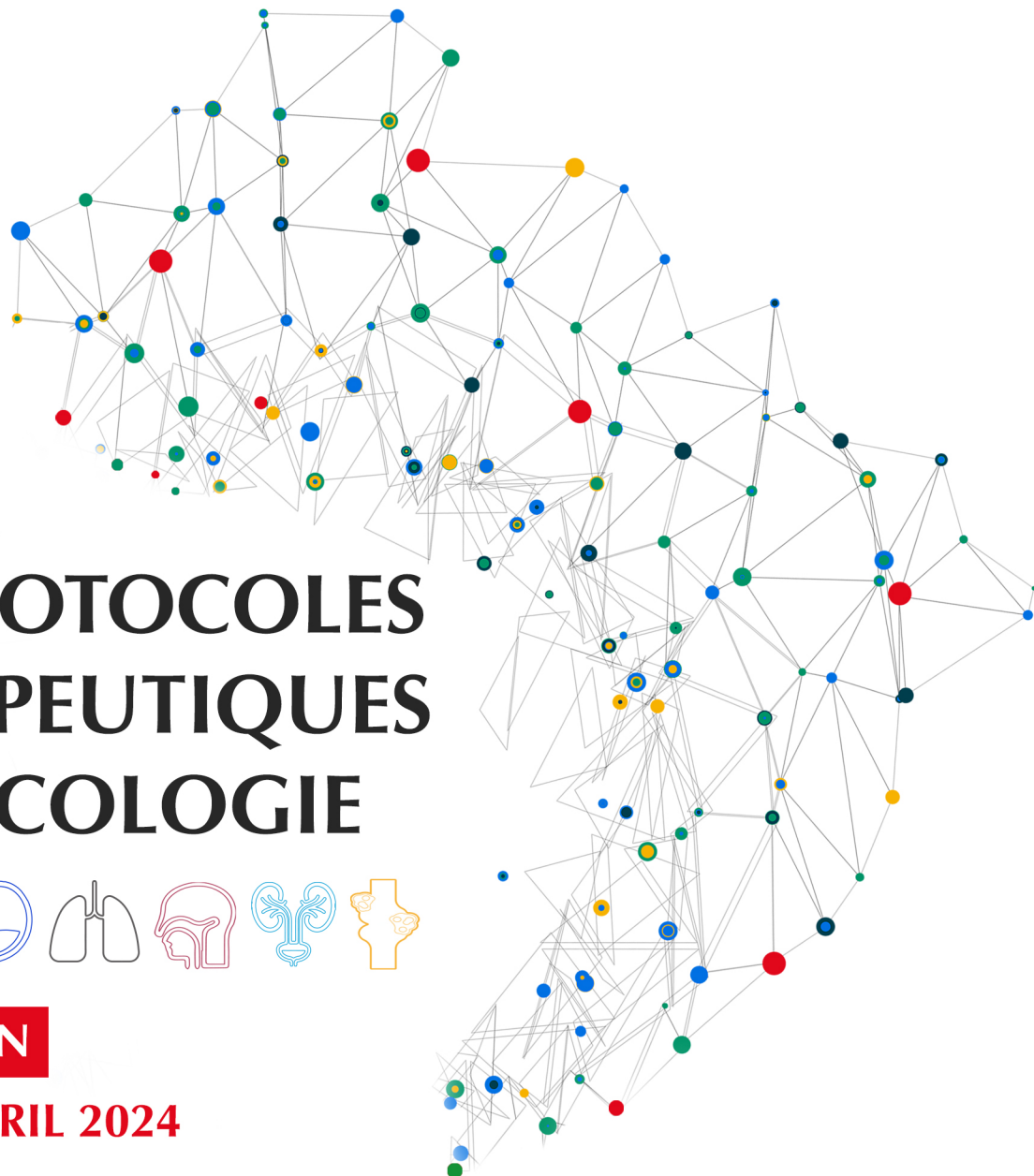


BMO

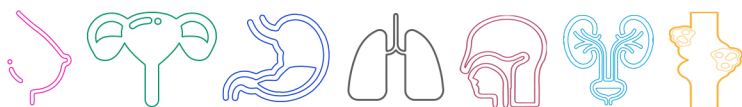
Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 5, N° 14, Juin 2024



GUIDE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE



6^{ème} EDITION

VERSION **AVRIL 2024**

Coordinateurs :

Pr. Sarah NACIRI, Dr. Fatima az-zahra ZAKKOURI, Pr. Hind MRABTI

Responsable du Guide :

Pr. Hassan ERRIHANI



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



GUIDE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE

Dépôt légal

ISSN : 2028-005X

EDITORIAL

La 6^{ème} édition du guide des protocoles d'oncologie médicale témoigne encore une fois d'un travail acharné et continu de la communauté des oncologues médicaux nationaux fédérés et représentés par leur Association Marocaine de Formation et de Recherche en Oncologie Médicale (**AMFROM**).

C'est l'occasion d'exprimer ma gratitude à tous les oncologues médicaux qui ont participé aux cinq éditions précédentes, et plus particulièrement au groupe d'oncologues qui a actualisé cette édition. Ce travail a été réalisé en respectant une méthodologie scientifique rigoureuse: basée sur les dernières actualités scientifiques publiées et reconnues internationalement et corrélées au contexte marocain (médicament disponibles, AMM....).

Je suis convaincu que cette nouvelle édition sera bénéfique aux patients marocains, utile aux praticiens et nécessaire aux gestionnaires. Sa publication cette année, pour la 6ème fois, dans le BMO (supplément), la rendra plus accessible à tous les intéressés.

Rendez vous dans deux ans pour la 7^{ème} édition.

Pr Errihani Hassan



COORDINATEURS DU GUIDE :

- Pr. Sarah Naciri, Dr. Fatima az-zahra Zakkouri, Pr. Hind Mrabti

RESPONSABLE DU GUIDE :

- Pr Errihani Hassan (Chef de service)

COMITÉ DE RÉDACTION DE LA VERSION 2024:

- Pr Errihani Hassan (Chef de service, INO, Rabat)
- Pr Mrabti Hind (Professeur de l'enseignement supérieur, INO, Rabat)
- Pr El Ghissassi Ibrahim (Professeur de l'enseignement supérieur, INO, Rabat)
- Pr Boutayeb Saber (Professeur de l'enseignement supérieur, INO, Rabat)
- Dr Berrada Narjiss (Spécialiste, secteur privé, Rabat)
- Dr Naciri Sarah (Professeur Assistant, INO, Rabat)
- Dr Inghaouen Hanane (Professeur Assistant, INO, Rabat)
- Dr Zakkouri Fatima az-zahra (Spécialiste, secteur privé, Rabat)
- Dr Mokrim Maha (Spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Lannaz Saad (Spécialiste, INO, Rabat)
- Pr Lkhoyaali Sihame (Professeur Assistant, INO, Rabat)
- Pr Arifi Samia (Professeur agrégée, CHU Fès)
- Pr Sbitti Yassir (Professeur agrégé, Hôpital militaire, Rabat)
- Pr Benbrahim Zineb (Professeur agrégée, CHU Fès)
- Dr Mouzount Houda (Spécialiste, Hôpital Cheikh Zayed, Rabat)
- Dr Boukir Anwar (Spécialiste, Hôpital Cheikh Zayed, Rabat)
- Dr EL Yacoubi Hind (Spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Lakhdissi Asmae (Spécialiste, INO, Rabat)
- Dr Najem Salma (Spécialiste, INO, Rabat)
- Pr Choukri El m'hadi (Professeur assistant, Hôpital militaire, Rabat)
- Dr El kabous Mustapha (Spécialiste, Centre régional d'oncologie, Meknès)
- Dr Saoussane Kharmoum (Spécialiste, Centre régional d'oncologie, Tanger)
- Dr Majid Nora (Spécialiste, Centre hospitalier régional Moulay Youssef, Rabat)



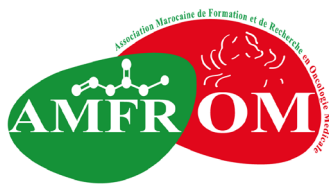
COMITÉ DE LECTURE DE LA VERSION 2024:

- Pr Ichou Mohamed (Chef de service, Hôpital militaire, Rabat)
- Pr Mellas Nawfal (Chef de service, CHU Fès)
- Pr Fetohi Mohamed (Chef de service, Hôpital Militaire de Meknès)
- Pr Belbaraka Rhizlane (Chef de service, CHU Marrakech)
- Pr Tanz Rachid (Chef de service, Hôpital militaire, Rabat)
- Pr Afqir Said (Chef de service, CHU Oujda)
- Pr Kaikani Wafaa (Professeur agrégée, Hôpital Cheikh Khalifa, Casablanca)
- Pr Ismaili Nabil (Professeur agrégé, Hôpital Cheikh Khalifa, Casablanca)
- Dr Kharmoume Sawssane (Spécialiste, Centre régional d'oncologie, Tanger)
- Dr Rais Ghizlane (Professeur assistante, CHU Agadir)
- Pr Essadi Ismail (Chef de service, Hôpital militaire, Marrakech)
- Dr Bensouda Youssef (Spécialiste, secteur privé, Marrakech)
- Pr Bourhafour Mouna (Professeur agrégée, CHU Casablanca)
- Dr Ettahri Hamza (Spécialiste, Centre régional d'oncologie Al Houceima)
- Dr Mohamed Mesmoudi (Spécialiste, secteur privé, Tanger)
- Dr Tazi El Mehdi (Spécialiste, secteur privé, Kenitra)



GROUPE DE TRAVAIL DES VERSIONS 2011, 2013, 2016, 2019, 2021 :

- Pr Errihani Hassan
- Pr Mrabti Hind
- Pr Fetohi Mohamed
- Pr Rahali Rabie
- Pr El Ghissassi Ibrahim
- Pr Boutayeb Saber
- Pr Afqir Said
- Pr Sbitti Yassir
- Dr Bensouda Youssef
- Dr El Hassani Kawtar
- Pr Taleb Amina
- Pr Ismaili Nabil
- Pr El Mesbahi Omar
- Pr Mellas Nawfal
- Pr Kaikani Wafaa
- Dr Abahssain Halima
- Dr Berrada Narjiss
- Dr Allam Wafaa
- Dr Ahbaddou Nawal
- Pr Belbaraka Rhizlane
- Dr Alaoui Khawla
- Dr Naciri Sarah
- Dr Glaoui Meryem
- Dr Ghanem Samia
- Dr Mesmoudi Mohamed
- Pr Essadi Ismail
- Dr Tazi El Mehdi
- Dr El Yaacoubi Hind
- Dr Inghaouen Hanane
- Dr Raissouni Soundouss
- Dr Rais Ghizlane
- Dr Mouzount Houda
- Pr Mrabet Fatima-Zahra
- Dr Zakkouri Fatima az-zahra



SOMMAIRE

| | |
|---|-----|
| Editorial | 03 |
| I - CANCERS DU SEIN | |
| 1. Stades localisés | 11 |
| 2. Stades métastatiques | 32 |
| II - CANCERS GYNÉCOLOGIQUES | 57 |
| A - Cancers épithéliaux de l'ovaire | 57 |
| 1. Stades localisés | 57 |
| 2. Stades avancés | 57 |
| B- Cancer du col utérin | 66 |
| 1. Dans la maladie localisée | 66 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 67 |
| C- Cancers de l'endomètre | 72 |
| 1. Dans la maladie localisée | 72 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 72 |
| D - Les maladies trophoblastiques persistantes | 75 |
| III - CANCERS DIGESTIFS | 77 |
| A-Cancer colo-rectal | 77 |
| 1. Dans la maladie localisée | 77 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 83 |
| B-Cancer de l'estomac | 102 |
| 1. Dans la maladie localisée | 102 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 105 |
| C- Cancer de l'oesophage | 114 |
| 1. Dans la maladie localisée | 114 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 116 |



| | |
|---|------------|
| D- Cancers du canal anal | 120 |
| 1. Dans la maladie localisée | 120 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 120 |
| E- Cancers du pancréas | 124 |
| 1. Dans la maladie localisée | 124 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 126 |
| F- Cancers des voies biliaires | 132 |
| E-Carcinome hépato-cellulaire | 138 |
| H-Tumeurs neuroendocrines | 142 |
| 1. Tumeurs neuroendocrines bien différenciées | 142 |
| 2. Carcinomes neuroendocrines peu différenciés | 143 |
| I - GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales | 144 |
| 1. Dans la maladie localisée | 144 |
| 2. Dans la maladie localement avancée | 145 |
| 3. Dans la maladie métastatique | 146 |
| IV - CANCERS PULMONAIRES | 150 |
| A- Cancers pulmonaires non à petites cellules (CNPC) | 150 |
| 1. Dans la maladie localisée | 150 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 153 |
| B- Cancers pulmonaires à petites cellules | 165 |
| V - TUMEURS ORL | 176 |
| A. UCNT du cavum | 176 |
| 1. Dans la maladie localisée | 176 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 177 |
| B - Carcinomes épidermoïdes ORL | 181 |
| 1. Dans la maladie localisée | 181 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 182 |
| C - Cancers de la thyroïde | 186 |



| | |
|--|------------|
| VI - SARCOMES | 192 |
| A - Sarcomes des tissus mous | 192 |
| 1. Dans la maladie localisée | 192 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 196 |
| B - Ostéosarcomes | 202 |
| 1. Dans la maladie localisée | 202 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 203 |
| C - Sarcomes d'Ewing | 206 |
| 1. Dans la maladie localisée | 206 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 208 |
| VI I - CANCER UROLOGIQUES | 211 |
| A - Tumeurs germinales du testicule | 211 |
| 1. Chimiothérapie des stades avancés | 214 |
| 2. Chimiothérapie des stades localisés | 215 |
| B - Cancers du rein | 220 |
| C - Cancer de vessie | 230 |
| 1. Dans la maladie localisée | 230 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 232 |
| D - Cancers de la prostate | 238 |
| 1. Dans la maladie localisée | 238 |
| 2. Dans la maladie métastatique | 240 |



| | |
|--|------------|
| VIII - CANCERS CUTANÉS | 246 |
| A- Mélanome | 246 |
| B- Carcinomes épidermoïdes cutanés | 256 |
| IX - TUMEURS CÉRÉBRALES | 259 |
| Gliomes de haut grade (grade 3 et 4) | 259 |
| Chimiothérapie dans la maladie localisée | 259 |
| Chimiothérapie dans la maladie récidivante | 260 |
| X - LES SOINS DE SUPPORT | 265 |
| A -Thrombose et cancer | 265 |
| B - Facteurs de croissance granulocytaires | 269 |
| C - Érythropoïétine en cancérologie | 271 |
| D - Traitement des métastases osseuses | 273 |
| E - Prise en charge des vomissements induits par la chimiothérapie | 276 |
| F - Traitement de la douleur..... | 279 |
| G - Mucite..... | 284 |
| H - Toxicité cutanée..... | 287 |
| I - Neuropathie périphérique..... | 291 |



CANCERS DU SEIN

INTRODUCTION :

La prise en charge du cancer du sein a évolué ces vingt dernières années du fait de l'évolution de la biologie et d'une meilleure connaissance des profils pronostics et évolutifs des groupes moléculaires.

Ainsi dans les stades précoces, les traitements néo-adjuvants sont devenus standards dès le stade II dans les cancers Her2 positif et triple négatif.

Dans les stades métastatiques, on assiste à un recul de l'usage de la chimiothérapie dans les cancers du sein RH+/her2- métastatique au profit de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées et cela dans les premières, deuxièmes et troisièmes lignes.

La prise en charge des cancers du sein se fait désormais en fonction du stade et du groupe moléculaire

I. LES STADES LOCALISÉS

Dans les anciennes études, une chimiothérapie néo-adjuvante apporte le même bénéfice à long terme en survie qu'une chimiothérapie adjuvante (1). Les données des deux méta-analyses : Cortazar (2014) et Spring (SABCS 2018) ont montré que la réponse complète histologique (pCR) après traitement néoadjuvant était corrélée à une meilleure survie globale (SG) et survie sans événement (SSE) versus celles avec un résidu tumoral. Cette corrélation concerne uniquement les sous types moléculaires : Triple négatif, HER2+.

Les patientes avec un cancer du sein triple négatif (TNBC) ou Her2+ et qui avaient une réponse complète pathologique (pCR) après un traitement néoadjuvant, avaient une meilleure survie sans événement (SSE) et une meilleure survie globale (SG) par rapport à celles avec un résidu tumoral (2,3). A partir de là, plusieurs sociétés savantes recommandent de commencer par un traitement néoadjuvant dans ces 2 types moléculaires dans un but d'une meilleure évaluation pronostique et cela pour toutes les patientes à partir du stade II (4). Chez les patientes mauvaises répondeuses au traitement néo-adjuvant, des traitements de rattrapage sont proposés.

Ainsi, la prise en charge des cancers du sein dans les stades localisés varie en fonction du sous type moléculaire.

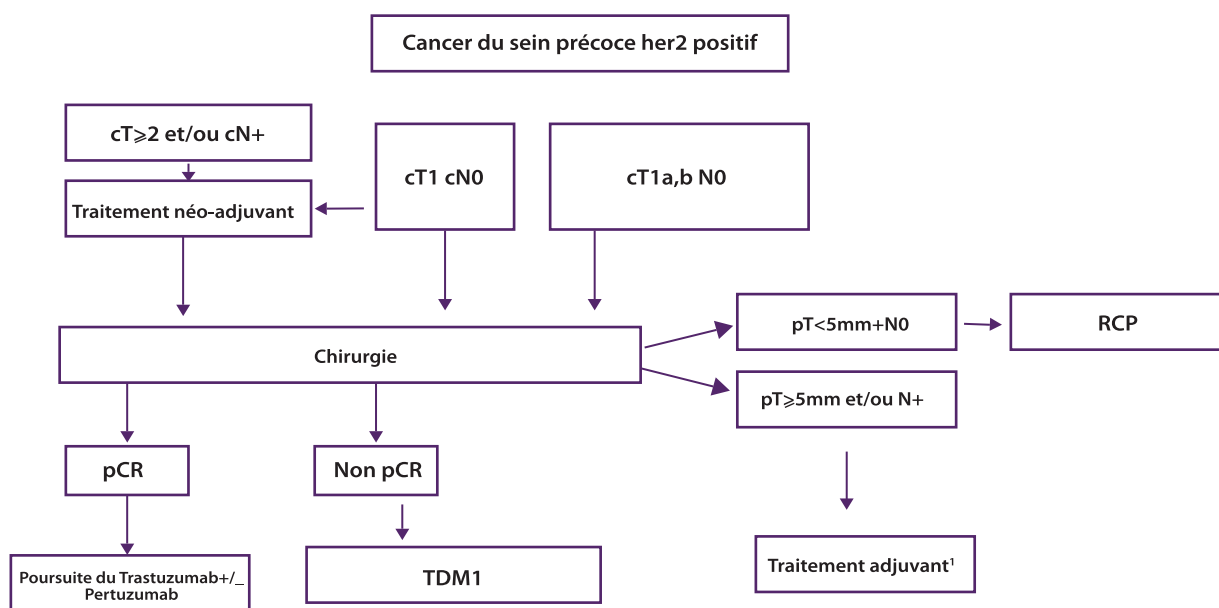


CANCERS DU SEIN

I.A Cancers du sein HER2 positif

Environ 15 à 20% des cancers du sein présente une surexpression ou une amplification de l'HER2. Elle est définie par 3 croix en IHC (immunohistochimie) ou 2 croix complétée par une technique de FISH ou CISH positive. Le ciblage de la voie Her2 par le Trastuzumab a modifié l'histoire naturelle de ce cancer.

Stratégie thérapeutique :



¹ Double bolcage si N+



CANCERS DU SEIN

I.A.1. Traitements médicaux néo-adjuvants :

Le double blocage par Pertuzumab et Trastuzumab est le standard en néoadjuvant depuis la publication de l'étude Neosphere qui avait montré une augmentation significative de la pCR après l'ajout du Pertuzumab à un schéma à base de Trastuzumab dans les tumeurs Her2+ de stade II ou III (11). L'étude Tryphaena a été publiée par la suite. Différents schémas (avec ou sans anthracyclines) ont été utilisés en association avec le double blocage sans différence observée entre les différents protocoles (12).

En néo-adjuvant, le Trastuzumab + le Pertuzumab doivent être administrés en concomitant à la chimiothérapie. Le premier cycle se fera au moment du début des taxanes. Ces deux anticorps monoclonaux ne doivent pas être donnés en concomitant avec les anthracyclines.

Timing de la chirurgie :

Le geste chirurgical sera programmé après la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante sans dépasser un délai idéal de 3 semaines (1 semaine si schéma hebdomadaire).

I.A.2. Traitement adjuvant post-néoadjuvant :

En cas de pCR : le Trastuzumab +/- le Pertuzumab (groupe à haut risque avec atteinte ganglionnaire initiale) doivent être poursuivis après l'acte chirurgical, pour compléter la durée totale de 18 cycles.

En l'absence de pCR : le TDM1 en adjuvant a montré une réduction du risque de rechute de moitié dans l'étude Katherine (13). C'est le standard dans cette situation. Ce produit a l'AMM au Maroc dans cette indication.

Les protocoles de référence en néo-adjuvant :

3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3/4 cycles de Docetaxel 100mg/m² à J1, tous les 21 jours + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Docetaxel.



CANCERS DU SEIN

3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3/4 cycles de Docetaxel 100mg/m² à J1, tous les 21 jours + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg tous les 21 jours pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Docetaxel.

3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3/4 cycles de Docetaxel 100mg/m² à J1, tous les 21 jours + Trastuzumab et pertuzumab en formulation sous cutané tous les 21 jours pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Docetaxel.

4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) puis 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.

4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) 8mg/ kg + Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.

4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) + Trastuzumab et Pertuzumab en formulation sous cutané pdt 3 à 4 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.

6 cures de Docetaxel (75 mg/m²) + Carboplatine (AUC6) + Trastuzumab + Pertuzumab

Si pas d'accès au Pertuzumab : les mêmes schémas avec le Trastuzumab

Les protocoles de référence post néo-adjuvant :

En cas de pCR : Trastuzumab +/- Pertuzumab pour compléter une durée totale de 18 cycles.

En l'absence de pCR : TDM1 pour compléter une durée totale de 18 cycles.

Si pas d'accès au Pertuzumab ou au TDM1 : Trastuzumab



CANCERS DU SEIN

I.A.3.Traitements médicaux adjuvants (sans néoadjuvant au préalable) :

Chez toutes ces patientes l'association du Trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante était le standard. Cette association réduisait le risque de rechute et de décès de 30-50% dans les cinq grands essais de phase III publiés, regroupant plus de 13000 patientes. Ce bénéfice semblait se maintenir à long terme selon l'actualisation de deux essais (20,21). Ainsi toutes les patientes Her2-neu positives doivent recevoir du Trastuzumab en adjuvant pendant 12 mois (18 cycles au total).

Plusieurs protocoles sont disponibles, le plus utilisé est le schéma séquentiel anthracycline puis taxanes + Trastuzumab. Un schéma sans anthracyclines (TCH : Docetaxel : 75 mg/m² + Carboplatine AUC 6 + Trastuzumab) est une option valide, les données à long terme de l'essai du BCIRG 006 rapportent un bénéfice similaire à un schéma avec anthracyclines (21).

Les dernières études ont montré que les cancers du sein Her2 + regroupaient un ensemble de sous types avec des pronostics différents nécessitant des stratégies thérapeutiques plus personnalisées. Ainsi l'orientation va vers :

Une désescalade thérapeutique dans les groupes de bon pronostic :

Pour les patientes avec une tumeur de moins de 2 cm et pN0, un schéma associant 12 séances de Paclitaxel hebdomadaires + Trastuzumab semble apporter en phase II des taux de survie très élevés avec un nombre de cas de rechute très faible (22), c'est l'option thérapeutique préférée qui doit être discutée en RCP.

Des études ont rapporté que 6 mois de Trastuzumab n'est pas inférieur à 12 mois chez les patientes de bas risque. La durée optimale du Trastuzumab chez cette population fait débat avec des données contradictoires sur les études randomisées 6 mois versus 12 mois. Le standard actuel demeure 12 mois de Trastuzumab.

Une désescalade thérapeutique chez ces patientes (réduction du nombre de cures de chimiothérapie ou de la durée du Trastuzumab) a été discutée lors des consensus de Saint Paul de Vence et de Saint Gallen 2023. Le schéma de Tolaney a été privilégié dans les petites tumeurs.



CANCERS DU SEIN

Une escalade thérapeutique chez les patientes à haut risque :

Pour les patientes à haut risque de rechute, l'adjonction du Pertuzumab au Trastuzumab a entraîné une amélioration de la survie sans maladie invasive dans l'étude Aphinity (23). Sur ces données le Pertuzumab en association avec le Trastuzumab et la chimiothérapie a obtenu l'approbation de la FDA, et l'AMM Marocaine en situation adjuvante dans les cancers du sein Her2+ à haut risque et vient de rejoindre l'arsenal thérapeutique. Un haut risque de récurrence étant défini par une atteinte ganglionnaire (24-25).

Le Neratinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a obtenu l'approbation de la FDA et l'AMM européenne en adjuvant prolongé après un an de Trastuzumab dans les cancers Her2+ de haut risque sur les données de l'étude phase III exteNET qui a montré un bénéfice absolu en iDFS à 5 ans. Il a l'AMM au Maroc

En adjuvant : le Pertuzumab et le Trastuzumab ne doivent jamais être associés aux anthracyclines en raison du risque accru de cardiotoxicité. Ils peuvent être administrés en concomitant à la radiothérapie et à l'hormonothérapie.

Les protocoles de référence en adjuvant (sans néo-adjuvant) :

3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m² J1, tous les 21 jours. + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Docetaxel.

3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m² J1, tous les 21 jours. + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Docetaxel.



CANCERS DU SEIN

4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.

4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.

4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) + Trastuzumab et Pertuzumab sous cutané (1200/600 mg puis 600/600 mg dose fixe) mg pdt 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.

6 cures de Docetaxel + Cyclophosphamide + Trastuzumab +/- Pertuzumab puis Trastuzumab +/- Pertuzumab pour 1 an au total

Schéma Tolaney: 12 Paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m²) + Trastuzumab pendant un an.
Neratinib : 240 mg par jour en continu pendant un an

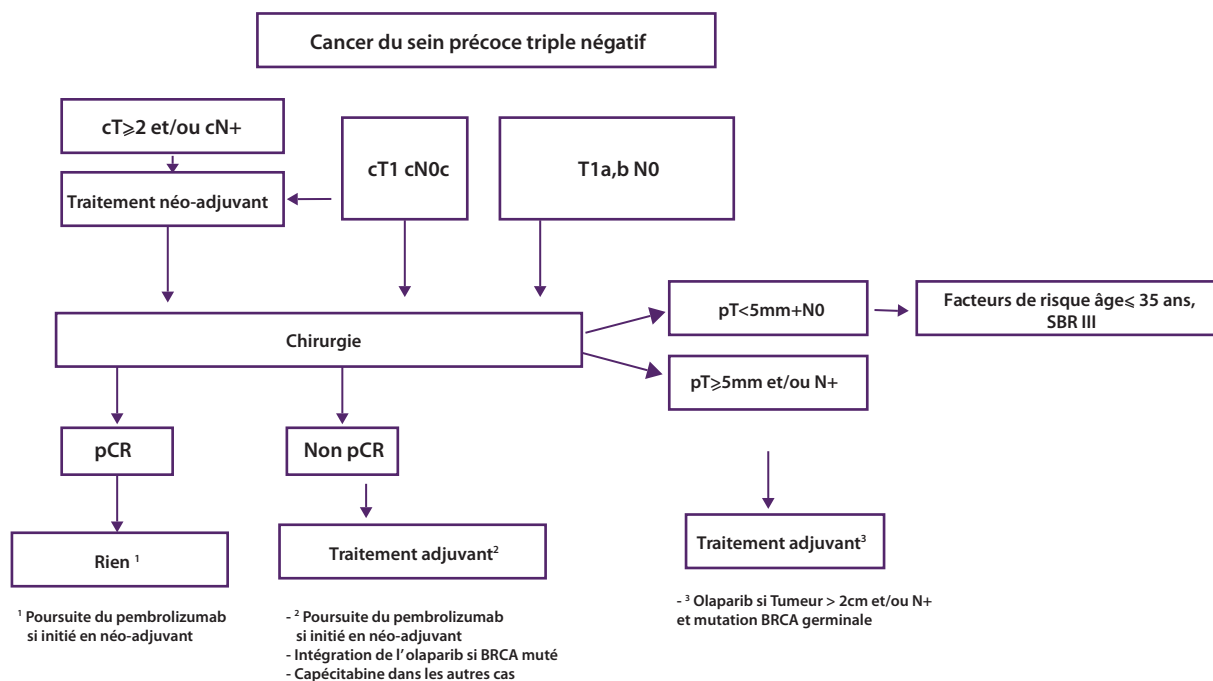
I.B. Cancer du sein triple négatif

Les cancers du sein triple-négatifs (TN) se définissent par la négativité des récepteurs aux estrogènes (RO), à la progestérone (RP) et HER2. Ils surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes et sont associées à un risque élevé de métastases et de décès.

Stratégie thérapeutique :



CANCERS DU SEIN



I.B.1.Traitements médicaux néo-adjuvants :

En situation néo-adjuvante, les études cliniques ont confirmé la chimiosensibilité des cancers du sein TN qui présentent un taux élevé de réponse complète histologique comparativement aux cancers luminaux. Ce taux est corrélé à la survie sans événement (SSE) et à la survie globale (SG) (2-3). A partir de là, plusieurs sociétés savantes recommandent de commencer par un traitement néoadjuvant dans un but d'une meilleure évaluation pronostique pour toutes les patientes à partir du stade II(4). Un traitement néoadjuvant peut être une option pour une tumeur entre 1 et 2 cm sans envahissement ganglionnaire (5).

Les chimiothérapies à base d'anthracyclines et de taxanes sont classiquement utilisées et sont à l'origine de taux de réponse complète histologique conséquents.



CANCERS DU SEIN

le schéma dose dense semble devenir l'option préférée, chez les patientes à haut risque (stade II, III), dans les cancers HER2 négatif suite aux résultats de la méta-analyse « the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) » sur plus de 37000 patientes. Sur les données publiées, un schéma dose dense apporte un bénéfice en termes de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancers de sein her2- et devient ainsi une option valide en adjuvant et en néo-adjuvant (6).

Dans les cancers triples négatifs : l'association Pembrolizumab + chimiothérapie (comprenant une association de 4 cycles de Carboplatine-Paclitaxel puis 4 cycles d'AC ou EC tous les 21 jours) puis poursuite du Pembrolizumab en adjuvant a entraîné une amélioration significative de la pCR et de la survie sans événement à distance dans les TNBC de stades II et III. Elle a obtenu l'approbation de la FDA et de l'EMA (7). L'avantage conféré par le Pembrolizumab se confirme à 5 ans (8).

Après plusieurs années de débat sur l'intérêt au-delà des taux de pCR, l'ajout du Carboplatine à une chimiothérapie séquentielle s'est imposé en situation néoadjuvante à la faveur des éléments récents : l'amélioration de la survie sans événement dans l'essai Brightness et la méta-analyse de Poggio remise à jour, et les données de l'étude Keynote 522 qui avait adopté le Carboplatine au pembrolizumab (9-10). C'est une option valide fortement retenue par le consensus de Saint Gallen 2023(11). Le schéma optimal de prescription du Carboplatine n'est pas connu (12).

Timing de la chirurgie :

Le geste chirurgical sera programmé après la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante sans dépasser un délai idéal de 3 semaines (1 semaine si schéma hebdomadaire).

I.B.2.Traitement adjuvant post néo-adjuvant :

En cas de réponse histologique complète aucun traitement n'est indiqué (hormis la poursuite du Pembrolizumab pendant 6 mois si reçu en néoadjuvant)



CANCERS DU SEIN

La présence d'un résidu tumoral post néo-adjuvant est un facteur de mauvais pronostic. Un traitement de rattrapage est indiqué :

- **La Capecitabine** : l'étude CreateX a montré que 6 mois de Capecitabine en adjuvant entraînait une amélioration de la SSE et de la SG(13). La Capecitabine en adjuvant pendant 6 mois est une option thérapeutique qui doit être discutée en RCP. Cependant, la définition de la maladie résiduelle dans les cancers triple négatifs n'est pas unanime (> ou < 1 cm avec ou sans N+) (12,14).
- **L'Olaparib** : l'Olaparib pendant 1 an permet une amélioration significative de la survie sans maladie invasive et de la survie globale des patients suivis pour un cancer du sein Her2- de haut risque de rechute (reliquat invasif post-chimiothérapie néo-adjuvante) (15,16). C'est une nouvelle option dans les cancers avec une mutation germinale de BRCA.
- **Le Pembrolizumab** : en l'absence de pCR, la poursuite du Pembrolizumab pour 9 cycles si reçu en néo-adjuvant maintient le bénéfice en survie sans événement.

Nous n'avons aucune donnée pour définir une stratégie adjuvante consensuelle chez les patientes qui ne sont pas en réponse histologique complète à l'issue de l'association chimiothérapie néoadjuvante + Pembrolizumab (8).

Les protocoles de référence en néoadjuvant :

Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines associé à 4 cycles de Paclitaxel (80 mg/m² à J1, J8 et J15) / Carboplatine (AUC 5 au J1) toutes les 3 semaines suivi de 4 AC60 (Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) toutes les 3 semaines

Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines associé à 4 cycles de Paclitaxel (80 mg/m² à J1, J8 et J15) / Carboplatine (AUC 1.5 à J1, J8 et J15) toutes les 3 semaines) suivi de 4 AC60 (Doxorubicine 60 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) toutes les 3 semaines



CANCERS DU SEIN

Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines associé à 4 cycles de Paclitaxel (80 mg/m² à J1, J8 et J15) / Carboplatine (AUC 5 au J1) toutes les 3 semaines) suivi de 4 EC (Epirubicine 90 mg/m²) + Cyclophosphamide 600 mg/m²) toutes les 3 semaines

Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines associé à 4 cycles de Paclitaxel (80 mg/m² à J1, J8 et J15) / Carboplatine (AUC 1.5 à J1, J8 et J15) toutes les 3 semaines) suivi de 4 EC 60 (Epirubicine 90 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) toutes les 3 semaines

Schéma dose-dense : 4 AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + GCSF toutes les 2 semaines suivis (ou précédés) de 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²)

Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires avec 4 Carboplatine AUC 5 chaque 3 semaines

Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel + Carboplatine AUC 1.5-2 hebdomadaires

Schéma dose-dense : 4 EC 100 (Epirubicine 100 mg/m² , Cyclophosphamide 500 mg/m²) + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires

Schéma dose-dense : 4 EC + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires avec 4 Carboplatine AUC 5 chaque 3 semaines

Schéma dose-dense : 4 EC + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel + Carboplatine AUC 1.5-2 hebdomadaires

Schéma dose-dense : 4 AC 60 (ou 4 EC) + GCSF toutes les 2 semaines suivis (ou précédés) de 4 Paclitaxel 175 mg/m² toutes les 2 semaines + GCSF

Schéma classique : 4 AC60 (ou 4 EC100) toutes les 3 semaines suivi de 12 Paclitaxel hebdomadaire +/- 4 Carboplatine AUC 5 chaque 3 semaines



CANCERS DU SEIN

Schéma classique : 4 AC60 (ou 4 EC100) toutes les 3 semaines suivi de 12 Paclitaxel hebdomadaire +/- Carboplatine AUC 1.5-2 hebdomadaires.

Schéma Classique : 4 cycles d'AC 60 suivis de 4 cycles de Docetaxel 100 mg/m² à J1, tous les 21 jours.

Option: 6 cycles de AC ou EC si CI aux taxanes

Option : 4 CMF (Methotrexate IV: 40mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² + 5FU 500 mg/m²) à J1 et J8, J1=J28 puis 12 Paclitaxel hebdomadaire si CI aux anthracyclines

Option : Carboplatine AUC 6 + Docetaxel 75mg/m² toutes les 3 semaines pour 4 à 6 cycles

Option : Carboplatine AUC 5 ou 6 + Paclitaxel (80 mg/m² à J1, J8 et J15 toutes les 3 semaines pour 4 cycles

Option : Carboplatine (AUC 1.5 à J1, J8 et J15) + Paclitaxel (80 mg/m² à J1, J8 et J15) toutes les 4 semaines pour 6 cycles

Les protocoles de référence en post néoadjuvant :

Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines pendant 9 cycles si reçu en néo-adjuvant .

Capecitabine 2000 mg/m² pdt 14 jours puis repos 7 jours pdt 6 mois soit 8 cures en absence de pCR

Olaparib 300 mg deux fois par jour pendant 1 an per os en absence de pCR en cas de mutation germinale de BRCA.



CANCERS DU SEIN

I.B.3 Traitements médicaux adjuvants (sans néoadjuvant au préalable) :

Les tumeurs TN sont le plus souvent à haut risque de récurrence (sauf les histologies particulières et les tumeurs T1a N0). Les traitements médicaux adjuvants sont indiqués après une chirurgie initiale (stade I ou tumeurs opérées d'emblée). Leur objectif est la réduction du risque de rechute et l'amélioration de la survie (4,13, 17). Ils doivent démarrer dans un délai de 3 à 6 semaines après la chirurgie.

a- La chimiothérapie

L'association taxanes et anthracyclines, a démontré un avantage significatif par rapport aux anthracyclines seules dans plusieurs essais de phase III incluant un large effectif (allant jusqu'à 2000 patients), ceci en en SSR (survie sans rechute) et SG (survie globale) pour les patientes présentant une atteinte ganglionnaire, et seulement en SSR si absence d'atteinte ganglionnaire (18-20). Dans le sous-groupe des tumeurs triple négatives, l'utilisation du paclitaxel hebdomadaire permet une très nette amélioration du pronostic avec un profil de toxicité favorable (21).

Un schéma sans anthracyclines par 6 Docetaxel-Cyclophosphamide se révèle être inférieur aux schémas contenant les anthracyclines et les taxanes à fortiori chez les patientes les plus à risque de rechute (pN+ et ayant une tumeur triple négative) (22). Il peut être une option chez les patientes âgées avec un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (23,24).

Une méta-analyse publiée en 2019 par the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) sur plus de 37000 patientes de haut risque a montré que le schéma dose-dense apporte un bénéfice en termes de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancers de sein her2- et devient ainsi une option valide dans cette situation (6). Les votes de Saint Paul de Vence et de Saint Gallen 2021 étaient en faveur de ce schéma (4).

Certaines études conduites avec la Capecitabine (25,26) et une méta-analyse (27) rapportent un bénéfice dans la population de patientes ayant un cancer du sein triple-négatif. La Capecitabine métronomique post séquentiel adjuvant pendant un an améliore la survie sans maladie de façon significative (28). Ce schéma est adopté par certains référentiels (12,29).



CANCERS DU SEIN

b- Les anti-PARP

Dans l'étude Olympica, l'Olaparib pendant 1 an permet une amélioration significative de la survie sans maladie invasive et de la survie globale des patients suivis pour un cancer du sein Her2- de haut risque de rechute (dont les triple négatif avec une taille \geq à 20mm et/ou pN+ en cas de chirurgie première) (15,16). C'est une nouvelle option dans les cancers avec une mutation germinale de BRCA.

C- Les indications du traitement adjuvant (4,12, 29)

Elles doivent être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire, Ils prendront en considération le type histologique + les facteurs pronostiques de la maladie + les facteurs propres à chaque patiente (âge, comorbidités, ...). En général dans les tumeurs triples négatives la chimiothérapie adjuvante est indiquée :

Si Taille \geq 5mm ($>$ pT1a) ou pN+ : chimiothérapie

Si Taille $<$ 5 mm et pN0 : la décision dépendra des autres facteurs pronostics

Les protocoles de référence en adjuvant:

Schéma dose-dense : 4 AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires (cancer de haut risque).

Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m² GCSF toutes les 2 semaines (cancer de haut risque).

Schéma dose-dense : 4 EC (Epirubicine 90mg/m² J1, Cyclophosphamide 600 mg/m² J1) + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires (cancer de haut risque).

4 AC60+ 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause.

3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m² J1, tous les 21 jours.



CANCERS DU SEIN

4-6 TC (Docetaxel 75 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) : femme âgée, N0,..

4 CMF (Methotrexate IV: 40mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m² + 5FU 500 mg/m²) à J1 et J8, J1=J28 puis 12 paclitaxel hebdomadaire ou 4 Docetaxel si CI aux anthracyclines

I.C. Cancer du sein RH+/HER2-

Ces cancers représentent 65% des cancers du sein, ils sont définis par un risque de rechute faible mais qui persiste plusieurs années après le diagnostic.

I.C.1. Stratégie thérapeutique :

Tous les cancers RH+/HER2- doivent recevoir une hormonothérapie, la place et le timing de la chimiothérapie sont indiquées en fonction du bénéfice risque.

I.C.2. Traitements médicaux néo-adjuvants :

Les indications du néoadjuvant sont :

- Les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires (T4 et/ou N2-3)
- T2-T3 et N0-1 en vue d'une conservation mammaire et relevant d'une indication certaine de chimiothérapie (N+ prouvé ou prolifération élevée).

Les contre-indications :

Pas de chimiothérapie néoadjuvante pour un carcinome lobulaire non pléomorphe infiltrant ou un cancer RH+ Her2- peu proliférant et N0 et non T4.



CANCERS DU SEIN

Chimiothérapie néo-adjuvante

Un schéma dose dense est devenu l'option préférée, chez les haut risque, dans les différentes recommandations et cela après la publication en 2019 de la méta-analyse « the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) » sur plus de 37000 patientes. Sur les données publiées, un schéma dose dense apporte un bénéfice en termes de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancers de sein her2- et devient ainsi une option valide en adjuvant et en néo-adjuvant

Hormonothérapie néo-adjuvante

Il n'y a aucun essai de phase III randomisé comparant une hormonothérapie néo-adjuvante à une chimiothérapie néo-adjuvante ou à une chirurgie d'emblée. Cette hormonothérapie sera réservée à des patientes plutôt âgées (au minimum ménopausées), avec des tumeurs peu proliférantes, RH fortement positifs, ne relevant pas d'emblée d'un traitement chirurgical (mastectomie ou chirurgie conservatrice) (12).

Les protocoles de référence en néo-adjuvant :

Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdo- madaires

Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m² GCSF toutes les 2 semaines.

3-4 cycles d'EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m² à J1, tous les 21 jours.

4 cycles d'AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause



CANCERS DU SEIN

I.C.3. Traitements médicaux adjuvants :

Les traitements médicaux adjuvants dans les cancers du sein sont indiqués en fonction des facteurs pronostiques et prédictifs; leur objectif est la réduction du risque de rechute et l'amélioration de la survie (4, 10,14).

Les facteurs pronostiques :

- Taille de la tumeur
- Grade SBR
- Statut des récepteurs hormonaux (RE et RP)
- Statut HER2
- Index mitotique
- Indice de prolifération (Ki67)
- Le statut ganglionnaire
- Emboles vasculaires +/-
- Signature génomique si indiquée
- Âge

Plusieurs signatures génomiques sont actuellement validées, certaines sont faites de manière centralisée (OncotypeDx et Mammaprint), d'autres dans plusieurs laboratoires (Endopredict, PAM 50,...). Ces signatures ne sont indiquées que dans certaines situations bien précises relevant d'une discussion en RCP.

La plateforme gratuite anglaise « Predict UK » ([https:// breast.predict.nhs.uk/tool.](https://breast.predict.nhs.uk/tool.)) renseigne sur le pronostic des cancers du sein en prenant en considération les données biologiques usuelles. Elle est de plus en plus utilisée dans les différentes guidelines.



CANCERS DU SEIN

Chimiothérapie :

L'association taxanes et anthracyclines, a démontré un avantage significatif par rapport aux anthracyclines seuls dans plusieurs essais de phase III incluant un large effectif (allant jusqu'à 2000 patients), ceci en en SSR (survie sans rechute) et SG (survie globale) pour les patientes présentant une atteinte ganglionnaire, et seulement en SSR si absence d'atteinte ganglionnaire (15-17). Une méta-analyse publiée en 2019 par the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) sur plus de 37000 patientes de haut risque a montré que le schéma dose dense apporte un bénéfice en termes de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancers de sein her2- et devient ainsi une option valide dans cette situation (5). Les votes de Saint Paul de Vence et de saint Gallen 2021 étaient en faveur de ce schéma (Données en cours de publication).

Un schéma sans anthracyclines par 4 Docetaxel-Cyclophosphamide peut être une option chez les patientes âgées avec un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire (18). Par ailleurs, les données récentes de l'étude WSG Plan B (Nitz, JCO 2019) valident également les schémas sans anthracyclines.

Hormonothérapie adjuvante :

La 2^{ème} arme thérapeutique est l'hormonothérapie. Cette hormonothérapie est indiquée pour toutes les patientes avec des récepteurs hormonaux positifs (RE et/ou RP > 1%), qu'elles aient ou non reçu une chimiothérapie (4,10,14).

Le choix du traitement va dépendre du statut ménopausique ou non de la patiente. Une patiente est considérée ménopausée si (8):

- Statut ménopausique au diagnostic
- Annexeomie bilatérale
- Age > 60 ans
- Age < 60 ans et aménorrhée depuis 1 an chez une patiente n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ou de tamoxifène
- Aménorrhée post chimiothérapie; si âge < 60 ans et dosage hormonaux en faveur de la ménopause.



CANCERS DU SEIN

Il faut faire attention chez les patientes de moins de 60 ans ayant une aménorrhée chimio- induite car il y a un risque de reprise de l'activité ovarienne même si les dosages hormonaux post-chimio-thérapies sont en faveur d'une ménopause.

Pour les patientes non ménopausées, plusieurs options peuvent être discutée :

- L'association d'une castration médicale par analogues de la LH-RH au tamoxifène ou aux anti-aromatases , chez les patientes jeunes ayant des facteurs de mauvais pronostic, augmente la survie sans récurrence dans les études SOFT et TEXT (28) , cette association est de plus en plus utilisée . La durée optimale de cette castration est entre 2 à 5 ans. Il est préférable de faire des injections mensuelles. Les injections trimestrielles sont une option (8, 33) .
- Le tamoxifène pendant une durée de 5 ans minimum si faible risque (27).
- Une prolongation de l'hormonothérapie à 10 ans est une option à discuter avec les patientes.
 - > La poursuite du tamoxifène à 10 ans entraîne, dans les études ATLAS et ATTom, une diminution du taux de rechute et de mortalité spécifique par cancer du sein (29,30).
 - > Une prolongation par 5 ans d'anti-aromatases chez les patientes devenues ménopausées augmente significativement la survie sans récurrence et la survie globale en cas d'envahissement ganglionnaire (31).

Pour les patientes d'emblée ménopausées :

- Les anti-aromatases pendant 5 ans sont le standard thérapeutique. Il n'y a pas de données actuelles suggérant la supériorité de l'une des molécules (Anastrozole, Exemestane, Letrozole) sur les autres aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance (27).
- Un schéma séquentiel Anti-aromatase suivi par le Tamoxifène ou le contraire est une option
- Le tamoxifène pourrait être proposé dans les cancers à faible risque de rechute ou en cas d'intolérance aux anti-aromatases
- Une prolongation de l'hormonothérapie au delà de 5 ans pourra être discutée pour des patientes de mauvais pronostic, notamment celles avec une atteinte ganglionnaire.



CANCERS DU SEIN

Les anti-PARP

- L'étude Olympica a montré une amélioration significative de la survie sans maladie invasive HR=0,58 ; IC 99,5 % [0,41 - 0,82], et de la survie globale HR=0,68 ; IC98,5% [0,47 - 0,97] du traitement adjuvant Olaparib par rapport au placebo chez les patients suivis pour un cancer du sein Her2- de haut risque de rechute avec présence d'une mutation BRCA 1 ou 2.
- Le haut risque est définie dans la population RH+/Her2- dans l'étude par :
 - Une atteinte axillaire >ou =4 ganglions.
 - Absence de pCR en cas de traitement adjuvant en se basant sur le CPS+EG score
- Cette nouvelle molécule a rejoint l'arsenal thérapeutique en adjuvant dans les cancers BRCA muté de stade II ou III et ayant reçu une chimiothérapie (33).

Les inhibiteurs de CDK4/6

- L'association de l'Abemaciclib pendant 2 ans à une hormonothérapie a démontré une réduction significative de l'IDFS en situation adjuvante dans le cancer du sein RH (+) et Her 2 (-) à haut risque de récurrence. Les données de survie globales sont encore immatures
- Le haut risque est défini par:
- Une atteinte axillaire >ou =4 ganglions.
 - Une atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires atteints avec au moins un des critères suivants (grade 3, taille tumorale >ou = 5 cm, Ki67 >ou = 20%).
 - L'addition du Ribociclib à l'hormonothérapie pendant 3 ans entraîne une amélioration significative de la survie sans maladie infiltrante (p = 0,0014), avec un bénéfice absolu de 3,3 % à 3 ans (90,4 % versus 87,1 %) Les données de survie globale ne sont pas matures.

La population incluse dans l'étude comprenait :

- Les stades III
- Les stades II avec atteinte ganglionnaire.



CANCERS DU SEIN

- Les stade IIA sans extension ganglionnaire = T2 N0, deux facteurs de risque supplémentaires étaient nécessaires : un grade ≥ 2 et un Ki67 $\geq 20\%$ ou une signature génomique de mauvais pronostic.
- Seul l'Abemaciclib a l'approbation de la FDA

Les bisphosphonates

Après plusieurs essais avec des résultats contradictoires. Une méta-analyse a montré une réduction significative du risque de rechute chez les patientes ménopausées recevant les bisphosphonates en adjuvant (32). A partir de là une injection semestrielle de l'acide zolédronique entre 2 à 5 ans est une option chez les patients à haut risque indépendamment du statut ménopausique ou celui des récepteurs hormonaux.

Les bisphosphonates peuvent être démarrés au début de la chimiothérapie. (34)

Les protocoles de référence en adjuvant :

a. Chimiothérapie

3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1) suivis de 3 cycles de Docetaxel 100mg/m² J1, tous les 21 jours.

4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) + 12 Paclitaxel hebdomadaire (80mg/m²) sans pause.

Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires (cancer de haut risque).

Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 4 Paclitaxel 175 mg/m² GCSF toutes les 2 semaines (cancer de haut risque).



CANCERS DU SEIN

4-6 TC (Docetaxel 75 mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²) : femme âgée, N0,..

b. Hormonothérapie :

Tamoxifène.

Anti-aromatases: Letrozole, Anastrozole ou Exemestane.

Analogue de la LH-RH + Tamoxifène

Analogue de la LH-RH + anti-aromatase

c. Thérapies ciblées

Olaparib : 300 mg deux fois par jour pendant 12 mois en association avec l'hormonothérapie

Abemaciclib : 150 mg deux fois par jour pendant deux ans en association avec l'hormonothérapie

Acide zolédronique : 4 mg chaque 6 mois

II. LES STADES MÉTASTATIQUES

Le cancer du sein demeure une maladie incurable avec une SM de 4 ans. Sa prise en charge va reposer sur les traitements médicaux, en dehors de la maladie oligo-métastatique qui pourrait nécessiter un traitement multi modal (35).

Les moyens thérapeutiques dans la maladie métastatique sont : la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée, l'immunothérapie et les soins de support.

Les bisphosphonates sont indiqués dans tous les cancers du sein métastatiques au niveau osseux, quelque soit le type moléculaire. On peut utiliser soit l'acide zolédronique de façon mensuelle ou trimestrielle ou le Denosumab (33).

En situation métastatique, la prise en charge des patientes dépend en premier du profil moléculaire de la tumeur. On distingue trois grandes classes :



CANCERS DU SEIN

1. Les tumeurs triple négatif dont la prise en charge se fera essentiellement par chimiothérapie +/- Immunothérapie, Bevacizumab ou sels de platine. Les inhibiteurs de PARP et les anti-corps drogue conjugué sont de nouvelles options.
2. Les tumeurs Her2 positives dont le traitement majeur repose sur l'association des thérapies ciblant l'her2 avec la chimiothérapie.
3. Les tumeurs RH positives et Her2 négatives qui regroupent un ensemble hétérogène de cancers avec des profils évolutifs différents. La recherche des différentes mutations doit se faire dès le diagnostic de la maladie

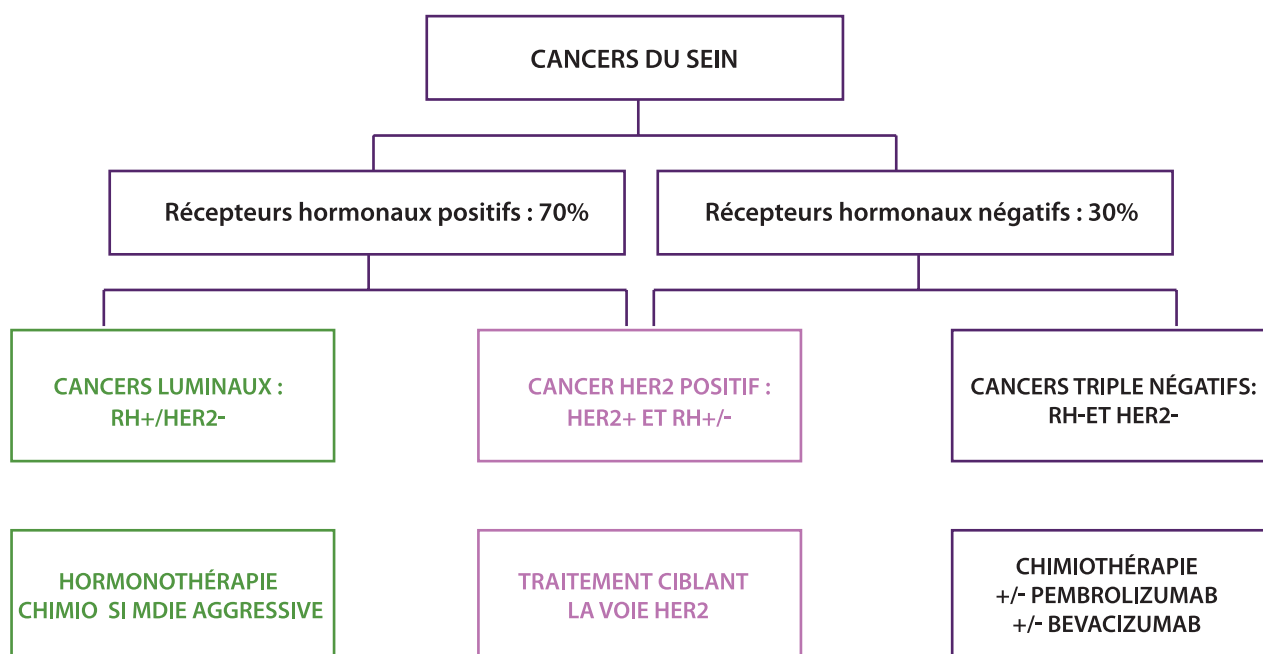
Les facteurs pronostiques et prédictifs sont

- Age, OMS, co-morbidités, vécu et préférence du patient
 - Crise viscérale
 - Expositions aux thérapeutiques antérieures (en adjuvant ou néo-adjuvant).
 - Le statut mutationnel : BRCA, pi3K, ESR1
4. L'identification d'un nouveau sous groupe « les Her2 low ». Il regroupe des cancers du sein initialement classés RH+/Her2- ou triple négatif. Il est défini par un her2 : une croix ou 2 croix sans amplification du gène quelque soit le statut de récepteurs hormonaux. Pour cette famille de nouvelles option thérapeutiques sont apparu



CANCERS DU SEIN

LES SITUATIONS CLINIQUES DANS LES STADES AVANCÉS





CANCERS DU SEIN

II.A. Les cancers HER2 positif :

En première ligne, l'adjonction du Trastuzumab aux taxanes a révolutionné le pronostic des patientes surexprimant l'Her2, avec des survies médianes atteignant 25 à 27 mois (62, 63). L'association Trastuzumab et anthracyclines étant contre-indiquée en raison d'une toxicité cardiaque majeure. L'association avec les taxanes a été pendant longtemps la combinaison optimale en première ligne de traitement. L'étude de Slamon avait démontré la supériorité de l'association en termes de réponse objective (61 % vs 36 %), survie sans progression (10,6 mois vs 6,1 mois) et survie globale (27,7 mois vs 18,3 mois), par rapport au Docétaxel seul [62]. Chez les patientes pré-traitées par taxanes, l'association Trastuzumab et Vinorelbine semble tout aussi efficace avec des taux de réponses objectives atteignant 50% (64).

L'association Pertuzumab + Trastuzumab + Docétaxel est arrivée par la suite et est devenue le nouveau schéma de référence en première ligne. Dans l'étude CLEOPATRA, l'association Pertuzumab + Trastuzumab + Docétaxel était supérieure en termes de réponse objective et de survie par rapport au seul blocage de l'HER2neu par Trastuzumab + Docétaxel (65). L'actualisation des données en 2020 a confirmé la supériorité du double blocage, la survie globale était de 57.1 mois pour le bras associant Pertuzumab + Trastuzumab + Docétaxel versus 40.8 mois pour le bras Trastuzumab + Docétaxel avec une différence nette de 16.3 mois et un HR de 0.69 (95% CI 0.58-0.82).

Concernant la 2ème ligne de traitement, initialement, après échec du Trastuzumab, le Lapatinib associé à la Capécitabine avait démontré une supériorité en SSP par rapport au Lapatinib seul (66).

Ensuite, le TDM-1 (Trastuzumab emtansine, chimiothérapie associée à une thérapie ciblée) dans l'étude de phase III Emilia qui avait randomisée 991 patientes en 2ème ligne après échec du Trastuzumab, avait montré une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale (29.9 vs 25.9 mois) par rapport à l'association Lapatinib + Capécitabine (67).

Actuellement, le Trastuzumab-Deruxtecan (anticorps drogue-conjugué) est considéré comme nouveau traitement standard en deuxième ligne. Ceci est basé sur l'étude DESTINY-Breast03 dans laquelle il a montré un bénéfice en matière de SSP (HR 0,28) et en survie globale (SG) en comparaison directe avec le T-DM1, l'ancien standard. Selon le consensus ABC6 (vote majoritaire : 89,1 %), si le T-DXd est indisponible ou contre-indiqué, le T-DM1 reste un traitement privilégié de deuxième intention pour HER2+ ABC (68).



CANCERS DU SEIN

Si le T-DXd n'a pas encore été utilisé, selon le consensus ABC 6, il peut également constituer une option thérapeutique au-delà de la deuxième ligne de traitement.

Dans une autre étude de phase III, chez des patientes plus lourdement traitées, Theresa, le TDM-1 avait montré sa supériorité par rapport aux choix de l'investigateur aussi bien en termes de survie sans progression que de survie globale (22·7 vs 15·8 mois $p=0·0007$) (69).

Le double blocage avec Tucatinib et Trastuzumab plus Capécitabine avait montré un léger bénéfice en SSP médiane de 2 mois et en SG médiane de 4 mois par rapport au Trastuzumab plus Capécitabine chez des patientes préalablement traitées par Trastuzumab, Pertuzumab et T-DM1, y compris les patientes présentant des métastases cérébrales, au détriment d'une toxicité plus élevée (diarrhée). Cette association qui a eu l'approbation de la FDA peut être considérée comme une option thérapeutique en troisième ligne (70). En cas de présence de métastases cérébrale, l'association Tucatinib-Trastuzumab-Capécitabine est une option en 2ème ligne

L'association Neratinib plus Capécitabine a été comparée à Lapatinib plus Capécitabine en troisième ligne ou au-delà montrant un bénéfice marginal en PFS sans différence significative en SG (71). Il n'y avait pas de bras comparateur avec Trastuzumab plus Capécitabine qui avait précédemment démontré dans une étude phase II une SG supérieure à celle du Lapatinib plus Capécitabine. Par conséquent, l'association Neratinib Capécitabine n'est pas recommandée en pratique clinique (ABC6). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour établir le rôle potentiel de cette combinaison.

Le Margetuximab plus chimiothérapie n'a montré qu'un faible bénéfice en SSP de 1 mois par rapport au Trastuzumab plus chimiothérapie chez les patientes prétraitées par Pertuzumab et T-DM1 et ne peut donc être recommandé en pratique clinique (72).



CANCERS DU SEIN

Les protocoles dans les cancers Her2+ positif :

En 1ère ligne

Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Docétaxel 75 à C1 puis 100 mg/m² (J1=J21)

Pertuzumab 840 mg puis 420mg+Trastuzumab sous cutané (600mg)+Docétaxel 75 à C1 puis 100 mg/m² (J1=J21)

Pertuzumab +Trastuzumab sous cutané (1200/600mg à C1 puis 600/600 à C2) +Docétaxel 75 à C1 puis 100 mg/m² (J1=J21)

Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab 8mg/kg puis 6mg/kg + Paclitaxel 80mg/m² J1, J 8, J15 (J1=J21)

Pertuzumab 840 mg puis 420 mg + Trastuzumab sous cutané 600 mg + Paclitaxel 80mg/m² J1, J 8, J15 (tous les 21 jours)

Pertuzumab +Trastuzumab sous cutané (1200/600mg à C1 puis 600/600 à C2) + Paclitaxel 80mg/m² J1, J 8, J15 (tous les 21 jours)

Trastuzumab deruxtecan 5.4mg/kg à J1 (J1=J21) ou si non disponible TDM-1 3.6 mg/Kg à J1 (J1=J21) pour les rechutes inférieures à 6 mois.

Au-delà de la première ligne métastatique :

Trastuzumab deruxtecan : 5.4mg/kg à J1 (J1=J21)

TDM-1 : 3.6 mg/kg à J1 (J1=J21)

Lapatinib + Capécitabine

Trastuzumab + chimiothérapie

Trastuzumab + Lapatinib

Pour les patientes Her2+RH+, peu agressive, on peut discuter en RCP une association de thérapie ciblant Her2 + hormonothérapie.



CANCERS DU SEIN

Durée du traitement :

- Les thérapies ciblant l'Her2 doivent être poursuivies jusqu'à progression ou toxicité intolérable.
- Les taxanes sont donnés entre 4 à 8 cycles en fonction de la tolérance. Une maintenance par hormonothérapie peut être proposée chez les patientes RH+/HER2+.

II.B. Les cancers du sein triple négatif

Les cancers du sein triple-négatifs (CSTN) métastatiques ont un pronostic très sombre avec une médiane de survie globale une médiane de survie globale de 15 à 18 mois. Les principaux critères à considérer pour le choix du traitement systémique sont : l'état de la patiente (âge, PS, terrain et comorbidités), l'agressivité de la maladie, l'intervalle libre entre la fin du traitement adjuvant et la rechute, les thérapeutiques antérieures (en adjuvant ou néo-adjuvant) et les marqueurs théranostiques (statut BRCA, PDL1). La prise en charge se fera essentiellement par chimiothérapie +/- Immunothérapie, Bevacizumab ou sels de platine. Les inhibiteurs de PARP représentent une nouvelle option chez les patientes avec une mutation du BRCA.

II.B.1. La chimiothérapie

Les données ne sont pas spécifiques aux triples négatifs

Les drogues les plus actives dans le cancer du sein sont représentées par : les anthracyclines, taxanes, Vinorelbine, Gemcitabine, Capécitabine, 5-fluorouracile, Cyclophosphamide, Méthotrexate, sels de platines, Doxorubicine liposomale, Ixabepilone, Eribuline (30).

Les associations sont : l'EC100 avec l'Epirubicine, ou l'AC60 (Cyclophosphamide + Adriamycine), AT (Taxanes + anthracyclines), Paclitaxel + Gemcitabine, Vinorelbine + Capecitabine,...

Plusieurs études + méta-analyses avaient montré un bénéfice en survie des associations par rapport aux monochimiothérapies mais avec une toxicité plus importante. La critique de ces études est l'absence de traitement croisé. Dans les études E1193 et SBCRG, autorisant un traitement croisé dans le bras monochimiothérapie en cas de progression, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative en termes de survie. D'autres études ont montré que les associations



CANCERS DU SEIN

séquentielles font aussi bien que les associations combinées avec un meilleur profil de tolérance (30-38). La plupart des guidelines (12, 39,40) recommandent un traitement par monochimiothérapie. Les combinaisons doivent être utilisées en cas de maladies rapidement progressives mettant en jeu le pronostic vital immédiat.

La chimiothérapie métronomique est une option raisonnable en cas de maladie ne nécessitant pas une réponse tumorale rapide.

II.B.2- les anti-angiogéniques

En première ligne métastatique, plusieurs essais ont démontré le bénéfice de l'adjonction du Bevacizumab (notamment en association aux taxanes) par rapport aux taxanes seuls, chez les patientes Her2 négatif (41-43). Dans la méta-analyse des trois essais randomisés de la première ligne métastatique (E2100, AVADO et RIBBON-1); la SSP est augmentée de 2,5 mois avec le Bevacizumab (HR=0,64 [0,57-0,71], p=0,0001), mais sans aucun bénéfice en SG (44). A partir de ces données le Bevacizumab est actuellement indiquée exclusivement en 1ère ligne métastatique en association avec le paclitaxel.

II.B.3. l' immunothérapie

L' Atezolizumab est la première immunothérapie à avoir obtenue l'approbation de la FDA dans le cancer du sein sur les données de l'étude IMpassion 131 (47). Dans cette étude de phase III, 902 patientes avec des cancers du sein triple négatifs en première ligne de traitement ont été randomisées entre Atezolizumab + Nabpaclitaxel versus Placebo + Nabpaclitaxel. La Survie sans progression était significative (7.2 versus 5.5 mois) mais sans bénéfice en survie globale. Dans la population avec une expression de PD-L1≥1%. Le bénéfice était plus important pour la SSP et pour la SG (25.0 versus 15.5 months;). Les études de l'Atzeolizumab avec le paclitaxel, la Capecitabine ou la Gemcitabine sont revenus négatifs.

A partir du mois d'Août 2021, le laboratoire a demandé le retrait de la FDA aux USA pour l'Atezo-lizumab dans les cancers du sein triple négatifs. Dans les recommandations de l'ESMO, c'est une option en association avec le Nabpaclitaxel.



CANCERS DU SEIN

Le Pembrolizumab est la 2ème immunothérapie à obtenir l'approbation de la FDA sur les données de l'étude Keynote-355 . Dans cette étude de phase III randomisée, l'ajout du Pembrolizumab (200 mg/ 3 semaines) à une chimiothérapie (Nab-paclitaxel, Paclitaxel, ou Gemcitabine plus Carboplatine) entraîne une amélioration significative de la PFS (9.7 mois vs 5.6 mois, p-value= 0.0185) et la survie globale (23,0 mois vs 16,1 mois, p=0.0093, HR = 0.73, IC 95% = 0.55 – 0.95) chez les patientes en première ligne métastatique avec un score PD-L1 (CPS ≥ 10) (48,49). Le Pembrolizumab a l'AMM au Maroc pour le traitement des cancers du sein triple négatif localement récurrents non résécables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.

L'immunothérapie n'est pas indiquée en monothérapie dans les lignes ultérieures à l'exception des patientes avec un statut MSI-H/MMR-D.

II.B.4- Les anti-PARP

Les inhibiteurs de PARP apportent un bénéfice significatif par rapport à une chimiothérapie standard, mais ce bénéfice est limité aux patientes porteuses d'une mutation germinale BRCA. Les études qui ont testé ces inhibiteurs de PARP avaient inclus les tumeurs HER2- indépendamment du statut des récepteurs hormonaux.

Dans l'étude OlympiAD, l'Olaparib augmentait de façon significative la survie sans progression par rapport à une chimiothérapie standard chez les patients her2- ,pré-traitées par anthracyclines ou taxanes en adjuvant ou en métastatique (7 versus 4.2 mois, p : 0.0009). Ce bénéfice était surtout observé dans les cancers triples négatifs (HR 0.43, 95% CI 0.29- 0.63). L'actualisation des données n'a pas retrouvé d'amélioration de la survie globale (45).

Une deuxième étude EMBRACA avec un autre inhibiteur de PARP, le Talazoparib, a inclus 430 patients présentant un cancer du sein métastatique HER2-négatif et une mutation constitutionnelle du gène BRCA1 ou BRCA2 et a comparé cette molécule à une chimiothérapie standard. Le Talazoparib entraîne également une amélioration de la survie sans progression chez la population mutée BRCA de 8.6 mois versus 5.6 mois (HR=0.54, 95%CI 0.41-0.71, p< 0.0001) sans différence en SG. Chez la population triple négative, on retrouve un HR plus important 0.60 (95% CI 0.41- 0.87) (46).



CANCERS DU SEIN

Sur ces données, ces deux molécules ont obtenu l'approbation de la FDA en 2018 chez les patientes her2 négatives métastatiques.

Elles peuvent être proposées de la première à la 3ème ligne. Les deux molécules ont l'AMM au Maroc.

A partir de ces données le testing BRCA n'est plus uniquement pronostique. Il devient également théranostique et devrait être proposé à toutes les patientes avec un cancer du sein triple négatif ou ayant des facteurs de prédisposition génétique.

II.B.5. Les anticorps conjugués

Le Sacituzumab govitecan, est un conjugué d'anticorps monoclonal ciblant la protéine Trop-2 et d'un inhibiteur de topoisomérase approuvé par la FDA en 2021 pour le traitement du cancer du sein métastatique triple négatif au delà de la 2ème ligne de traitement. L'efficacité et la tolérance de cette molécule ont été testées dans l'étude de phase III randomisée ASCENT (50). Dans cette étude 529 patientes, ayant reçu au moins deux lignes de traitement, ont été randomisées entre Sacituzumab govitecan, 10 mg/kg à J1,J8/21 jours ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur. L'objectif principal a été atteint avec une amélioration de la PFS de 1.7 vs 4.8 mois (HR 0.43; 95% CI: 0.35, 0.54; $p < 0.0001$) et de la survie globale (11.8 vs 6.9 mois HR 0.51; 95% CI: 0.41, 0.62; $p < 0.0001$). Cette molécule n'a pas l'AMM au Maroc.

Le Trastuzumab-Deruxtecan dans les cancers HER2 low :

L'efficacité et la tolérance du Trastuzumab deruxtecan a été comparé à un traitement au choix de l'investigateur dans les cancers du sein métastatiques exprimant faiblement HER2 (IHC 1+ ou 2+), dit HER2- « faible ». Avec une réduction d'environ 50 % du risque de progression de la maladie et de près de 40 % du risque de décès par rapport à la chimiothérapie standard, le Trastuzumab deruxtecan a obtenu la FDA en Août 2022 (14).



CANCERS DU SEIN

Les protocoles thérapeutiques dans les cancers triples négatifs métastatiques

Protocoles à base d'Immunothérapie :

- Pembrolizumab + chimiothérapie (CPS \geq 10, métastatique de novo, rechute \geq 6mois)
- Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 toutes les 3 semaines en association au Paclitaxel 90 mg/m² le Jour 1, 8 et 15 tous les 28 jours
- Pembrolizumab 200 mg le Jour 1 toutes les 3 semaines en association à la Gemcitabine 1 000 mg/m² et au Carboplatine AUC 2 le Jour 1 et 8 tous les 21 jours.

Protocoles à base d'anthracyclines :

AC 60 (Doxorubicine 60mg/m² + Cyclophosphamide 600 mg/m²)

EC 100 (Epirubicine 100mg/m² J1, Cyclophosphamide 500mg/m² J1), tous les 21 jours.

Protocoles à base de taxanes :

Docetaxel 75/100 mg/m² tous les 21 jours

Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m²

Bevacizumab (10mg/kg J1, J15) + Paclitaxel 80mg/m² J1, J8, J15, tous les 28 jours.

Docetaxel (75 mg/m² tous les 21 jours à J1) + Capecitabine (950 mg/m² 2x/j (x14J)) tous les 21 jours

Paclitaxel (175 mg/m² à J1) + Gemcitabine (1250 g/m² à J1 et J8) tous les 21 jours

Protocoles à base de platine

- Carboplatine AUC5 tous les 21 jours

- Gemcitabine (1000 g/m² à J1 et J8) + Carboplatine AUC 2 à J1 et J8) tous les 21 jours

- Paclitaxel (175-200 mg/m² à J1) + Carboplatine AUC 6 à J1) tous les 21 jours

- Paclitaxel (100 mg/m² à J1, J8 et J15) + Carboplatine AUC 2 à J1, J8 et J15) tous les 28 jours

Autres monochimiothérapies

- Eribuline 1.23 mg/m² J1, J8 tous les 21 jours

- Vinorelbine hebdomadaire soit en IV 25 mg/m², ou par voie orale 60 mg/m²



CANCERS DU SEIN

- Capécitabine 1000 mg/m² 2x/j (x14jrs) tous les 21 jours
- Gemcitabine 1g/m² hebdomadaire
- Reprise de l'autre taxane non reçu.
- Doxorubicine liposomale 50 mg/ m² tous les 21 jours
- Cyclophosphamide 50 mg per os en continu

Autres polychimiothérapies

- Capecitabine 1g/m² 2x/j (x14j) + Vinorelbine 25mg/m² J1, J8 tous les 21 jours
- CMF : Cyclophosphamide 100 mg/m² per os 1-14 + Methotrexate 40 mg/ m² IV à J1 et J8 + 5 Ffluorouracil 600mg/m² IV à J1 et J8 tous les 28 jours
- Cyclophosphamide (50 mg/ jour per os) + Méthotrexate (2.5 mg x2/j per os deux fois par semaine)

Anti-PARP

Talazoparib (en cas de mutation germinale BRCA) : 1mg par jour per os tous les 28 jours

Olaparib : 300 mg deux fois par jour en continu

Durée de la chimiothérapie :

Jusqu' à progression ou toxicité intolérable, avec possibilité d'arrêt et reprise après obtention d'un bénéfice clinique optimal, la durée minimum recommandée est de 6 mois.

III. LES CANCERS DU SEIN AVANCÉS RH+/ HER2- :

Chez ces patientes, il est primordial de rechercher la notion de crise viscérale, qui va orienter la stratégie thérapeutique :

La crise viscérale est définie selon l'ABC comme un dysfonctionnement sévère d'un organe entraînant des signes et des symptômes, des anomalies biologiques ou une progression rapide de la maladie. La crise viscérale n'est pas synonyme de métastases viscérales mais une évolution rapide nécessitant un traitement rapidement efficace.



CANCERS DU SEIN

III.A. L'HORMONOTHÉRAPIE

Dans les cancers du sein métastatiques RH+/Her2-, la prise en charge a changé ces dernières années. L'hormonothérapie est devenue le traitement de référence de ces cancers en dehors de deux situations particulières à savoir la crise viscérale et la maladie oligométastatique.

Dans la méta-analyse de la Cochrane publiée en 2003 ainsi que les données de la database ESME, la chimiothérapie n'apporte pas un bénéfice supplémentaire par rapport à l'hormonothérapie et cela au prix d'une toxicité plus élevée (35). Ainsi, un traitement hormonal sera proposé aussi longtemps que la maladie demeure hormonosensible et cela que l'on soit en première, en deuxième qu'en troisième ligne de traitement.

Les anti-aromatases étaient la référence en première ligne. Une deuxième option thérapeutique chez les patientes naïves de traitement, est le Fulvestrant 500 mg, qui avait montré dans l'étude de phase III FALCON présentée à l'ESMO en 2016, une amélioration de la survie sans progression par rapport à une anti-aromatase (40). Cette amélioration de la SSP est retrouvée uniquement en l'absence de métastases viscérales.

L'association du Fulvestrant à une anti-aromatase est également une option dans certains guidelines (ASCO 2021).

Pour les patientes préménopausées, le traitement est similaire à celui des patientes ménopausées après castration. Cette castration pourrait se faire soit par analogue de la RH-LH, annexectomie bilatérale ou par irradiation

Ces hormonothérapies ne sont plus indiquées en monothérapie en première ligne depuis la publication des grandes études de phase III associant hormonothérapie et inhibiteurs de CDK4/6. Le recours à une hormonothérapie seule se fera en cas de contre-indication aux nouvelles thérapies ciblées, progression ou absence d'accès

III.B. Les inhibiteurs de CDK4/6

En première ligne métastatique, les thérapies ciblant le cycle cellulaire ont démontré leur efficacité et leur innocuité. Les trois inhibiteurs de CDK4/6 disponibles sont: le Palbociclib, le Ribociclib et l'Abemaciclib. L'association de ces inhibiteurs des CDK4/6 avec une anti-aromatase ou le Ful-



CANCERS DU SEIN

vestrant a entraîné un doublement de la survie sans progression de la maladie dans les quatre études princeps et une amélioration significative de la survie globale uniquement dans les études MONALEESA (Ribociclib).

Dans une étude spécifique aux patientes pré-ménopausée en première ligne de traitement Monaleesa 7. l'association Ribociclib + hormonothérapie est supérieure en survie sans progression et en survie globale par rapport à une hormonothérapie seule

Le profil de tolérance était acceptable pour les trois molécules (37-39). Les principales toxicités étaient : La neutropénie non fébrile, l'asthénie et l'alopécie pour les deux premières molécules et la diarrhée pour l'Abemaciclib. Au Maroc, les trois molécules ont l'AMM.

Au-delà de la première ligne, l'association des inhibiteurs de cyclines avec le Fulvestrant est fortement recommandée chez les patientes n'ayant pas reçu d'inhibiteurs de CDK4/6 en première ligne. Les données des trois grandes études de phase III, montrent un bénéfice significatif en survie sans progression (41,42). Un bénéfice en survie globale est également rapporté avec l'Abemaciclib et le Ribociclib.

Différentes études de phases II ont posé la question de la maintenance d'un inhibiteur de CDK4/6 après progression (même molécules ou switch). Les données sont contradictoires. Il n'est pas recommandé de le faire en dehors d'un essai thérapeutique.

III.C. Les inhibiteurs de PARP

Se référer aux chapitres triples négatifs

III.D. Les inhibiteurs de Pi3K

L'Alpelisib en association avec le Fulvestrant est une nouvelle option chez les patients ayant progressé sous hormonothérapie de 1ère ligne. Dans l'étude SOLAR-1, 341 patients avec une mutation PIK3CA ont été randomisés entre Alpelisib plus Fulvestrant ou placebo plus Fulvestrant. L'association a entraîné une amélioration significative de la PFS (11.0 mois v 5.7 mois, P , .001) sans béné-



CANCERS DU SEIN

ficé en SG. Les principales toxicités étaient : l'hyperglycémie, la diarrhée et les rash cutanés. Cette molécule n'a pas l'AMM au Maroc et est indiquée uniquement en cas de mutation PIKCA (43).

III.E. L'EVEROLIMUS

L'autre option thérapeutique après progression sous inhibiteurs de CDK4/6 est l'association Everolimus et Exemestane. L'étude de phase III, BOLERO avait montré une amélioration de la survie sans progression par l'addition de l'Everolimus à l'Exemestane. Il n'y a pas de différence en survie globale.

III.F. LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie est indiquée après épuisement des lignes d'hormonothérapie, de maladie réfractaire ou en cas de crise viscérale nécessitant une réponse rapide. Les protocoles de chimiothérapie sont les mêmes que ceux pour les cancers triple négatifs en dehors de la Carboplatine et de l'Eribuline.

L'association hormonothérapie et chimiothérapie n'est pas valide et ne doit pas être prescrite en dehors d'essais cliniques (ABC5)

LES PROTOCOLES DE RÉFÉRENCE :

La chimiothérapie :

Similaire au triple négatif sauf pour la Carboplatine et l'Eribuline.

Les autres traitements :

Femmes non ménopausées : Castration + Traitement similaire à la femme ménopausée

Femmes ménopausées :

- Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Letrozole (2.5 mg par jour en continu)
- Palbociclib (125 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1, J14, J28 puis tous les 28 jours)



CANCERS DU SEIN

- Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Letrozole (2.5 mg par jour en continu)
- Ribociclib (600 mg par jour pendant 21 jours puis repos 7 jours) + Fulvestrant (500 mg à J1,J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Abemaciclib (150 mg deux fois par jour en continu) + Letrozole (2.5 mg par jour en continu)
- Abemaciclib (150 mg deux fois par jour en continu) + Fulvestrant (500 mg à J1,J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Everolimus (10 mg par jour en continu) + Anti-aromatase ou Fulvestrant
- Fulvestrant (500 mg à J1,J14, J28 puis tous les 28 jours)
- Anti-aromatases: Letrozole (2.5 mg/j) , Anastrozole (1mg/j) ou Exemestane (25 mg/j).
- Tamoxifène (20 mg/j)
- Talazoparib (mutation germinale BRCA) : 1mg par jour per os tous les 28 jours
- Olaparib (mutation germinale BRCA) : 300 mg deux fois par jour en continu



CANCERS DU SEIN

Références :

- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164-172.
- Spring L, et al. Pathological complete response and impact in breast cancer: recurrence and survival : Patient –level analysis. *SABCS* 2018.
- Burstein, H. J., et al. «Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021.» *Annals of oncology* 32.10 (2021): 1216-1235.
- Korde, Larissa A., et al. «Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline.» *Journal of Clinical Oncology* 39.13 (2021): 1485.
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2014.
- Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol*. 2019;30(suppl 5):V853-V854
- Poggio F, Bruzzone F, Ceppi M, et al. Platinum- based neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 7, July 2018, Pages 1497–1508
- Norikazu Masuda, Soo-Jung Lee, Shoichiro Ohtani, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147-2159
- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-Year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 791–800.
- Schneeweiss A1, Chia S, Hickish T, Harvey V, Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase



CANCERS DU SEIN

II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278-84.

- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628
- Instituts Gustave Roussy et Curie. *Cancers et pathologies du sein : Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2018 – 2020*
- Henderson CI, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003, 21: 976-983.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005, 352: 2302-2313.
- Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Effect of docetaxel-based adjuvant chemotherapy on disease-free survival in patients with high-risk node-negative breast cancer: Results from the GEICAM 9805 trial. Abstract n° 153, ASCO 2008.
- Jones SE, Savin MA, Holmes FA. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 1;24(34):5381-7
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative

Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomized trials The Lancet, VOLUME 393, ISSUE 10179, P1440-1452.

- Romond E, Suman VJ, Jeong J-H, Slamon DJ, Geyer, Jr. CE, Martino S, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Final Planned Joint Analysis of Overall Survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *S5-5 SABCS Dec 2012.*
- Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and Trastuzumab, with docetaxel, carboplatin and Trastuzumab, in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat (Abst.1).*
- Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC[®]T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC[®]TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *SABCS 2015.*
- Tolaney SM, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer *N Engl J Med* 2015; 372:134-141 January 8, 2015



CANCERS DU SEIN

- von Minckwitz G, Procter MJ, De Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377:122-131.
- <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm590005.htm>
- <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/summaries-opinion/Perjeta>
- Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET). *Lancet Oncol* 17:367-377, 2016.
- Parton M and Smith I.E. Controversies in the Management of Patients With Breast Cancer: Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 745-752.
- Harold J. Burstein, Sarah Temin, Holly Anderson, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* Jul 20, 2014;2255-2269 T
- hewes B, Meiser B, Duric VM, et al: What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncol* 6:581-588, 2005.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogenreceptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805-816, 2013
- Gray RG, Rea D, Handley K, et al: ATTom : Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5)
- Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1948–1955.
- Tutt A, Garber JE, Kaufman B, et al: OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo) adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA1. Presented June 6, 2021.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1353–1361; Erratum *Lancet* 2016; 387(10013):
- 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer . F. Cardoso, E. Senkus, A. Costa et al. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 8, 1 August 2018, Pages 1634–1657
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghera D. Chemotherapy



CANCERS DU SEIN

alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;

- Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925
- Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738.
- Goetz MP, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32):3638.
- Robertson JF, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997.
- Dickler MN, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23 (17):5218.
- Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2- negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17 (4):425.
- Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2- negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32:208-217, 2021
- Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast.* 2013 Jun.
- Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer: An Overview. *Curr Breast Cancer Rep.* 2013 Mar 1;5(1):42-50.
- Alba E et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2587-93
- Sledge GW et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92
- Ghera D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 293-301



CANCERS DU SEIN

- O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2812-23
- Albain KS, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* *J Clin Oncol.* 2004.
- Chan S, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracyclinepretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study. *ASCO Annual Meeting Proceedings.* *J Clin Oncol.* 2005; 23:S 581
- Tubiana-Mathieu N, Bougnoux P, Becquart D, Chan A, Conte PF, Majois F, et al. All-oral combination of oral vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: an International Phase II Trial. *Br J Cancer.* 2009 Jul 21;101(2):232-7. Epub 2009 Jul 7.
- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
- Miles DW, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, et al. Final Overall Survival (OS) Results from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III AVADO Study of Bevacizumab (BV) Plus Docetaxel (D) Compared with Placebo (PL) Plus D for the First-Line Treatment of Locally Recurrent (LR) or Metastatic Breast Cancer (mBC). *SABCS 2009.*
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr.
- Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA-mutation. Presented at: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2017; San Antonio, TX. Abstract GS6-07
- Schmid P1, Adams S1, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2108-2121
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab p chemotherapy versus placebo p chemotherapy for previously



CANCERS DU SEIN

untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):1000.

- Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al: ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in patients with previously treated metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA17. Presented September 19, 2020.*
- Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344: 783-92.
- Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4265-74.
- Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer.* 2007 Sep 1; 110(5): 965-72.
- Swain S, Kim S, Cortes J, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer *N Engl J Med* 2015; 372:724-734
- Geyer GE, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006. 355; 26 : 2733-2743.
- Diéras V1, Miles D2, Verma S3, Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2- positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
- Krop IE1, Kim SB2, Martin AG3, Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):743-754. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
- Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2 metastatic breast cancer previously treated with 2 HER2-directed regimens: findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15 suppl):1002.
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621.



CANCERS DU SEIN

- *Rugo HS, Im SA, Wright GLS, et al. SOPHIA primary analysis: a phase 3 (P3) study of margetuximab (M) plus chemotherapy (C) versus trastuzumab (T) plus C in patients (pts) with HER2-positive metastatic (met) breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies (Tx). J Clin Oncol. 2019;37(15 suppl):1000.*
- *Gray, Richard, et al. «Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials.» The lancet 393.10179 (2019): 1440-1452.*
- *Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). Ann Oncol. 2019;30(suppl 5):V853-V854*
- *Schmid, P., et al. «LBA18 Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study.» Annals of Oncology 34 (2023): S1257.*
- *Geyer C. E. et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial Ann Oncol . 2022 Apr;33(4):384-394*
- *Poggio, F., et al. «Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate.» Annals of Oncology 33.3 (2022): 347-349.*
- *Balic, Marija, et al. «St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer—A Brief Summary of the Consensus Discussion.» Breast Care 18.3 (2023): 213-222.*
- *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast.*
- *Norikazu Masuda, Soo-Jung Lee, Shoichiro Ohtani, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemo- therapy. N Engl J Med 2017; 376:2147-2159*
- *Burstein, H. J., et al. «Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021.» Annals of Oncology 32.10 (2021): 1216-1235.*
- *Tutt A, Garber JE, Kaufman B, et al: OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA1. Presented June 6, 2021.*
- *Henderson CI, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen*



CANCERS DU SEIN

for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003, 21: 976-983.

- van Mackelenbergh, Marion T., et al. «Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy—A meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients.» *European Journal of Cancer* 166 (2022): 185-201.
- Wang, X. I., et al. «Phase III trial of metronomic capecitabine maintenance after standard treatment in operable triple-negative breast cancer (SYSUCC-001).» (2020): 507-507
- Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast.* 2013 Jun.
- Andreopoulou E, Sparano JA. Chemotherapy in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer: An Overview. *Curr Breast Cancer Rep.* 2013 Mar 1;5(1):42-50.
- Alba E et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2587-93.
- Sledge GW et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588-92.
- Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 293-301.
- O'Shaughnessy J et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2812-23
- Albain KS, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* *J Clin Oncol.* 2004.
- Chan S, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracyclinepretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study. *ASCO Annual Meeting Proceedings.* *J Clin Oncol.* 2005; 23:S 581.
- Tubiana-Mathieu N, Bournoux P, Becquart D, Chan A, Conte PF, Majois F, et al. All-oral combination of oral vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: an International Phase II Trial. *Br J Cancer.* 2009 Jul 21;101(2):232-7. Epub 2009 Jul 7.
- Cardoso, F., et al. «5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast



CANCERS DU SEIN

- cancer (ABC 5).» *Annals of Oncology* 31.12 (2020): 1623-1649.
- GENNARI, A., ANDRÉ, F., BARRIOS, C. H., et al. *ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of oncology*, 2021, vol. 32, no 12, p. 1475-1495.
 - Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
 - Miles DW, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, et al. Final Overall Survival (OS) Results from the Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III AVADO Study of Bevacizumab (BV) Plus Docetaxel (D) Compared with Placebo (PL) Plus D for the First-Line Treatment of Locally Recurrent (LR) or Metastatic Breast Cancer (mBC). *SABCS 2009*.
 - ROBERT, Nicholas J., DIÉRAS, Véronique, GLASPY, John, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2011, vol. 29, no 10, p. 1252-1260.
 - Rossari, José R., et al. «Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence.» *Journal of oncology* 2012 (2012).
 - Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523.
 - Litton, Jennifer K., et al. «Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation.» *New England Journal of Medicine* 379.8 (2018): 753-763.
 - Schmid P1, Adams S1, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121.
 - Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab p chemotherapy versus placebo p chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):1000
 - Cortes, Javier, et al. «Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer.» *New England Journal of Medicine* 387.3 (2022): 217-226
 - Bardia, Aditya, et al. «Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer.» *New England Journal of Medicine* 384.16 (2021): 1529-1541.
 - Cortés J, Kim SB, Chung WP et al.; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1143-1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022



CANCERS GYNECOLOGIQUES

A. CANCERS EPITHELIAUX DE L'OVAIRE

1. Stades localisés (I-IIA):

Les méta-analyses suggèrent que la chimiothérapie adjuvante à base de platines, améliore la survie sans progression et la survie globale dans les stades précoces. En revanche, la chirurgie optimale permet d'identifier les patientes à faible risque, pouvant ne pas bénéficier de la chimiothérapie adjuvante [1].

La chimiothérapie adjuvante est un standard dans le carcinome à cellules claires ovariens de stade I. Elle peut être non-indiquée dans les stades IA grade 1 et stade IB grade 1 pour les types séreux, mucineux, endométriöide, et tumeurs de Brenner.

Les stades précoces de haut risque de tous types histologiques confondus ; y compris : stade IA et IB grade 2, IC, tous les stades I grade 3 et stades IIA doivent être traités par chimiothérapie adjuvante [1]

Le protocole recommandé : Paclitaxel + Carboplatine (tous les 21 jours):

- Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatine AUC 5 (3 à 6 cycles)

2. Stades avancés (IIB-IV) :

a - La chimiothérapie néo-adjuvante

Selon les recommandations internationales : la chirurgie optimale avec résidu macroscopique nul est le standard. Dans les stades III et IV non résécables d'emblée, 3 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante seront indiqués, suivis d'une chirurgie de cytoréduction d'intervalle, puis de chimiothérapie adjuvante [1]. C'est l'association paclitaxel et carboplatine qui est indiquée en situation néo-adjuvante.

Le bevacizumab a été testé en néoadjuvant dans l'essai ANTHALYA dans les cancers de l'ovaire stade IIIC/IV avec une amélioration du taux de réponse complète dans le bras bevacizumab et une tolérance acceptable [2].



CANCERS GYNECOLOGIQUES

b - Première ligne :

La méta-analyse de l'AOCTG (Advanced Ovarian Cancer Trialists Group : 45 essais) actualisée en 1998 avait mis en évidence un gain en survie globale (de 5% à 2 et à 5 ans) lorsqu'on utilise un sel de platine en 1ère ligne de chimiothérapie versus chimiothérapie sans platines [3].

Deux grandes études randomisées [4,5] avaient comparé Cisplatine + Paclitaxel versus Cisplatine + Cyclophosphamide, concluant à une amélioration significative en termes de réponse complète, de survie sans progression et de survie globale, du bras incluant le paclitaxel. Une méta-analyse avait démontré que le cisplatine et le carboplatine avaient une activité similaire dans les cancers de l'ovaire, à condition de les utiliser à des doses équivalentes. La carboplatine étant mieux tolérée [6].

Une étude japonaise JGOG de phase III a évalué le schéma standard toutes les 3 semaines contre carboplatine AUC5 associé au paclitaxel hebdomadaire dont les résultats sont en faveur d'un bénéfice en PFS et OS dans le bras du taxol hebdomadaire [7].

La chimiothérapie intra-péritonéale par cisplatine et paclitaxel est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, au cas par cas en fonction des comorbidités et l'état général, si résection complète ou optimale avec résidus inférieurs à 1 cm, par des équipes entraînées ; la CHIP n'a pas d'indication en dehors d'essais thérapeutiques [8].

Le bevacizumab a été évalué dans le cancer de l'ovaire. Deux études récentes ICON7 [9] et GOG 0218 [10] comparant chimiothérapie classique avec ou sans bevacizumab ont démontré une prolongation de la PFS en faveur de l'adjonction du bevacizumab dans le traitement du cancer de l'ovaire, ayant conduit à une obtention d'AMM européenne et marocaine pour le bevacizumab. L'actualisation de l'essai ICON7 n'a pas montré de bénéfice en survie globale dans la population générale. Par contre, un bénéfice en survie a été noté avec le bevacizumab chez les patientes de mauvais pronostic (stade III avec résection incomplète > 1 cm, stade IV) [11].



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose polymérase) sont des thérapies ciblées responsables d'une létalité synthétique des cellules cancéreuses. Ils ciblent de façon sélective les cellules tumorales BRCA mutées, chez qui la perte de recombinaison homologue induit une dépendance essentielle sur d'autres voies de réparation de l'ADN, telles que BER (PARP). Récemment, plusieurs études de phase III ont testé et validé les inhibiteurs de PARP comme traitement de maintenance chez les patientes présentant un carcinome ovarien stade III/IV FIGO qui ont complété leur chimiothérapie de première ligne [12-14].

En effet, en cas de cancer de l'ovaire avancé (stade III et IV), de type séreux ou endométrioidé, l'Olaparib en maintenance pendant au moins 2 ans, a montré un bénéfice en survie sans progression, de plus de 3 ans chez les patientes avec mutation de BRCA qui ont répondu après une chimiothérapie à base de platine de première ligne (essai SOLO1) [12]. Après les données positives sur la survie sans progression (PFS) à 5 ans de suivi, la survie globale médiane n'a pas été atteinte avec l'olaparib contre 75,2 mois avec le placebo (hazard ratio [HR] 0,55; IC95 % : 0,40-0,76 ; $p < 0,0004$). En tout, 67 % des patientes traitées avec l'olaparib étaient en vie à 7 ans versus 45 % des patientes du bras placebo. [15-16].

Deux autres essais de phase 3 positifs dans le cancer de l'ovaire avancé (stade III et IV) ont confirmé l'intérêt des inhibiteurs de PARP en maintenance dès la prise en charge initiale indépendamment des mutations BRCA. Il s'agit de l'essai PRIMA qui a montré que le niraparib en maintenance apportait un bénéfice en survie sans progression de 5 mois chez des patientes de pronostic défavorable (inopérables ou avec de la maladie résiduelle après chirurgie de cytoréduction) [13]. L'essai français PAOLA était le premier à évaluer l'association d'un inhibiteur PARP avec le bevacizumab en maintenance de première intention dans le cancer de l'ovaire avancé. Le bénéfice en survie sans progression était de plus de 6 mois chez les patientes avec un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique [14]. A 5ans : la survie globale médiane s'est améliorée avec l'olaparib plus le bevacizumab ; 66% versus 48% avec bevacizumab seul chez les patientes présentant une déficience de recombinaison homologue (HRD+), indépendamment du statut de mutation BRCA (HRD+ et mutation BRCA : HR 0,60 ; IC à 95 % : 0,39-0,93 ; HRD+ sans mutation BRCA : HR 0,71 ; IC 95 % 0,45-1,13). Aucun bénéfice en survie n'a été observé chez les patients dont le test de dépistage de l'HRD était négatif. La survie sans progression était de 46% dans le bras olaparib bevacizumab versus 19% avec le bevacizumab seul [17].



CANCERS GYNECOLOGIQUES

L'essai VELIA comprenait des patientes atteintes d'un carcinome séreux ovarien de haut grade de stade III ou IV non traité auparavant. Cet essai à trois bras a comparé la chimiothérapie standard seule, la chimiothérapie standard plus le veliparib et la chimiothérapie standard plus le veliparib suivis d'un traitement d'entretien par le véliparib (3). La survie sans progression était plus longue avec la chimiothérapie par le veliparib plus entretien avec du veliparib[18].

DANS NOTRE CONTEXTE, LE PROTOCOLE RECOMMANDÉ EST :

- 6 cycles de Paclitaxel + Carboplatine (tous les 21 jours):
Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatine AUC 5
- 6 cycles de Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine (tous les 21 jours)
puis 12 cycles de Bevacizumab dans les stades IIIB-IV réséqués ou
définitivement non opérables :
- Bevacizumab 7.5 mg/Kg + Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatine AUC 5

SI RÉPONSE À LA CHIMIOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE :

- Olaparib 300 mg 2 fois par jour si BRCA muté
 - *Niraparib 300 mg mg par jour
 - Olaparib 300 mg 2 fois par jour (durée maximale de 2 ans) si HRD +
Bevacizumab 7.5mg/kg (durée maximale de 15 mois) si le Bevacizumab
était inclus dans le protocole initial.
- *Molécule indiquée scientifiquement mais n'a pas l'AMM au Maroc.

3. Deuxième ligne :

Le carcinome ovarien en rechute, est classé en deux catégories, en fonction de l'intervalle libre de rechute après la fin de la chimiothérapie. On distingue les rechutes sensibles aux platines,



CANCERS GYNECOLOGIQUES

lorsqu'elles surviennent au-delà de six mois. Chez ce type de patientes, on peut réintroduire les sels de platines, tandis que la rechute résistante aux platines, survient avant les six mois [19,20].

Plusieurs drogues ont été testées chez les patientes en rechute résistante aux platines : doxorubicine-liposomale, topotecan, etoposide oral, gemcitabine, docetaxel, et vinorelbine.

En novembre 2014, la FDA a approuvé le bévacizumab dans le traitement des cancers épithéliaux de l'ovaire récidivants et résistants aux sels de platines, prétraités par au maximum deux lignes de chimiothérapie. Il a été testé en association au paclitaxel, la doxorubicine-liposomale pégylée et le topotecan. Le bevacizumab a été approuvé suite aux résultats de l'essai de phase III Aurelia, qui a colligé les patientes avec cancer ovarien résistant aux platines à recevoir soit une chimiothérapie seule, soit en association au bevacizumab à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Cet essai a démontré un bénéfice en survie sans progression avec une médiane de 3.4 mois versus 6.7 mois dans le bras bevacizumab avec chimiothérapie et en termes de réponse objective 11.8% versus 27.3%, respectivement ($P = .001$). Pas de bénéfice significatif en survie globale n'a été observé [21].

L'essai OCEAN, de phase III, a quant à lui testé chez les patientes avec cancer ovarien récidivant sensible aux platines, le bevacizumab en association à la gemcitabine plus carboplatine versus chimiothérapie plus placebo, pour six à dix cycles, puis le bevacizumab ou placebo ont été maintenus jusqu'à progression. Il y avait un bénéfice en survie sans progression de 12.4 mois versus 8.4 (Hazard ratio 0.48, $P < 0.0001$) et en réponse objective (78.5% versus 57.4%, $P \leq 0.0001$) [22].

Concernant les inhibiteurs de PARP dans cette situation, L'étude phase 3 SOLO 2 ; a comparé l'olaparib versus placebo chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec mutation germinale des gènes BRCA1/2. L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration cliniquement significative de la SSP évaluée par l'investigateur avec l'olaparib par rapport au placebo, avec un HR de 0,30 (IC à 95% 0,22-0,41 ; $p < 0,0001$; médiane 19,1 mois olaparib vs 5,5 mois placebo). Au moment de l'analyse finale de la SG (61% de maturité), le HR était de 0,74 (IC à 95% 0,54-1,00 ; $p = 0,0537$; suivi médian de 51,7 mois pour olaparib vs 38,8 mois pour le placebo) qui n'a pas atteint la significativité statistique. [23]. Dans le même contexte, un autre essai phase II randomisé a démontré un bénéfice en SSP et SG en faveur de l'olaparib et ce quel que soit le statut BRCA [24]. Par ailleurs, le niraparib et le rucaparib ont démontré un bénéfice en PFS chez les patientes sensibles au platine en maintenance indépendamment du statut mutationnel BRCA [25-26].



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Concernant l'immunothérapie dans le cancer de l'ovaire en rechute sensible, l'étude de phase III internationale ATALANTE, conduite par le groupe GINECO : une étude d'immunothérapie associée à la fois au bevacizumab et à la chimiothérapie à base de carboplatine plus la doxorubicine-liposomale pégylée (PLD), voire la gemcitabine ou le paclitaxel, chez des patientes en rechute sensible. L'étude est négative : En ITT, le bénéfice d'ajouter l'atezolizumab à la chimiothérapie et au bevacizumab reste modeste (HR = 0,83 ; 0,69-0,99 ; p = 0,041, pour un alpha attendu à 0,025, médiane de PFS de 13,5 versus 11,3 mois). Aucun sous-groupe ne bénéficie plus particulièrement de l'atezolizumab, y compris les patientes dont la tumeur exprime PD-L1 avec ou sans lymphocytes intra-tumoraux CD8 associés. [27].

A L'ASCO 2023 ; le cancer de l'ovaire a connu l'arrivée de la chimiothérapie vectorisée. Les anticorps conjugués à des drogues (ADC), font partie d'une nouvelle classe de thérapie ciblée. Le Mirvetuximab soravtansine (MIRV) est un ADC qui cible le récepteur alpha au folate retrouvé sur plus de 75% des cellules tumorales de l'ovaire. Il a été évalué dans l'étude de phase III MIRASOL chez des patientes en rechute résistante aux platines. En comparaison à une chimiothérapie conventionnelle, ce nouveau traitement améliore la survie globale des femmes malades de 26 à 49%. « Le taux de réponse était également important : 20% de réponse partielle, Il y a même eu des réponses complètes [28].

LE PROTOCOLE RECOMMANDÉ EN RECHUTE :

- Sensibles aux platines : Paclitaxel 175 mg/m² + Carboplatine AUC 5 (tous les 21 jours) suivie de maintenance si réponse : Olaparib 300 mg 2 fois par jour ou Niraparib * 300 mg par jour ou Rucaparib * 600 mg 2 fois par jour
- Résistants aux platines : monothérapie (Paclitaxel hebdomadaire, Gemcitabine, Topotecan) et Bevacizumab 15mg/kg (tous les 21 jours).

*Molécule indiquée scientifiquement mais n'a pas l'AMM au Maroc



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Références :

1. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2021.
2. Z. Rouzier R, Gouy S, Selle F et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;70:133-142
3. Aabo K, Adams M, Adnitt P, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Br J Cancer* 1998;78:1479-87.
4. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
5. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
6. Alberts DS. Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer. *Semin Oncol*. 1995 Oct;22(5 Suppl 12):88-90.
7. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1331-8.
8. Ceresoli M, Frigerio L, Ansaloni L. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1363.
9. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al; ICON7 Investigators A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365(26):2484-96.
10. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
11. Amit M Oza, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 928-36
12. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
13. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly



CANCERS GYNECOLOGIQUES

- Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-2402. doi:10.1056/NEJMoa1910962*
14. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-2428. doi:10.1056/NEJMoa1911361
15. Ray-Coquard I, et al. Final overall survival (OS) results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). ESMO Congress 2022, LBA 29. Proffered Paper Session – Gynaecological cancers, 09.09.2022.
16. Paul DiSilvestro, Susana Banerjee, Nicoletta Colombo et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2023 Jan 20;41(3):609-617.
17. Gonzalez-Martin, C. Desauw, F. Heitz, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial *Eur J Cancer*, 174 (2022), pp. 221-231
18. R.L. Coleman, G.F. Fleming, M.F. Brady, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer *N Engl J Med*, 381 (25) (2019), pp. 2403-2415
19. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003 Jun 21. 361(9375):2099-106.
20. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 10. 24(29):4699-707.
21. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1. 32(13):1302-8.
22. Aghajanian C et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary



CANCERS GYNECOLOGIQUES

- peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2039-45
23. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, et al.
Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274-1284.
24. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al.
Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
25. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al.
Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):75-87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.
26. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al; ENGOT-OV16/NOVA Investigators.
Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-2164.
27. Kurtz JE et al. Phase III ATALANTE/ov29 trial: Atezolizumab (Atz) versus placebo with platinum-based chemotherapy (Cx) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with platinum-sensitive relapse (PSR) of epithelial ovarian cancer (OC). *Ann Oncol* 2022 ; 33 : LBA30
28. K.N.Moore. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Annals of oncology*, Volume 32, Issue 6, June 2021, Pages 757-765



CANCERS GYNECOLOGIQUES

B. CANCERS DU COL UTERIN

1. Dans la maladie localisée

La radio-chimiothérapie concomitante (RCC) est le standard thérapeutique des cancers du col utérin localement avancés. La RCC a été évaluée dans plus de 15 essais randomisés. Cinq essais randomisés avaient démontré la supériorité de la RCC versus Radiothérapie seule [1-5].

Ceci a été confirmé par la méta-analyse de Green, incluant 19 essais randomisés, comportant 4580 patientes, comparant la RCC versus radiothérapie seule, dont 12 avec cisplatine. Cette méta-analyse avait démontré un bénéfice significatif en survie sans récurrence (bénéfice absolu de 16 %), et en survie globale (bénéfice absolu de 12 %), en faveur de la RCC à base de cisplatine [6].

Le bénéfice de l'association chimio-radiothérapie concomitante est observé dans les différents stades de la maladie (IB2 à IVA).

Les schémas de traitement utilisés dans les différents essais étaient différents pour la radiothérapie et pour la chimiothérapie. Ces résultats ont été obtenus avec différentes molécules de chimiothérapie incluant le cisplatine, soit en monothérapie à la dose de 40 mg/m² hebdomadaire, soit associé à d'autres cytotoxiques comme le 5-fluoro-uracile. Dans l'un de ces essais, l'association cisplatine et 5-fluoro-uracile s'est révélée plus toxique que le cisplatine seul, à résultat carcinologique égal [7].

Les résultats de l'essai GCIG INTERLACE présenté lors d'un symposium présidentiel au congrès de l'ESMO 2023, vont à coup sûr conduire à des changements de pratiques, l'étude a inclus 500 patientes atteintes de de stade IB1/2 à IVA, principalement un carcinome épidermoïde du col de l'utérus, d'un âge médian de 46 ans.

Les patientes ont été randomisées pour recevoir soit une RCC standard (radiothérapie externe avec cisplatine et curiethérapie hebdomadaire), soit un traitement initial de six semaines par chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel suivi d'une RCC. Les résultats montrent un bénéfice en SSP et en survie globale (SG de 80 % à 5 ans) dans le bras avec une chimiothérapie d'induction avant la RCC, des événements indésirables de grade ≥ 3 ont été observés chez 59 % des patients recevant une chimiothérapie d'induction plus RCC et chez 48 % des patients recevant RCC seule. Le suivi médian était de 64 mois.



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Les résultats sont encourageants pour ce cancer agressif qui depuis plusieurs décennies, n'a pas réussi à montrer d'améliorations à long terme au-delà de celles obtenues avec la RCC seule.

Cependant, il est important de prendre en compte la population incluse et la grande proportion de patientes (58 %) qui présentaient une maladie N-. Une analyse plus approfondie, en termes de statut ganglionnaire, serait utile pour déterminer la pertinence de l'approche de chimiothérapie d'induction pour différents groupes à risque de rechute [8].

Une autre étude intéressante KEYNOTE-A18 présentée lors de ESMO 2023 testant l'immunothérapie à base de pembrolizumab en association avec la RCC dans le cancer du col localement avancé à haut risque, montrant des améliorations significatives de la survie sans progression, les données de survie globale sont immatures. Il s'agit de la première étude positive menée dans le cancer du col de l'utérus localement avancé depuis 1999, ce qui suggère que l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoints dans le cancer du col de l'utérus localement avancé est une piste très prometteuse[9].

2. Dans la maladie métastatique

Dans le cancer du col métastatique ou récidivant non opérable, le standard thérapeutique est une chimiothérapie à base de cisplatine. Une étude de phase III du GOG [10] a comparé 3 schémas différents du cisplatine : 50mg/m² ou 20mg/m² x5J ou 100mg/m² J1= J21. Il n'y avait pas de différence en termes de survie sans progression et survie globale. Les auteurs ont conclu que le cisplatine 50mg/m² toutes les trois semaines était le standard en monothérapie.

La seule étude ayant montré un bénéfice en termes de survie globale d'une polychimiothérapie versus cisplatine en monothérapie est celle ayant testé l'association topotecan plus cisplatine [11].

Une autre étude avait comparé 4 combinaisons à base de cisplatine avec paclitaxel, topotecan, gemcitabine et vinorelbine. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les quatre bras avec des profils de toxicité différents [12].



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Un essai de non infériorité a comparé un bras standard à base de paclitaxel et cisplatine (TP) versus un protocole expérimental par paclitaxel carboplatine (TC). L'objectif primaire de l'étude était la survie globale. Les résultats de cette étude confirment la non infériorité de TC par rapport à TP dans l'ensemble de la population étudiée. Par contre, dans le sous-groupe n'ayant jamais reçu un sel de platine (dans le cadre de la RCC), le TP s'est révélé supérieur à TC. Les auteurs ont conclu que TC pourrait être le traitement standard des patientes présentant un cancer du col utérin métastatique ou récidivant en dehors de celles naïves de tout traitement à base de platines [13].

Une autre étude de phase III récente a évalué la place du bevacizumab dans le cancer du col utérin avancé ou métastatique. Environ 450 patientes ont été randomisées à recevoir une chimiothérapie (paclitaxel et cisplatine ou paclitaxel et topotecan) avec ou sans bevacizumab. L'objectif primaire de l'étude était la survie globale. Il y avait un bénéfice significatif en faveur des bras de chimiothérapie en combinaison au bevacizumab en termes de survie globale avec un profil de toxicité acceptable [14].

Le nouveau standard dans la prise en charge du cancer du col utérin métastatique est l'immunothérapie. Dans un essai de phase III portant sur 617 patientes recevant une chimiothérapie de première ligne pour un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique (dont environ les deux tiers ont également reçu du bevacizumab), l'ajout du pembrolizumab montre une amélioration de la SSP médiane par rapport au placebo (10,4 contre 8,2 mois ; HR pour la progression de la maladie ou le décès 0,65, IC à 95 % 0,53-0,79) [15]. Les bénéfices étaient similaires entre la population globale et ceux avec un score positif combiné (CPS), PD-L1 ≥ 1 ainsi que ceux avec CPS ≥ 10 . Cependant, seul un petit nombre de patients avait un CPS < 1 (69 patients), et il y a moins de certitude quant à la présence et à l'ampleur des bénéfices dans ce groupe (HR 0,94, IC à 95 % 0,52-1,70).

Avec un suivi médian de 39 mois l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie a amélioré la survie globale médiane dans l'ensemble du groupe (26 contre 17 mois), avec un avantage chez ceux avec un score positif combiné (CPS) ≥ 1 du ligand de mort cellulaire programmé 1 (PD-L1) et parmi ceux avec CPS ≥ 10 . Cependant, aucun bénéfice n'a été observé chez les patients avec un CPS < 1 .

Sur la base de ces données, pour les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique avec PD-L1 CPS ≥ 1 , l'ajout de pembrolizumab à la chimiothérapie est recommandé par les différentes sociétés savantes.



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Plus récemment le Tisotumab vedotin qui est un anticorps conjugué dirigé contre le facteur tissulaire et médicament inhibiteur des microtubules a été testé dans une étude ouverte à un seul bras chez 101 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus métastatique ou récurrent précédemment traitées par chimiothérapie, Tisotumab (2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les trois semaines) a été associé à un taux de réponse de 24 %, dont 7 % avec des réponses complètes [16]. Sur la base de ces résultats, le Tisotumab vedotin a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le cancer du col de l'utérus récurrent ou métastatique qui a progressé sous chimiothérapie [17],

– Les événements indésirables liés au traitement les plus courants comprenaient l'alopécie (38 %), l'épistaxis (30 %), les nausées (27 %), la conjonctivite (26 %), la fatigue (26 %) et la sécheresse oculaire (23 %). Des événements indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement ont été signalés chez 28 % des patients et comprenaient la neutropénie (3 %), la fatigue (2 %), la kératite ulcéreuse (2 %) et les neuropathies périphériques (2 % chacune avec des troubles sensoriels, moteurs, sensorimoteurs, et neuropathie périphérique).

Le protocole recommandé dans le cancer du col métastatique ou récidivant est :

Paclitaxel 175mg/m² + Cisplatine 50mg/m² toutes les trois semaines x 6 cycles.

**Paclitaxel 175mg/m² + Carboplatine AUC5 toutes les trois semaines x 6 cycles.
(Pour les patients avec un état général limite et/ou avec fonction rénale altérée)**



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Références :

1. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137-43
2. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340: 1144-53.
3. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WCJ, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1339-48.
4. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 1606-13.
5. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 : 781-6.
6. Haie-Meder C, De Crevoisier R, Bruna A, Lhomme C, Pautier P, Morice P, Castaigne D, Bourhis J. Associations chimioradiothérapie chez les patientes atteintes d'un carcinome du col utérin. *Bull Cancer* 2005 ; 92 (12) : 1032-8
7. P Bonomi, JA Blessing, FB Stehman, PJ DiSaia, L Walton and FJ Major. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *JCO* August 1, 1985 vol. 3 no. 8 1079-1085
8. McCormack M, et al. A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer. The GCIG INTERLACE trial. *ESMO Congress 2023, LBA8*
9. Lorusso D, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: A randomized double-blind, phase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. *ESMO Congress 2023, LBA38PD-L1-positive tumors Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel*
10. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan



CANCERS GYNECOLOGIQUES

- in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4626-33*
11. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4649-55.
12. Kitagawa R, Kastumata N, Shibata T, et al. (2015) Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 33:2129–2135.
13. Krishnansu S. Tewari, Michael W. Sill, Harry J. Long, III, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:734-743
14. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study.
15. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Tewari KS, Salman P, Hoyos Usta E, Yañez E, Gümüş M, Olivera Hurtado de Mendoza M, Samouëlian V, Castonguay V, Arkhipov A, Toker S, Li K, Keefe SM, Monk BJ, KEYNOTE-826 Investigators SO *N Engl J Med.* 2021
16. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, González-Martín A, Randall L, Cibula D, Lund B, Woelber L, Pignata S, Forget F, Redondo A, Vindeløv SD, Chen M, Harris JR, Smith M, Nicacio LV, Teng MSL, Laenen A, Rangwala R, Manso L, Mirza M, Monk BJ, Vergote I, innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):609. Epub 2021 Apr 9.
17. Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1137-43.



CANCERS GYNECOLOGIQUES

C. CANCER DE L'ENDOMÈTRE :

Le cancer de l'endomètre est entrain de connaître une évolution majeure, avec l'avènement de la classification moléculaire [1-2], qui scinde cette entité en plusieurs sous-groupes, allant des moins agressives portant la mutation POLE, aux plus agressives, porteuses de la mutation p53 (en passant par les cancers de l'endomètre avec un statut MSI caractérisés par un pronostic intermédiaire et une potentielle réponse à l'immunothérapie).

1. Maladie localisée :

Le traitement chirurgical représente le traitement de choix dans le cancer de l'endomètre localisé. Un complément de traitement adjuvant à la chirurgie est discuté en fonction des facteurs de risques : stade de la maladie, type histologique, grade, emboles vasculaires et profile moléculaire.

La chimiothérapie sera indiquée en cas de cancer de l'endomètre de risque intermédiaire, de haut risque ou en cas de mutation p53 avec invasion myome trial [3]. Cette chimiothérapie peut être soit en concomitant ou en séquentiel à la radiothérapie.

2. Maladie Métastatique :

En première ligne ou en rechute après un traitement curatif :

Le traitement systémique est la pierre angulaire de la prise en charge dans cette situation. Néanmoins, la chirurgie est un moyen thérapeutique qui pourrait trouver sa place, chez les patientes pour lesquelles une résection complète est envisageable. L'étude GOG 209 [4], comparant une chimiothérapie à base de Paclitaxel-Doxorubicine-Cisplatine au Paclitaxel Carboplatine, a permis d'établir ce protocole comme standard thérapeutique, après la démonstration de sa non infériorité à la trithérapie avec un profil de tolérance largement meilleur.

L'étude NRG-GY 018[5] a testé chez les patientes ayant un cancer de l'endomètre (Hors carcinosarcome), de stade III-VI avec un statut MSI, l'ajout du Pembrolizumab au Paclitaxel-Carboplatine. Cette association a amélioré les résultats en termes de survie sans progression, plaçant ainsi l'immuno-chimiothérapie comme un standard chez ce sous-groupe de patientes. Les résultats de la survie globale de cette étude sont, jusqu'à présent, non matures.

L'étude RUBY [6], a comparé le Paclitaxel-Carboplatine au P-C + Dostarlimab, chez les patientes ayant un cancer de l'endomètre (Carcinosarcomes inclus). L'ajout du Dostarlimab a permis une amélioration de la survie sans progression, ainsi que de la survie globale.



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Les récents résultats présentés à l'ESMO 2023 confirment ce bénéfice chez la population générale de l'étude, avec un bénéfice plus marqué chez les patientes avec un statut MSI. Le sous-groupe des patientes avec un statut MSS n'est pas communiqué jusqu'à présent [7]. Cette immuno-chimiothérapie a montré un bénéfice dans le sous-groupe p53 muté également. Ces résultats consolident la place de la chimio-immunothérapie dans cette localisation.

Les cancers de l'endomètre avec une amplification HER2, représentent un sous-groupe qui a tiré bénéfice de l'utilisation du Trastuzumab au P-C dans une étude phase II [8], comparant le P-C au P-C-Trastuzumab et ceci chez les patientes ayant un cancer de l'endomètre type séreux.

L'hormonothérapie, quant à elle, trouve sa place chez les patientes ayant un cancer de l'endomètre métastatique avec plusieurs facteurs de bon pronostic : type endométrioïde, bas grade, expression des récepteurs hormonaux, évolution lente et une « faible » masse tumorale. Aucun traitement hormonal ni schéma thérapeutique n'a montré sa supériorité par rapport à un autre : Acétate de Megestérone, Tamoxifène ou Anti-Aromatase.

En cas de rechute :

Pour les rechutes avec un intervalle long, une reprise des traitements standards en première ligne est possible. En cas de rechute précoce, Une mono-chimiothérapie peut être proposée à base de Paclitaxel hebdomadaire ou Doxorubicine. Le Pembrolizumab peut trouver sa place, soit en monothérapie ou en association au Lenvatinib : en fonction du statut MSI et TMB.[3]-[9]

Schémas thérapeutiques :

Localisé :

Cisplatine : 40 mg/m²/semaine

Paclitaxel 175mg/m² –Carboplatine AUC5 (J1=J21)

Métastatique :

Acétate de megestrone : 160 mg/j

Tamoxifène 20mg/j

Letrozole 2,5mg/j

Paclitaxel 175mg/m² –Carboplatine AUC5 (J1=J21)

Paclitaxel 80mg/m² J1-J8-J15-J21 (J1=J28)

Doxorubicine 60mg/m² (J1=J21)

Pembrolizumab 200mg (J1=J21)



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Références :

1. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
2. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310 .
3. A. Oaknin et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2022 ;Volume 33, Issue 9. P 860-877.
4. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Late-breaking abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [abstract]. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
5. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2159-2170
6. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2145-2158.
7. Mirza MR et al. Dostarlimab + chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer: analysis of progression-free survival and overall survival outcomes by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress. October 20-24, 2023. Madrid, Spain. Abstract 740MO.
8. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et.al. Randomized phase II trial of carboplatin paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36:2044-2051.
9. NCCN Guidelines V 1.2024. EndometrialCarcinoma.



CANCERS GYNECOLOGIQUES

D. LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES PERSISTANTES

Les tumeurs trophoblastiques persistantes (TTP) sont classées en bas risque et haut risque selon un score pronostique établi par la FIGO. Le traitement des TTP de bas risque (score ≤ 6) est relativement consensuel sur le fait qu'il faut réaliser une monothérapie de première intention. Cinq schémas différents ont été étudiés : le méthotrexate seul, le méthotrexate associé à l'acide folinique, l'actinomycine D seule, le méthotrexate et l'actinomycine en traitement séquentiel, l'étoposide oral. La plupart de ces traitements montrent une efficacité supérieure à 70%. Aucune étude randomisée n'a comparé l'efficacité de ces différentes chimiothérapies. Un taux de réponses complètes allant jusqu'à 80% a été rapporté avec une monothérapie à base de méthotrexate hebdomadaire [1]. Pour les TTP de risque élevé (score de la FIGO ≥ 7), la nécessité d'une polychimiothérapie est reconnue par tous les auteurs. Plusieurs protocoles ont été proposés. Les protocoles MAC et CHAMOCA se sont révélés toxiques et moins efficaces que l'EMA-CO [2]. La plus grande série publiée évaluant l'EMA-CO avait montré un taux de réponses complètes de 78% avec un profil de tolérance correct [3]

LES PROTOCOLES RECOMMANDÉS

- **TTP de faible risque (score de la FIGO <7)**
Méthotrexate 40mg/m² hebdomadaire
- **TTP de haut risque**
EMA-CO : Cure EMA : J1 VP16 100mg/m², MTX 100mg/m²,
Actino 0,5mg DT / J2 VP16 100mg/m², Actino 0,5mg DT, acide folinique
15mg 2 fois/j. Cure CO : J8 Vincristine 1mg/m², cyclophosphamide 600mg/m² (J1-J14)



CANCERS GYNECOLOGIQUES

Références :

1. Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twiggs LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 1988 Nov;31(3):435-8
2. Kim JS, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, Jung JK. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT 25 years experiences of KRI-TRD. *Int J Gynecol Obst* 1998 ; 60 : S85-S96.
3. Newlands ES, Bower M, Holden L, Short D, Seckl MJ, Rustin GJS, Begent RHJ, Bagshawe KD. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1998; 43: 111-8.



CANCERS DIGESTIFS

A. CANCER COLO-RECTAL

1. Dans la maladie localisée

1.1. La chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie standard dans les cancers du côlon, stades III (optionnelle dans les stades II de mauvais pronostic), est 6 mois de FOLFOX4, depuis l'essai MOSAIC [1], qui avait démontré une supériorité significative en survie sans maladie de ce protocole versus LV5FU2. Après un suivi médian de 4 années, il y avait une réduction du risque de récurrence de 24% dans toute la population de l'essai et de 25% dans les stades III.

La supériorité d'un schéma associant le 5 fluorouracile (5-FU), acide folinique et oxaliplatine versus 5 fluorouracile et acide folinique seuls, avait été confirmée par l'essai américain NSABP C-07 [2].

Le FOLFOX4, est un protocole qui associe une perfusion continue de 5 fluorouracile sur 48h en plus de l'acide folinique et de l'oxaliplatine.

Le protocoleXELOX (association de la capécitabine et oxaliplatine) a également démontré sa supériorité sur une association de 5-FU bolus /acide folinique dans les cancers du côlon stade III, (Survie sans maladie à 3 ans : 71 % vs. 67 % (HR 0,80, p=0,0045), ce qui en fait un protocole standard en adjuvant [3].

La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les stades III et est une option, à discuter en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans les stades II avec facteurs de mauvais pronostic (T4, nombre de ganglions examinés < 12, Adénocarcinome peu différencié, embols veineux, lymphatiques ou engainements périnerveux, péritonite, occlusion, statut MSS) [4-6]. En effet les données de la littérature sont insuffisantes pour démontrer un bénéfice clair de la chimiothérapie adjuvante dans les tous les stades II, puisque la survie diffère en fonction des facteurs pronostiques et les études n'ont pas un niveau de preuve suffisant : absence d'études spécifiques, essentiellement des analyses de sous-groupes, études avec des protocoles anciens testant les fluoropyrimidines seuls [7-9].



CANCERS DIGESTIFS

L'indication de chimiothérapie adjuvante dans les adénocarcinomes du rectum n'est pas claire. La question de la chimiothérapie adjuvante après radio-chimiothérapie néo- adjuvante est controversée étant donné qu'il n'y a que peu d'études de bonne qualité : la plupart sont anciennes, le protocole de chimiothérapie est non optimal, la population hétérogène: stades II/III [7,10,11]. L'attitude est habituellement calquée sur le cancer du côlon.

La question de la durée (3 versus 6 mois) de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du côlon de stade III, en vue de réduire les effets secondaires, a été testée dans le cadre de l'étude IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) [12]. Il s'agit d'une étude regroupant 6 essais randomisés, intégrant 12 pays, ayant inclus 12 834 patients, dont l'objectif était de tester la non-infériorité de 3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ouXELOX). Les conclusions de cette étude sont que 3 mois deXELOX étaient non inférieurs à 6 mois pour les tumeurs de bas risque (T1-3, N1). 6 mois de FOLFOX étaient supérieurs à 3 mois de FOLFOX, pour les tumeurs de haut risque (T4 et/ou N2). Bien sûr la réduction de la durée de la chimiothérapie permettait de réduire significativement le taux de neuropathies. Toujours dans le cadre de l'étude IDEA, 3273 patients avaient un cancer du côlon de stade II avec au moins un facteur de mauvais pronostic (T4, peu différencié, nombre de ganglions examinés < à 12 ou 10 selon les pays, occlusion, perforation, embolies vasculaires ou engainements péri-nerveux), les 2/3 avaient reçu duXELOX. Les résultats étaient concordants avec ceux obtenus pour le stade III : à savoir une non-infériorité de 3 mois deXELOX avec 6 mois deXELOX et une supériorité de 6 mois de FOLFOX versus 3 mois de FOLFOX, avec un profil de tolérance en faveur de 3 mois de chimiothérapie [13-15].

Dans toutes les situations la décision de chimiothérapie adjuvante, en particulier dans les stades II et dans les adénocarcinomes du rectum, devrait être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

La recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) avant l'administration d'une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine est actuellement recommandée par la majorité des sociétés savantes. Le test recommandé en routine est celui du dosage de l'uracilémie [16].



CANCERS DIGESTIFS

- **Les protocoles recommandés en situation adjuvante sont : XELOX ou FOLFOX4 simplifiés (niveau de recommandation de grade A) :**
 - Capécitabine 1g/m² 2x/jour pendant 14jours + Oxaliplatine 130mg/m² (tous les 21 jours)
 - Le FOLFOX4 simplifié: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85mg/ m² (tous les 14 jours)
- **Pour les adénocarcinomes du colon de stade II (avec facteurs de mauvais pronostic) ou III de bas risque (T1-3, N1), le protocole recommandé est : 4 cycles de XELOX (3 mois) (niveau de recommandation de grade A), ou 6 mois de FOLFOX**
- **Pour les adénocarcinomes du colon de stade III de haut risque (T4 et/ou N2): 8 cycles de XELOX ou 12 cycles de FOLFOX4, soit 6 mois de chimiothérapie (niveau de recommandation de grade A)**
- **Un protocole à base de capécitabine seule ou LV5FU2 peut être recommandé chez les patients âgés (en fonction de l'évaluation oncogériatrique) et/ou avec des co- morbidités pour lesquels l'oxaliplatine ne peut être tolérée, la décision finale revient à la RCP (niveau de recommandation : grade B).**
 - Capécitabine 1250 mg/m² 2x/jour pendant 14jours
 - LV5FU2: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)

1.2. La chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du colon localisés

L'essai FOxTROT [17-18] avait évalué une chimiothérapie péri-opératoire (néo-adjuvante et adjuvante) versus une chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX dans les cancers du colon de stade III (cT3-4, cN0-2, cM0). La cohorte KRAS sauvage était randomisée pour recevoir ou non du panitumumab. Les résultats finaux de cette étude ont démontré une diminution significative du taux d'échec à 2 ans (16,9% versus 21,5% en faveur du bras périopératoire, HR=0,72, p=0,037), avec un taux de résection R1/R2 de 6%, versus 11% dans le bras adjuvant. Le taux de réponse histologique était de 62% dans le bras périopératoire (dont 4% de réponse histologique complète), qui était variable selon le statut MSI : 70% des tumeurs MSI n'avaient aucune réponse versus 27% pour les tumeurs MSS. Le thésaurus national de cancérologie digestive français recommande en



CANCERS DIGESTIFS

option la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du colon MSS stade III localement avancés (cT3 fort avec extension extra-murale > 5 mm au scanner ou cT4) [19].

L'immunothérapie néo-adjuvante a également été testée dans plusieurs études de phase II dans des cancers colorectaux MSI (ou dMMR) [20-22]. Plusieurs molécules ont été testées (dostarlimab, pembrolizumab, nivolumab+Ipilimumab, noripalimab+Toripalimab), ayant permis d'obtenir des taux de réponse histologique complète dans deux tiers des cas (60-88%). Des essais de phase III sont en cours. Le thésaurus national de cancérologie digestive français recommande en option l'immunothérapie néo-adjuvante dans les cancers colorectaux MSI de stade III nécessitant une chirurgie mutilante ou à risque opératoire élevé.

- **La chimiothérapie néo- adjuvante est une option dans les stades III localement avancés : XELOX ou FOLFOX4 simplifiés (niveau de recommandation de grade B)**

1.3. La chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du rectum

La CRT concomitante avait démontré sa supériorité par rapport à la radiothérapie préopératoire longue en augmentant le taux de réponse histologique et en diminuant de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans (8 % vs 16 %) [23-26].

Traitement néo-adjuvant Total

Le concept du « Total neoadjuvant treatment » (TNT) a été validé par deux essais de phase III randomisés [27-33], il consiste en l'administration d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation en plus de la radiothérapie.

Dans l'essai RAPIDO [27-30], les patients étaient randomisés entre un bras standard de radiochimiothérapie concomitante versus 6 cycles de XELOX ou 9 cycles de FOLFOX administrés 11 à 18 jours après une radiothérapie courte (5x5Gy), chez des patients présentant un Adénocarcinome du rectum localement avancé (≥ 1 des facteurs de haut risque vu en IRM: T4a /b, embols vasculaires, N2, atteinte du mésorectum). La chirurgie était réalisée 2-4 semaines plus tard. Un tiers des tumeurs étaient T4 avec 65% de N2, et plus de 60% avaient plusieurs facteurs de risque sus-cités. 59% des patients dans le bras standard ont eu une chimiothérapie adjuvante. L'objectif primaire a été atteint avec une réduction de 7% du taux d'échec lié au traitement à 3 ans (30,4% TNT vs 23,9% bras standard) (HR à 0.75 et $p=0.019$) de même que la survie sans métastases à 3 ans (26,8% TNT vs 20% bras standard) (HR 0.69 $p=0.005$). Par ailleurs il y a eu un doublement du taux de réponse pathologique complète dans le bras TNT (28,4% TNT vs 14,3% bras standard) ($p<0,001$). La tolérance globale était similaire entre les deux bras.



CANCERS DIGESTIFS

Alors que les résultats étaient statistiquement significatifs à 3 ans pour l'objectif principal, la probabilité d'échec du traitement liée à la maladie, les résultats ne sont plus significatifs avec 5 ans de recul. La survie sans métastases reste significativement améliorée (77 % versus 69,6 % ; $P = 0,01$) mais l'augmentation des récurrences locales dans le bras TNT est significative (10,2 % versus 6,1 % ; HR 1,61 [1,04 – 2,5] ; $p = 0,027$). La survie globale à 5 ans n'était pas impactée par le bras de traitement (81,7% pour le groupe TNT vs 80,2 % pour le groupe contrôle, HR=0,91 [0,70-1,19], $p=0,50$).

L'étude française de Phase III PRODIGE 23 [31-33] a testé chez 461 patients avec un cancer du rectum localement avancé (T3-4Nx, <15cm de la marge anale) le même concept de «TNT» avec une séquence différente : un bras standard de Radiochimiothérapie concomitante versus un bras expérimental comportant une Chimiothérapie d'induction avec 3 mois de Folfirinox (6cycles) suivie de Radiochimiothérapie concomitante puis chirurgie 7 semaines plus tard, suivie en adjuvant de 3 mois de FOLFOX (ou capécitabine). Les patients étaient âgés entre 18 ans et 75 ans, en bon état général (PS0 dans 77% -1) avec un adénocarcinome rectal évalué à l'IRM : cT3 dans 80% des cas, T4 dans 17%, cN+ dans 90% des cas. 92% des patients ont pu achever les 6 cycles de chimiothérapie dans le bras TNT avec des toxicités gérables habituelles de neutropénie et diarrhée. La réponse histologique complète était améliorée dans le bras TNT (27,85% vs 12,1%). Paradoxalement, la chimiothérapie adjuvante était mieux tolérée dans le bras TNT. La survie sans maladie à 3 ans était de 75,7% dans le bras TNT vs 68,5% dans le bras standard (HR 0.69, $p = 0.034$). Les résultats oncologiques à 5 ans sont en faveur du groupe TNT avec une amélioration de la survie sans rechute (73,1% vs 65,5 % ; $p=0,048$) et une amélioration de la survie sans métastase (77,6% vs 67,7% ; $p=0,011$). La survie globale est significativement supérieure dans le groupe TNT (86,9%vs 80,0% ; $p=0,033$).

Chimiothérapie néo-adjuvante

L'essai PROSPECT [34] a comparé une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX avec utilisation sélective d'une CRT à une CRT préopératoire avant TME pour des patients atteints de cancers du rectum de bon pronostic. Les critères d'éligibilité ont compris : tumeur entre 5 et 12 centimètres de la marge anale en rectoscopie, classée T2N1, T3N0 ou T3N1, marge circonférentielle ≥ 3 mm, éligible à une conservation sphinctérienne. Les patients ont été randomisés entre une CRT de 50,4 Gy sensibilisée par du 5-FU ou de la capécitabine puis chirurgie, et une stratégie expérimentale associant 6 cycles de mFOLFOX6 suivis d'une nouvelle évaluation. Si la régression tumorale dans un



CANCERS DIGESTIFS

axe était > 20%, la TME était réalisée d'emblée ; si la régression était < 20 %, une CRT préopératoire était administrée. Dans les deux bras, une chimiothérapie adjuvante avec 8 cures de Folfox était suggérée aux investigateurs. Les taux de survie sans récurrence à 5 ans (objectif principal) sont de 80,8% et 78,6% dans les bras expérimental et CRT d'emblée respectivement [HR 0,92 (0,74 ;1,14)].

Immunothérapie néo-adjuvante dans les tumeurs MSI

Une étude américaine de phase II a évalué l'efficacité d'un traitement exclusif par 6 mois de Dostarlimab, chez une cohorte prospective de patients tous atteints d'un adénocarcinome rectal stade II ou III dMMR en immunohistochimie. En cas de réponse clinique complète définie il a été proposé une surveillance et de ne pas passer à l'étape thérapeutique ultérieure (qui devait être une RCC suivie de chirurgie. Sur les 12 premiers patients ayant complété l'immunothérapie avec une médiane de 12 mois de suivi depuis l'inclusion, le taux de réponse clinique complète était de 100 % sans aucun patient irradié ou opéré. (Cercek, 2022). L'immunothérapie néo-adjuvante n'est pas encore accessible au Maroc [21].

Protocole de préservation d'organe

L'essai OPRA [35] a randomisé 324 patients avec des tumeurs rectales T3-4, N+, entre CRT précédée ou suivie de chimiothérapie par Folfox. Ce traitement néoadjuvant était suivi de TME ou surveillance en fonction de la réponse tumorale. L'objectif principal de cet essai, défini comme une survie sans maladie à 3 ans de 85 % en comparaison avec une cohorte historique, n'a pas été atteint. Par contre, la survie sans TME à 3 ans (objectif secondaire) était de 41 % (IC95% : 33-50) dans le groupe chimiothérapie d'induction contre 53 % (IC95% : 45-62) dans le groupe chimiothérapie de consolidation. Il n'y avait pas de différence de survie sans récurrence locale, survie sans métastase ou survie globale entre les 2 groupes. Enfin, il n'y avait pas de différence de survie sans récurrence entre les patients traités par TME d'emblée ou par TME en cas de récurrence.



CANCERS DIGESTIFS

- **Le protocole recommandé en concomitant à la radiothérapie dans un schéma de radiochimiothérapie concomitante classique est :**
 - Capécitabine 800mg/m² 2x/jour 5jours/7 pendant toute la durée de la radiothérapie (5 semaines)
- **Le traitement néo-adjuvant total est un standard dans les adénocarcinomes du bas et moyen rectum T1-T2N+ ou T3-4 Nx, pour des patients fit.**
 - Chimiothérapie d'induction 3 mois de FOLFIRINOX suivis d'un schéma de RCC classique
 - Une chimiothérapie périopératoire par FOLFOX peut être proposée uniquement pour les lésions du moyen rectum avec CRM > 3mm et moins de 4 ganglions significatifs dans le mésorectum, dans les situations suivantes : en cas de contre-indication à la radiothérapie, de femme en âge de procréer pour préserver la fertilité
 - pour les tumeurs < 4cm de grand axe du bas et moyen rectum (N0 ou si ≤ 3 ganglions de moins de 8 mm sont envahis), une stratégie de conservation d'organe peut être envisagée

2. Dans la maladie métastatique:

Plusieurs protocoles de chimiothérapies ont démontré leur efficacité en première ligne métastatique dans le cancer colo-rectal (FOLFOX 4, FOLFIRI, XELOX) [36-41].

Il a été démontré que l'adjonction du Bevacizumab au XELOX et FOLFIRI améliorait de manière significative la survie sans progression pour le XELOX et la survie globale pour le FOLFIRI [42-43]. Le Bevacizumab a également été testé en association à l'Oxaliplatine, en 2^{ème} ligne, chez des patients en progression sous une chimiothérapie de première ligne métastatique à base d'irinotécan sans Bevacizumab. Il avait démontré un bénéfice du bras FOLFOX (5FU perfusion continue+ Oxaliplatine) + Bevacizumab versus FOLFOX-placebo, avec une augmentation significative de la survie globale (SG) : 12,9 mois versus 10,8 mois [44].

L'étude TML, avait démontré la supériorité de la poursuite du Bevacizumab en association avec une deuxième ligne de chimiothérapie après échappement à une première ligne de chimiothérapie et bevacizumab versus chimiothérapie seule. La survie globale était significativement améliorée (11,2 mois versus 9,8 mois ; HR : 0,81, p=0,0062) [45].



CANCERS DIGESTIFS

Deux anticorps monoclonaux anti-EGFR sont actuellement validés dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS sauvage (non muté), qui correspond à environ 50% des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique. L'efficacité antitumorale du Cetuximab a d'abord été démontrée en troisième ligne métastatique. Le premier essai, dénommé BOND, avait été réalisé dans une population réfractaire à la chimiothérapie (oxaliplatine et irinotécan), et avait comparé la combinaison cetuximab et irinotécan avec le Cetuximab en monothérapie. Le bras combiné améliorait significativement le taux de RO ainsi que la SSP (4,1 contre 1,5 mois) ($p < 0,001$) [46]. L'essai EPIC avait évalué l'association FOLFIRI-Cetuximab versus irinotécan seul, en 2ème ligne après progression sous chimiothérapie à base d'oxaliplatine, démontrant un bénéfice en SSP pour le bras avec Cetuximab [47]. De même l'adjonction du Cetuximab au FOLFIRI en première ligne thérapeutique, chez les patients porteurs d'un statut RAS sauvage non muté, améliorait significativement la survie globale des patients dans l'essai CRYSTAL [48].

Le panitumumab, un anticorps monoclonal anti-EGFR entièrement humain, a également démontré son efficacité dans des essais de phase III randomisés en première ligne (en association au FOLFOX) [49], en deuxième ligne (en association au FOLFIRI) [50] et en troisième ligne en monothérapie [51]. Le panitumumab également n'étant efficace que chez les patients porteurs d'une tumeur avec un statut RAS sauvage.

Deux autres anti-angiogéniques, l'Aflibercept [52] et le Ramucirumab [53] ont également été testés en association à la chimiothérapie en 2ème ligne thérapeutique avec un bénéfice en survie globale par rapport à la chimiothérapie seule.

Deux grands essais thérapeutiques ont essayé de répondre à la question de la meilleure option thérapeutique en première ligne chez les patients RAS sauvage : Bevacizumab + Chimiothérapie ou anti-EGFR + chimiothérapie : l'essai allemand FIRE-3 [54] et l'essai du CALGB/SWOG 80405 [55]. Dans FIRE – 3, le bevacizumab + FOLFIRI a été comparé au cetuximab + FOLFIRI, l'objectif primaire était la réponse objective chez la population en intention de traiter. Cet objectif n'a pas été atteint, avec aucune différence en RO entre les deux bras mais il y avait un avantage significatif en SG en faveur du bras cetuximab+ FOLFIRI (objectif secondaire). Le deuxième essai avait comparé bevacizumab + chimiothérapie versus cetuximab + chimiothérapie ; il n'y avait aucune différence en survie globale entre les deux bras.



CANCERS DIGESTIFS

Dans cet essai, l'objectif primaire était la survie globale qui est beaucoup plus approprié que la RO dans cette situation clinique. Selon ces deux essais concernant la séquence thérapeutique : Chez les patients RAS sauvage (50% CCR), il n'est pas clair que l'ordre d'administration des thérapeutiques ciblées (bevacizumab versus anti-EGFR) compte. Les deux options thérapeutiques sont à utiliser de façon séquentielle. D'autres facteurs peuvent entrer en ligne de compte pour le choix entre les deux classes thérapeutiques anti-EGFR versus Bevacizumab en première ligne, notamment la localisation de la tumeur : colon gauche versus droit, et l'objectif de la chimiothérapie : palliative versus conversion en maladie résécable. En effet il a été démontré que la localisation de la tumeur était un facteur pronostique, le cancer du côlon droit étant de plus mauvais pronostic. Les données de plusieurs études et méta-analyses ont également suggéré, le caractère prédictif de la latéralité du cancer [56,57] : efficacité des anti-EGFR dans les cancers du côlon gauche et du bevacizumab dans les cancers du côlon droit. Cet élément peut être pris en compte pour le choix thérapeutique. Par ailleurs, en cas de statut RAS sauvage, les anti-EGFR peuvent être proposés en première ligne si la résécabilité est un objectif attendu car semblent apporter un meilleur taux de réponse, si l'objectif est palliatif ils seront recommandés en 1ère ou 3ème ligne. Des données d'études de phase II suggèrent une moindre efficacité en 2ème ligne [58,59].

Dans les cancers du colon droit, une analyse en sous-groupe de l'essai TRIBE comparant Bevacizumab + FOLFIRINOX vers FOLFIRI+ bevacizumab était en faveur du triplet dans cette localisation [60]. De même un autre essai de phase III dédié aux cancers du colon droit avait montré des résultats en faveur du triplet+Bevacizumab [61].

Les patients sont exposés aux traitements et à leurs toxicités de façon prolongée. En conséquence, les questions d'une maintenance thérapeutique avec allègement du traitement ou d'une pause thérapeutique complète ont été testées dans plusieurs essais thérapeutiques [62]. Pour les patients recevant un traitement d'induction par bevacizumab, plusieurs options ont été testées dans des essais de phase II et III:



CANCERS DIGESTIFS

bevacizumab seul, bevacizumab plus erlotinib, bevacizumab plus fluoropyrimidine (5FU or capécitabine). Un traitement de maintenance par bevacizumab (+ 5FU ou capécitabine) est l'option thérapeutique la plus validée; une pause thérapeutique complète est inférieure en survie sans progression et ne pourrait être proposée que dans des cas très sélectionnés. Les données à propos de la maintenance après traitement d'induction par anti-EGFR étaient non concluantes. L'étude VALENTINO, présentée à l'ASCO en 2018, avait testé une chimiothérapie d'induction par FOLFOX + panitumumab suivie d'un traitement d'entretien par panitumumab en monothérapie ou en association avec 5-FU/leucovorine. Le panitumumab en monothérapie n'a pas pu démontrer sa non infériorité à l'association 5- FU + leucovorine + panitumumab, ce dernier peut être considéré comme l'option préférable en entretien [63].

L'actualité marquante de l'année 2020, était l'introduction de l'immunothérapie anti-check point dans l'arsenal thérapeutique du cancer colorectal métastatique avec un statut MSI élevé, en première ligne métastatique. L'étude KEYNOTE-177 [64], présentée en session plénière de l'ASCO en 2020 puis publiée, 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 cancer colorectal métastatique (mCCR) avec instabilité des microsatellites (MSI-H) / déficit de réparation des mésappariements de l'ADN (d-MMR). Cette situation concerne 4 à 7% des mCCR. 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%). Les patients recevant une chimiothérapie pouvaient passer au pembrolizumab jusqu'à 35 cycles après progression confirmée. Les critères d'évaluation principaux étaient la SSP et SG. Le Pembrolizumab était supérieur à la chimiothérapie 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 Pembrolizumab vs 37,3% et 18,6% avec chimiothérapie. 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 Pembrolizumab vs 10,6 mois (2,8 à 37,5+) avec chimiothérapie. 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 Pembrolizumab vs chimiothérapie. Par ailleurs la survie globale n'a pas été améliorée, celle-ci était probablement affectée par le taux de cross-over qui s'élevait à 60%. Le pembrolizumab est un nouveau standard thérapeutique en traitement de première ligne des patients présentant un mCCR MSI-H/d-MMR.



CANCERS DIGESTIFS

Les cancers colorectaux métastatiques avec mutation de BRAF V600E sont considérés comme étant de mauvais pronostic, ils représentent environ 8% des cas. L'essai TRIBE avait démontré un bénéfice en réponse objective et survie globale du Bevacizumab + FOLFIRINOX versus Bevacizumab + FOLFIRI, en particulier dans le sous-groupe des cancers du côlon droit et BRAF mutés, faisant de ce protocole thérapeutique une option dans les cancers du côlon droit et /ou BRAF mutés [47]. Une métaanalyse [65] n'avait pas retrouvé de bénéfice du triplet de chimiothérapie+Bevacizumab versus doublet+Bevacizumab, faisant de ces 2 protocoles les meilleures options dans les cancers colorectaux BRAF V600E mutés. Par contre un triplet+ anti-EGFR s'est révélé inférieur à un triplet + Bevacizumab chez les BRAF mutés, dans l'essai de phase II randomisé FIRE-4.5 [66].

La 2ème étude importante dans les BRAF mutés est l'étude BEACON CRC [67] : une étude de phase III randomisée à 3 bras testant le triplet Encorafenib (anti-BRAF) + Binimetinib (anti-MEK) + Cetuximab (anti-EGFR) versus le doublet Encorafenib + Cetuximab versus un bras contrôle : Cetuximab + FOLFIRI ou irinotecan chez des patients présentant un mCCR avec mutation BRAF V600E. Les patients inclus avaient progressé après 1-2 lignes antérieures. Le doublet et le triplet ont démontré un bénéfice en SG par rapport au bras contrôle : la SG médiane était de 9,3 mois pour le triplet, 9,3 mois pour le doublet et 5,9 mois pour le bras contrôle. Le taux de RO était de 26,8% pour le triplet, 19,5% pour le doublet et 1,8% pour le bras contrôle. Ainsi l'association Encorafenib+Cetuximab est actuellement le standard thérapeutique dans mCCR avec mutation BRAFV600E, au-delà de la première ligne.

Deux molécules, sont indiquées dans cancers colorectaux métastatiques chez des patients lourdement pré-traités. Il s'agit du Regorafenib [68], petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase, multicibles, administré per os, ayant démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins de support chez des patients lourdement prétraités. La Trifluridine/tipiracil [69] est un dérivé de fluoropyrimidine, également testé chez des patients lourdement prétraités versus soins de support avec un bénéfice en survie globale. Un essai de phase III plus récent a également permis de valider l'association Trifluridine/tipiracil + Bevacizumab qui était supérieure au trifluridine tipiracil seul en termes de survie globale [70]. Le fruquintinib est une petite molécule inhibitrice de tyrosine kinase qui a également démontré un bénéfice en survie globale dans 2 essais de phase III versus placebo chez des patients ayant reçu tous les protocoles standards (5florouracile, irinotécan, oxaliplatine, anti-EGFR, anti-VEGF, Regorafenib, trifluridine-Tipiracil) [71-72].



CANCERS DIGESTIFS

Par ailleurs d'autres options thérapeutiques semblent également intéressantes dans les cancers colorectaux métastatiques multitraités tels que le rechallenge des anti-EGFR. Ce concept a été testé dans 2 essais de phase II : l'essai cricket avec le cetuximab [73] et l'essai Chronos avec le panitumumab [74]. Dans les 2 études les patients avaient reçu un traitement à base d'anti-EGFR et chimiothérapie suivi à la progression d'une ligne de traitement n'incluant pas d'anti-EGFR, puis un rechallenge par anti-EGFR. Ces deux études ont retrouvé un taux de réponse et de contrôle de la maladie très encourageant chez des patients qui avaient un statut RAS sauvage sur biopsie liquide au moment du rechallenge. Il y a également un nouveau sous-groupe moléculaire du mCCR qui semble bénéficier d'un traitement personnalisé, qui est celui des patients Her2 positifs qui représentent 2% des mCCR (en particulier les RAS sauvages), et qui peuvent être traités par une association de Trastuzumab+Pertuzumab, ou Trastuzumab+Lapatinib, ou selon des données plus récentes par le trastuzumab-Deruxtecan ou Tucatinib+Trastuzumab [75-78]. De même les patients présentant une fusion de NTRK, très rare (<0,5%), en Immunohistochimie et/ou séquençage (NGS : Next generation sequencing), peuvent bénéficier d'un traitement par Larotrectinib ou entrectinib lorsqu'ils ont déjà épuisé les thérapeutiques standards [79].

L'indication de ces différents protocoles de chimiothérapies varie en fonction de différents facteurs : reliés au patient (performance status, co-morbidités, traitements préalablement reçus, préférences du patient), à la tumeur (résécabilité des métastases, latéralité de la tumeur, étendue de la maladie), et au profil moléculaire (statut RAS, BRAF, MSI, Her2.....).

Selon les différentes recommandations internationales, nous pouvons globalement subdiviser les CCR métastatiques en : maladie d'emblée résécable, potentiellement résécable et jamais résécable. Lorsque les métastases sont potentiellement résécables, il faut privilégier un protocole dit de « conversion » donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire : soit une Biothérapie associée à un triplet de chimiothérapie ou une biothérapie associée à un doublet de chimiothérapie. Les protocoles à base d'anti-EGFR + bichimiothérapie donnent un meilleur taux de réponse objective que les protocoles à base de Bevacizumab et bichimiothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques RAS sauvage, ce qui en fait un protocole de choix chez cette catégorie de patients [54,55,61]. Des protocoles à base de trichimiothérapie (association du 5-Fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine) donnant un taux de réponse élevé, peuvent être également proposés dans l'optique d'une résécabilité secondaire [80,81] et sont une option thérapeutique efficace chez les patients BRAF mutés. L'essai TRIBE avait démontré un bénéfice en réponse objective



CANCERS DIGESTIFS

et survie globale du Bevacizumab + FOLFIRINOX versus Bevacizumab + FOLFIRI, en particulier dans le sous-groupe des cancers du côlon droit et BRAF mutés, faisant de ce protocole thérapeutique un nouveau standard thérapeutique en particulier dans les métastases potentiellement résécables, mais également dans les cancers du côlon droit et /ou BRAF mutés [60]. Dans le cancer colorectal RAS sauvage avec des métastases à la limite de la résécabilité, un essai de phase III n'avait pas démontré de bénéfice d'un triplet de chimiothérapie+ anti-EGFR versus doublet + Anti-EGFR [82].

Pour les patients présentant des métastases d'emblée résécables, le FOLFOX4 en péri- opératoire est l'option thérapeutique la plus validée en se basant sur l'essai de l'EORTC qui avait démontré un bénéfice en SSP à 3ans (objectif primaire de l'étude) chez les patients ayant bénéficié de cette stratégie thérapeutique versus chirurgie seule [83]. La prise de décision dans cette situation prendra en ligne de compte d'autres paramètres : métastase unique infracentimétrique difficile à réséquer et à repérer et l'agressivité biologique de la maladie (métastases synchrones versus métachrones, taux d'Antigène carcino-embryonnaire, taille et nombre des métastases, statut N+ de la tumeur primitive...), toujours en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour les métastases d'emblée résécables, le protocole recommandé est le FOLFOX péri-opératoire (6 mois au total) (Niveau de recommandation de grade C):

- 3 mois de FOLFOX4 simplifié avant la chirurgie et 3 mois après la chirurgie: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85mg/m² (tous les 14 jours)

Pour les métastases potentiellement résécables (Recommandation de grade B):

- Bevacizumab + FOLFIRINOX (Niveau de Recommandation de grade B): Bevacizumab 5mg/kg + irinotécan 165 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h, acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)
- Ou **Biothérapies + doublet de chimiothérapie** : suivre les recommandations des métastases jamais résécables :
- Statut RAS sauvage : anti-EGFR+doublet (Niveau recommandation de grade B)
- Statut RAS muté : Bevacizumab+doublet (Niveau de Recommandation de grade C)



CANCERS DIGESTIFS

Pour les métastases jamais résécables :

Les protocoles recommandés en première ligne sont :

- **XELOX – Bevacizumab ou FOLFOX-Bevacizumab (quel que soit le statut RAS)**

(Niveau de Recommandation de grade B) :

- XELOX – Bevacizumab : Capécitabine 1g/m² x 2/ j pdt 14 j + Oxaliplatine 130mg/ m² + Bevacizumab 7,5 mg/Kg (tous les 21 jours)
- Ou FOLFOX + Bevacizumab: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans un infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable + Oxaliplatine 85mg/m² + Bevacizumab 5 mg/Kg (tous les 14 jours)

- **FOLFIRI-Bevacizumab (quel que soit le statut RAS)** Niveau de Recommandation de grade B)
: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h + Irinotecan 180mg/m² + Bevacizumab 5 mg/Kg (tous les 14 jours)

- **Bevacizumab + FOLFIRINOX** (Niveau de Recommandation de grade B) : (en particulier dans les tumeurs du colon droit et /ou BRAF mutés, patients pouvant tolérer ce protocole : accord d'experts): Bevacizumab 5mg/kg + irinotécan 165 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h, acide folinique 400 mg/m² (ou l-fol- nique 200 mg/m²) puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)

- **Panitumumab-FOLFOX ou Panitumumab-FOLFIRI (statut RAS sauvage):** Panitumumab 6 mg/kg + FOLFOX ou FOLFIRI (tous les 14 jours) (Niveau de Recommandation de grade B)

- **Cetuximab-FOLFIRI ou FOLFOX (statut RAS sauvage):** Cetuximab 500mg/m² + FOLFIRI ou FOLFOX (tous les 14 jours) (Niveau de Recommandation de grade B)

- **Pembrolizumab 200mg** tous les 21 jours (si MSI positif) (Niveau de Recommandation de grade A)

Les protocoles recommandés en Deuxième ligne sont :

- **FOLFIRI + Bevacizumab** : si FOLFOX en 1ère ligne (Niveau de Recommandation de grade A)
- **Ou FOLFOX + Bevacizumab** : si FOLFIRI en 1ère ligne (Niveau de Recommandation de grade A)
- **Ou Aflibercept 4mg/kg +FOLFIRI** : si FOLFOX en 1ère ligne (Niveau de Recommandation de grade A)

Les protocoles recommandés en troisième ligne sont (si statut RAS non muté, patient non préalablement traité par anti-EGFR):



CANCERS DIGESTIFS

- **Cetuximab** 500mg/m²-Irinotecan 180mg/m² (tous les 14 jours) (Niveau de Recommandation de grade B)
- ou **Panitumumab** en monothérapie 6 mg/kg tous les 14 j (Niveau de Recommandation de grade B)

Protocoles recommandés au-delà de la 2^{ème} ligne :

- **Regorafénib** 120mg per os par jour, augmenter à 160mg si bonne tolérance (Niveau de Recommandation de grade A)
- **Trifluridine/tipiracil** : 70 mg/m²/j J1-J5, J8-J12, per os, tous les 28 jours (Niveau de Recommandation de grade A)
- **Trifluridine/tipiracil + Bevacizumab** : 70 mg/m²/j J1-J5, J8-J12, per os, tous les 28 jours + Bevacizumab 5 mg/Kg (tous les 14 jours)
- **Rechallenge** par un anti-EGFR si statut RAS sauvage maintenu
- **Trastuzumab** (8 mg/kg puis 6 mg/kg /3 semaines) + **Pertuzumab** (840 mg puis 420 mg/3 semaines) ou **Trastuzumab** (8 mg/kg puis 6 mg/kg /3 semaines) + **Lapatinib** (1000 mg/j en continu) si amplification de Her2

Tous les protocoles sont poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, sauf l'Oxaliplatine dont la durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois continus pour limiter le risque de neuropathie invalidante (après arrêt de l'Oxaliplatine, un traitement de maintenance est poursuivi : thérapie ciblée utilisée en induction + et fluoropyrimidine)



CANCERS DIGESTIFS

Références :

1. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343–51.
2. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198–204.
3. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOX study) *European Journal of Cancer Supplements*, Vol. 7, No 3, September 2009.
4. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 26 Mai 2021.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines : Colon cancer. Version 2.2021
6. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Laurent-Puig P, Quirke P, Yoshino T, Taïeb J, Martinelli E, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct; 31(10):1291-1305.
7. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029.
8. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol.* 1999;17:1349-55.
9. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109-16
10. Bachet JB, Rougier P, Gramont AD, André T. Rectal cancer and adjuvant chemotherapy: which conclusions? *Bull Cancer* 2010;97:107-22.
11. Petersen SH et al. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2012; 3 : CD0040078.
12. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taïeb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for



CANCERS DIGESTIFS

- Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177-1188
13. Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. *Ann Oncol*. 2021;32:77-84.
14. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl.15):Abstract 3501.
15. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:547-51.
16. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPgX [Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPgX networks]. *Bull Cancer*. 2018;105:397-407
17. Rollvén E, Abraham-Nordling M, Holm T, Blomqvist L. Assessment and diagnostic accuracy of lymph node status to predict stage III colon cancer using computed tomography. *Cancer Imaging*. 2017 Jan 19;17:3.
18. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. FOxTROT Collaborative Group. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:1541-1552
19. Lecomte T, Tougeron D, Chautard R, Bressand D, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Jacques J, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Lepage C, Lucidarme O, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Aparicio T, Bouché O. Non-metastatic colon cancer - French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (TNCD, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFP, AFEF, SFR). *Dig Liver Dis*. 2023 in press
20. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020 Apr;26:566-576.
21. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 23;386:2363-2376.



CANCERS DIGESTIFS

22. Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;7:38-44
23. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24:4620-5.
24. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1114-112
25. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Pro-dige 2. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1638-44.
26. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):579-88.
27. Van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for highrisk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radioth Oncol* 2020; 147: 75–83.
28. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):29-42.
29. Bahadoer RR, Hospers GAP, Marijnen CAM, Peeters KCMJ, Putter H, Dijkstra EA, Kranenbarg EM, Roodvoets AGH, van Etten B, Nilsson PJ, Glimelius B, van de Velde CJH; collaborative investigators. Risk and location of distant metastases in patients with locally advanced rectal



CANCERS DIGESTIFS

cancer after total neoadjuvant treatment or chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer*. 2023;185:139-149. 15.

30. Bahadoer R, Dijkstra E. Patterns of locoregional failure and distant metastases in patients treated for locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial. *Eur J Surg Oncol* 2022 ; 48 (2), E34. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.12.439>
31. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Lancet Oncol* 2021
32. Conroy T, Etienne P-L., Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, Artignan X, Bouché O, Boilève A, Delaye M, Gargot D, Boige V, Bonichon-Lamichhane N, Louvet C, de la Fouchardière C, Morand C, Pezzella V, Rullier E, Castan F, Borg C. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 6-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2023 ;41, Suppl, abstr 3504
33. Bascoul-Mollevis C, Gourgou S, Borg C, Etienne PL, Rio E, Rullier E, Juzyna B, Castan F, Conroy T. Neoadjuvant Chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER PRODIGE 23): Health-Related Quality of Life longitudinal analysis. *Eur J Cancer* 2023 ;186:151-65
34. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):322- 334.
35. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, Verheij FS, Omer DM, Lee M, Dunne RF, Marcet J, Cataldo P, Polite B, Herzig DO, Liska D, Oommen S, Friel CM, Ternent C, Coveler AL, Hunt S, Gregory A, Varma MG, Bello BL, Carmichael JC, Krauss J, Gleisner A, Paty PB, Weiser MR, Nash GM, Pappou E, Guillem JG, Temple L, Wei IH, Widmar M, Lin S, Segal NH, Cercek A, Yaeger R, Smith JJ, Goodman KA, Wu AJ, Saltz LB. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2546-2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483010; PMCID: PMC9362876.
36. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (12):2006-12.



CANCERS DIGESTIFS

37. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1041-7.
38. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-37.
39. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Home- rin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47
40. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehren- bacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic co- lorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905- 14.
41. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
42. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, François E, Boucher E, Chauffert B, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combi- nation regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study) (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl15S): 4086a
43. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E,` Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based che- motherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9
44. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxalipla- tin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
45. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Conti- nuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
46. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Ce- tuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metas- tatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45.
47. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irino- tecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311–2319.



CANCERS DIGESTIFS

48. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med* 2009;360:1408—17.
49. Douillard JY, Siena S. *Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first 2011 line metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 3510.
50. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. *Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4706-13.
51. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. *Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol* 2007;25:1658-64
52. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. *Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. J Clin Oncol* 2012
53. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermanova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. *Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol.* 2015;16:499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
54. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Hentges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1065-75.
55. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. *CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5FU/Leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32: LBA3
56. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. *The relevance of primary tumour location in patients with metastatic*



CANCERS DIGESTIFS

colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;70:87-98.

57. Loupakis F, Hurwitz H, Saltz L, Arnold D, Grothey A, Nguyen QL, Osborne S, Talbot J, Srock S, Lenz HJ. Impact of primary tumour location on efficacy of bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2018 Dec;119(12):1451-1455. doi: 10.1038/s41416-018-0304-6. Epub 2018 Nov 29.

58. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S et al. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:72-80

59. Hiet S et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 – Accord 22). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): abstr 3514

60. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival

and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1306-15.

61. Punt CJA, Bond MJG, Bolhuis K et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2022;40:LBA3506

62. Senellart H, Hiet S, Guerin-Meyer V, Benouna J. Use of maintenance therapy and complete discontinuation for therapeutic management of non-resectable metastatic colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2014 Jun;101(6):619-25.

63. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al: First-line FOLFOX plus panitumumab followed by 5-FU/LV plus panitumumab or single-agent panitumumab as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The VALENTINO study. 2018 ASCO Annual Meeting. Abstract 3505. Presented June 5, 2018.

64. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2207-2218

65. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from



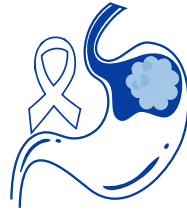
CANCERS DIGESTIFS

- five randomized trials. *J Clin Oncol* 2020 ;38 suppl 15 : 4015
66. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *J Clin Oncol* 2021;39 15_suppl : 3502
67. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
68. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
69. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Pre- nen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909-19
70. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al; SUNLIGHT Investigators. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1657-1667.
71. Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 Jun 26;319(24):2486-2496
72. Dasari A, Yao JC, Sobrero AF et al. FRESCO-2: A global phase III study of the efficacy and safety of fruquintinib in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Lancet Oncol* 2023 sous presse
73. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, Busico A, Pietrantonio F, Danesi R, Aprile G, Tamburini E, Barone C, Masi G, Pantano F, Pucci F, Corsi DC, Pella N, Bergamo F, Rofi E, Barbara C, Falcone A, Santini D. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Mar 1;5(3):343-350.



CANCERS DIGESTIFS

74. Andrea Sartore-Bianchi, Filippo Pietrantonio, Sara Lonardi, Benedetta Mussolin, Francesco Rua, Elisabetta Fenocchio, Alessio Amatu, Salvatore Corallo, Chiara Manai, Federica Tosi, Paolo Manca, Francesca Daniel, Valter Torri, Angelo Vanzulli, Giovanni Cappello, Caterina Marchiò, Anna Sapino, Silvia Marsoni, Salvatore Siena, Alberto Bardelli. Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 3506-3506
75. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Singh Raghav KP et al, Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a TNCD - Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique - 01/09/2023 54 multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):518-530
76. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738-746
77. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, Yamaguchi K, Nishina T, Fakih M, Elez E, Rodriguez J, Ciardiello F, Komatsu Y, Esaki T, Chung K, Wainberg Z, Sartore-Bianchi A, Saxena K, Yamamoto E, Bako E, Okuda Y, Shahidi J, Grothey A, Yoshino T; DESTINY-CRC01 investigators. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):779-789.
78. Strickler JH, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, Wu C, Paulson AS, Hubbard JM, Coveler AL, Fountzilas C, Kardosh A, Kasi PM, Lenz HJ, Ciombor KK, Elez E, Bajor DL, Cremolini C, Sanchez F, Stecher M, Feng W, Bekaii-Saab TS; MOUNTAINEER investigators. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023 May;24(5):496-508.
79. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739
80. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Sep 28 ; 62:195-201
81. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegri- ni G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord



CANCERS DIGESTIFS

Ovest. J Clin Oncol 2007;25:1670-6.

82. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi

S, Pietrantonio

F, Moretto R, Antonuzzo L, Boccaccino A, et al. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol* 2022. 40:2878-2888

83. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston

GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised control- led trial. *Lancet* 2008;371:1007-16



CANCERS DIGESTIFS

B-CANCERS DE L'ESTOMAC

1-Dans la maladie localisée

1-1 En péri-opératoire:

La chimiothérapie péri opératoire est un standard thérapeutique dans les cancers de l'estomac d'emblée résécables.

Les deux essais randomisés historiques sont : l'essai anglais MAGIC et celui de la fédération française de cancérologie digestive, les deux ont démontré un bénéfice en survie globale [1,2]. Les patients inclus dans ces études avaient des stades II ou plus. Trois cycles de chimiothérapie étaient administrés en préopératoire et 3 autres en post-opératoire. Les deux protocoles utilisés étaient l'association Epirubicine-Cisplatine-5FU (ECF), et l'association du 5fluorouracile (en perfusion continue) et cisplatine.

La survie sans maladie et la survie globale étaient améliorées de manière significative par la chimiothérapie péri-opératoire.

Néanmoins, les standards actuels ont été établis par une étude récente comparant l'ECF selon les modalités publiées dans l'étude initiale à l'association de trois drogues le 5 FU, Oxaliplatine, Docétaxel (FLOT, 4 cures) pré et postopératoire montre une supériorité du schéma FLOT sur la réponse histologique complète (16%versus 6%), la survie sans récurrence (30 versus 18 mois) et la survie globale (50 versus 35 mois soit 45% versus 36% de survie à 5 ans), dans une population de patients avec tumeur avancée (81% de T 3/T4, 80% N+) et dont 25% avait plus de 70 ans [3]. L'analyse des sous-groupes suggère le bénéfice pour les petites tumeurs, les tumeurs sans envahissement ganglionnaire et les tumeurs à cellules indépendantes

A ce titre, le protocole FLOT devient le nouveau standard chez les patients éligibles. De plus, il s'agit du seul protocole avec une efficacité démontrée chez les patients avec des tumeurs à cellules indépendantes.

Il est à signaler, que le protocole FLOT original comprend le 5FU en perfusion de 24H. Dans le contexte national, en absence des pompes de 24H, les pompes sur 48H pourront être utilisées.



CANCERS DIGESTIFS

Les facteurs de croissance hématopoïétiques doivent être discutés.

Les associations thérapies ciblées plus FLOT sont une piste prometteuse mais reste du domaine de l'investigation. Dans l'essai randomisé de phase 2 PETRARCA, l'ajout de trastuzumab et du pertuzumab au FLOT en périopératoire a amélioré le taux de réponse pathologique complète (35 % contre 12 %) et le taux de négativité ganglionnaire (68 % contre 39 %) chez patients atteints d'adénocarcinome gastro-œsophagien résécable HER2-positif [4].

Ces résultats sont précédés par un essai similaire négatif (JACOB) [5] et justifient un grand essai randomisé (En cours). Dans le même sens, dans l'étude randomisée de phase 2 RAMSES/FLOT7 l'ajout de ramucirumab à FLOT a amélioré les taux de résection R0 (pas de cancer résiduel) (97 % contre 83 %) mais n'a pas eu d'impact sur la réponse pathologique [6].

Actuellement, la piste la plus prometteuse est la combinaison entre le FLOT et une immunothérapie de type inhibiteurs des points de contrôles immunitaires. Une étude de phase IIb présentée au congrès américain d'oncologie (ASCO 2022) a démontré que l'ajout de l'Atézolizumab au FLOT comparé au FLOT seul selon les modalités classiques permettait d'améliorer les résections R0 sans sur plus de morbi-mortalité médicale ou chirurgicale.

Il faut également ajouter que la population MSI High semble ne pas bénéficier de l'apport de la chimiothérapie périopératoire.

• Ainsi les protocoles recommandés en péri-opératoire sont

- FLOT : Docetaxel 50 mg/m² J1, Oxaliplatine 85 mg/m² J1, Leucovorine 200 mg/m² J1 et 5FU 2600 mg/m² J1 en 24 H. (8 cycles au total : 4 cycles pré-opératoires et 4 cycles post-opératoires):
- ECX : Epirubicine 50mg/m², CDDP 60mg/m², Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os de J2 à J21 (6 cycles au total : 3cycles pré-opératoires et 3 cycles post-opératoires):
- CF (perfusion continue) : 5-FU 800 mg/m²/j x5jours (en perfusion continue) + Cisplatine 100 mg/m² (tous les 28 jours)
- Ou CX : Capécitabine 1g/m² 2x/j pdt 14jours + Cisplatine 80 mg/m² (tous les 21 jours)



CANCERS DIGESTIFS

1-2 En adjuvant :

La radiochimiothérapie adjuvante a été évaluée dans l'essai de phase III de Mac Donald et al [7]. Celle-ci testait une chimiothérapie (FUFOL) encadrant une radiochimiothérapie (FUFOL + 45 Gy) et mettait en évidence un bénéfice, en termes de survie sans récurrence (48 vs 31 %) et survie globale (50 vs 41 %) à 3 ans. Deux tiers des malades étaient classés T3 ou T4 et 85% étaient N+.

Une étude rétrospective française avait montré que le FUFOL pouvait être remplacé par un protocole de type LV5FU2 avec une moindre toxicité. La capécitabine, qui mime une perfusion continue de 5 Fluorouracile, étant également une option tout à fait valide en adjuvant et en concomitant avec la radiothérapie. L'analyse de sous-groupes de l'étude de MacDonald suggère que la radiochimiothérapie postopératoire n'est pas efficace chez les femmes avec tumeur à cellules indépendantes [7-8].

La chimiothérapie adjuvante seule (sans radiothérapie) est une option thérapeutique en cas de contre-indication à la radiochimiothérapie, en se basant sur les données d'une méta-analyse ayant démontré un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à base de 5 Fluorouracile et d'un essai de phase III randomisé asiatique comparant XELOX versus surveillance ayant également objectivé un bénéfice en survie globale [9-10].

- **Le protocole recommandé en adjuvant (en association à la radiothérapie) est :**

- **Capécitabine :**

- Cycle 1 : Capécitabine 1g/m² 2x/J
- En concomitant avec la radiothérapie : Capécitabine 825mg/m² 2x/J 5J/7 pdt 5semaines
- Cycles 2 et 3 : Capécitabine 1g/m² 2x/J

- **Ou 5 cycles de LV5FU2 (en association à la radiothérapie), selon le schéma suivant:**

- Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans un infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable au J1 et J15 (J1=J28)
- Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de LV5FU2.
- Un mois après la fin de la radio-chimiothérapie : 2 cycles de LV5FU2 (J1 et J15 J1=J28)

- **Une chimiothérapie adjuvante de type XELOX (cf cancer colorectal) ou LV5FU2 (6mois) est une option thérapeutique en cas de contre-indication à la radio-chimiothérapie.**



CANCERS DIGESTIFS

2- Dans la maladie métastatique

La chimiothérapie palliative du cancer de l'estomac est un standard thérapeutique depuis les années 90, ayant démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins palliatifs [11-21]. Différents protocoles de chimiothérapie ont été validés dans le traitement du cancer de l'estomac métastatique :

Le protocole ECF (épirubicine, ciplatine, 5-Fluorouracile), certes de maniement difficile, est un standard thérapeutique, ayant démontré sa supériorité en survie par rapport au protocole historique FAMTX.

L'essai REAL de Cunningham et al avait démontré une équivalence entre les protocoles ECF, ECX (capécitabine au lieu du 5FU), EOF (oxaliplatine à la place du cisplatine) et EOX (épirubicine, oxaliplatine et capécitabine).

L'association 5-Fluorouracile et cisplatine est une option tout à fait valide [15, 16].

La capécitabine a obtenu l'AMM européenne dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique. Sa maniabilité permet de simplifier le protocole ECF (nécessitant une perfusion de 5FU sur 21 jours) ou CF (cisplatine + 5FU en perfusion continue sur 4jours) en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu.

Le protocole FOLFOX ou XELOX sont également des options thérapeutiques en se basant sur les données d'un essai de phase III ayant démontré la non-infériorité du FOLFOX par rapport au 5fu + Cisplatine.

Le protocole TCF (docetaxel, 5-Fluorouracile et cisplatine) avait démontré un bénéfice en réponse objective, survie sans progression et survie globale, par rapport à l'association 5-Fluorouracile et cisplatine, dans un essai de phase III randomisé, néanmoins avec une toxicité hématologique importante, nécessitant des facteurs de croissance hématopoïétiques en prophylaxie primaire. Le protocole TCF est à réserver à des patients PS 0 à 1.



CANCERS DIGESTIFS

L'essai de stratégie thérapeutique comparant la séquence ECX-FOLFIRI (5FU + Irinotecan) versus FOLFIRI-ECX, présenté au congrès de l'ESMO (European society of medical oncology) en 2010, avait conclu à un meilleur profil de tolérance du FOLFIRI en première ligne par rapport à l'ECX, pour ce qui concerne les toxicités hématologiques [20]. Ces résultats avaient permis de valider le FOLFIRI comme une option thérapeutique en première ligne dans le cancer de l'estomac ou du cardia évolué malgré le fait que l'irinotecan n'a pas obtenu l'AMM dans cette localisation. Le FOLFIRI demeure essentiellement une option pour les sujets âgés [11-21].

Chez 15 à 20 % des patients présentent un cancer de l'estomac surexprimant l'HER₂ neu, l'essai TOGA, présenté à l'ASCO en 2009, avait randomisé les patients présentant un adénocarcinome de l'estomac métastatique, surexprimant l'Her 2 neu entre une chimiothérapie à base de Capécitabine ou 5FU + cisplatine versus la même chimiothérapie en association au Trastuzumab. Le bras de traitement associant le trastuzumab avait permis une réduction du risque de décès de 26% (HR 0,74), validant l'adjonction du trastuzumab chez les patients surexprimant l'Her 2 neu [22].

Après progression sous une première ligne de chimiothérapie, indiquer une seconde ligne ne devrait être discuté que pour les patients Fit. Plusieurs phases II ou phases III ont montré un bénéfice en survie plutôt modeste pour les taxanes, l'irinotecan, le ramucirumab, le TAS102 et le trastuzumab deruxtecan (Pour les HER₂ positifs). A noter que le ramucirumab dispose de deux études de phase III en association avec le paclitaxel en 2ème ligne ou en monothérapie en 3ème ligne et au-delà. [23, 24,25]

Concernant l'immunothérapie dans le cancer gastrique, de nombreuses études en 2/3ème lignes puis en 1ère ligne ont fait l'objet de communications orales et/ou de publications.

Tout d'abord, le nivolumab, non disponible au Maroc, avait démontré un bénéfice dans l'essai de phase 3 ATTRACTION-2 par rapport au placebo chez des patients lourdement prétraités atteints d'adénocarcinome gastrique avancé (5,3 contre 4,1 mois). Cette étude a été réalisée dans une population asiatique et sans sélection par l'expression de PD-L1. Le Nivolumab est maintenant approuvé au Japon pour le cancer gastrique avancé réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle, quelle que soit l'expression de PD-L1 [26].



CANCERS DIGESTIFS

En 1ère ligne, CheckMate-649 essai de phase 3 évaluant nivolumab plus chimiothérapie ou nivolumab plus ipilimumab versus chimiothérapie seule a démontré une amélioration de SG chez les patients avec PD-L1 CPS ≥ 5 recevant nivolumab plus chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (14,4 contre 11,1 mois) lors d'une analyse intermédiaire prédéfinie et une amélioration de la SSP (7,7 contre 6,1 mois) lors de l'analyse finale. Il s'agit d'une étude qui a changé les référentiels de bonne pratique clinique pour la catégorie CPS ≥ 5 après l'avis des autorités réglementaires américaines mais qui reste sans conséquence au Maroc vu l'absence de cette molécule [27].

L'étude de phase 3 KEYNOTE-062 comparant le pembrolizumab avec ou sans chimiothérapie à la chimiothérapie pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne PD-L1 positif (CPS ≥ 1). Par rapport à la chimiothérapie, le pembrolizumab était non inférieur pour la SG chez les patients qui avaient un CPS ≥ 1 , chez ceux qui avaient un CPS ≥ 10 , le pembrolizumab a amélioré la SG par rapport à la chimiothérapie mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Le pembrolizumab en association à la chimiothérapie n'a pas amélioré la SG ou la SSP chez les patients qui avaient une CPS ≥ 1 ou ≥ 10 [28].

Il est intéressant de préciser que les tumeurs de la Jonction œsogastrique (y compris le cardia) ont été inclus avec les carcinomes épidermoïdes et Adénocarcinomes de l'œsophage dans l'étude KEYNOTE-590. Dans cet essai, la combinaison Pembrolizumab plus chimiothérapie surclasse la chimiothérapie seule dans la SG, avec une médiane de 13,9 mois dans le premier groupe et de 8,8 mois dans le second pour les patients avec un CPS supérieur ou égal à 10. Pour le pool global des patients, la SG médiane sous Pembrolizumab plus chimiothérapie était de 12,4 mois contre 9,8 mois pour ceux sous chimiothérapie seule [29].

Rappelons enfin, que les toutes les tumeurs digestives MSI sont candidates à un traitement par pembrolizumab [30].

L'étude de phase III Keynote 811 dans une population HER positif et tous CPS a montré que l'ajout du pembrolizumab au trastuzumab + chimiothérapie permettait d'améliorer de façon significative le taux de réponse objective et la survie sans progression. Ces résultats prometteurs sont permis à cette option d'être retenue dans les référentiels NCCN comme option thérapeutique pour les patients avec CPS élevé (sous groupe le plus intéressant) [31].



CANCERS DIGESTIFS

Ainsi les protocoles recommandés sont :

En 1ère ligne :

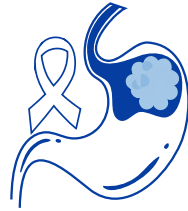
• **Les patients surexprimant l'Her 2-neu (15%) :**

- 6 cycles 5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable ou Capécitabine 1g/m² 2x/j pdt 14 jours + Cisplatine 80 mg/m² (toutes les 3 semaines) + Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg (tous les 21 jours) jusqu'à progression
- FOLFOX pendant 6 mois + Trastuzumab 6 mg/kg à la première cure puis 4 mg/kg FOLFOX tous les 14 jours jusqu'à progression
- XELOX pendant 6 mois + Trastuzumab 8mg/Kg puis 6mg/Kg tous les 21 jours jusqu'à progression
- Si CPS \geq 1: Trastuzumab + Folfox ou xelox + Pembrolizumab

• **Les patients ne surexprimant pas l'Her 2-neu (85%) :**

Notre choix va vers un triplé ou un doublé incluant une fluoropyrimidine et un sel de platine en fonction de l'état général, des comorbidités, de l'existence de vomissements liés à la tumeur primitive.

- FOLFOX : Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans un infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable + Oxaliplatine 85mg/m² (J1 et J15 avec J1=J28) : option préférée
- 6 cycles de CX ou CF : 5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable ou Capécitabine 1g/m² 2x/j pdt 14 jours + Cisplatine 80 mg/m² (toutes les 3 semaines)
- Si CPS \geq 1 : Folfox ou x elox + Pembrolizumab
- FOLFIRI pour les patients fragiles (OMS 2, âgés \geq 70ans) : LV5FU2+ Irinotécan 180 mg/m² toutes les 2 semaines
- 6 cycles d'ECX ou ECF modifié (Option valable mais peu utilisée) : Epirubicine 50mg/m², Cisplatine 60mg/m², Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os de J2 à J21 ou 5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable



CANCERS DIGESTIFS

En 2ème ligne :

- Ramucirumab-paclitaxel : Ramucirumab 8 mg/kg tous les 15 jours, plus paclitaxel 80 mg/m² à J1, J8, J15, tous les 28 jours
- Chez les patients présentant une neuropathie périphérique persistante après chimiothérapie de première ligne : l'association Ramucirumab-FOLFIRI est envisageable
- Paclitaxel 80 mg/m² à J1, J8, J15, tous les 28 jours
- Docetaxel monothérapie 75 mg/m² tous les 21 jours
- Irinotecan monothérapie 350 mg/m² tous les 21 jours
- FOLFIRI tous les 15 jours
- Ramucirumab en monothérapie en 3ème ligne si non utilisé en 2ème ligne : 8 mg/kg tous les 15 jours
- Trifluridine Tipiracil en troisième ligne et au-delà : 35 mg/m² x 2 / jour per os de J1 à J5 puis de J8 à J12, puis arrêt de J13 à J28, tous les 28 jours.
- Si MSI et possibilité d'accès pembrolizumab 200mg en monothérapie tous les 21 jours



CANCERS DIGESTIFS

Références :

1. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer *N Engl J Med* 2006; 355:11-20
2. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O., Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21
3. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Schmalenberg H, Kopp HG, Haag GM and all. LBA-008 Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO). *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(suppl_3)
4. S Al Batran et al. Final results and subgroups analysis of the PETRARCA randomized phase II Aio Trial. *Annals of oncology* 2020: suppl S841-S873
5. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, Song C, Wu H, Eng-Wong J, Kim K, Kang YK. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1372-1384. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217672.
6. S Al Batran et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II/portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4501 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 4501-4501
7. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-33
8. Dahan L, Atlan D, Bouche O, Mitry E, Ries P, Artru P et al. Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of adenocarcinoma of the stomach : can we reduce the toxic effects of Mac Donald regimen by using LV5FU2 ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:11-5
9. The GASTRIC Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis. *JAMA* 2010;303: 1729-37.
10. Bang Y, Kim YW, Yang H, Chung HC, Park Y, Lee K et al. Adjuvant capecitabine and



CANCERS DIGESTIFS

oxaliplatin for gastric cancer : results of the phase III CLASSIC trial. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl) abstr.LBA4002

11. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37–41.
12. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with nonresectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587–91.
13. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8:163–8.
14. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999; 80: 269-72.
15. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36–46.
16. Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Olivier J et al. Efficacy of combined 5- fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1263-9
17. Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 (5) : 765-9.
18. Kang Y, Kang WK, Shin DB et al. Randomized phase III trial of capecitabine/ cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: LBA4018.
19. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26:1435-42
20. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991-7



CANCERS DIGESTIFS

21. R. Guimbaud, C. Louvet, F. Bonnetain, F. Viret, E. Samalin, J. Gornet, T. André, C. Rebischung, O. Bouché, J.L. Jouve. Final results of the intergroup FFCD-GERCOR-FNCLCC 03-07 phase III study comparing two sequences of chemotherapy in advanced gastric cancers. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl_8) : viii3 - viii463. Abstract Book of the 35th ESMO Congress Milan, Italy 8-12 October 2010: n° 8010
22. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschhoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
23. Galdy S, Cella CA, Spada F, Murgioni S, Frezza AM, Ravenda SP, Zampino MG, Fazio N. Systemic therapy beyond first-line in advanced gastric cancer: An overview of the main randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 ; 8428 :30044-5.
24. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, Alsina M, Ghidini M, Faustino C, Gorbunova V, Zhavrid E, Nishikawa K, Hosokawa A, Yalçın Ş, Fujitani K, Beretta GD, Cutsem EV, Winkler RE, Makris L, Ilson DH, Tabernero J. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e668. PMID: 30355453.
25. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
26. Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 2;390(10111):2461-2471.
27. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
28. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With



CANCERS DIGESTIFS

First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020 1;6(10):1571-1580.

29. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oriden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398:759-771.
30. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR,

Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.

31. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, Barajas O, Bai Y, Shen L, Tang Y, Wyrwicz LS, Xu J, Shitara K, Qin S, Van Cutsem E, Tabernero J, Li L, Shah S, Bhagia P, Chung HC. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021 Dec;600(7890):727-730.



CANCERS DIGESTIFS

C- CANCERS DE L'ŒSOPHAGE

1-Dans la maladie localisée

La chimiothérapie est utilisée en situation curative dans deux types de protocoles :
Les protocoles de radio-chimiothérapie concomitante [1,2].

L'essai princeps est celui de Herskovic [1] qui avait démontré la supériorité en termes de survie globale d'une radio-chimiothérapie concomitante (à base de 5-Fluorouracile et cisplatine) versus radiothérapie seule dans les cancers de l'œsophage inopérables et non métastatiques.

Le protocole de Herskovic utilisait une chimiothérapie à base de cisplatine 75 mg/m² et du 5-fluorouracile en perfusion continue sur 4 jours à la dose de 1000 mg/m².

Un essai de phase III avait comparé le FOLFOX en concomitant à la radiothérapie versus 5 fluorouracile et cisplatine, et avait démontré une non infériorité de ce protocole avec une moindre toxicité [3]. L'association paclitaxel et carboplatine a été également validée par l'étude de Van Hagen [4]. A noter que la RCC dans ce protocole dit CROSS était considérée comme étant néo-adjuvante à une chirurgie et que cette étude a inclus aussi bien des adénocarcinomes que des épidermoïdes.

Les protocoles de péri-opératoire : Environ 10% des patients inclus dans les essais de chimiothérapie péri-opératoire des cancers œsogastriques avait des adénocarcinomes œsophagiens. Il est licite de discuter cette stratégie devant un adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage [5-6].

Il existe des données sur la chimiothérapie néo adjuvante et adjuvante mais la qualité des études est très critiquable.

Notons, que L'essai de phase III ARTDECO a utilisé une radiochimio- concomitante dose escaladée avec paclitaxel-carboplatine hebdomadaire concomitant, dans le cadre du traitement exclusif de cancers de l'œsophage (épidermoïde (61%), adénocarcinome (39%). La survie sans progression à 3 ans était de 33,1% contre classiquement des SSP ne dépassant pas 20% dans tous les essais historiques [7].

La grande nouveauté fut L'étude CHECKMATE-577 première phase III multicentrique randomisée, en double aveugle contre placebo, à évaluer l'efficacité d'une immunothérapie par anti-PD-1 en



CANCERS DIGESTIFS

post-opératoire chez des patients atteints de cancers de l'œsophage stade II ou III ayant eu une résection (R0) après une RCT néoadjuvante et qui avaient une maladie pathologique résiduelle.

794 patients ont été randomisés avec un ratio 2:1 entre Nivolumab (240 mg toutes les 2 semaines, maximum 1 an, n = 532) ou un placebo (n = 262). Environ 60 % avaient un cancer de l'œsophage, 70 % de type adénocarcinome et près de 60 % avaient un statut ganglionnaire \geq ypN1 dans pour ces 2 entités. La SSM médiane était doublée (22,4 versus 11,0 mois) tandis que les événements indésirables (EI) liés au traitement étaient de grade 1 ou 2. Uniquement 9 % des patients ont présenté des EI graves sévères conduisant à l'arrêt du traitement [8].

Ainsi les protocoles recommandés sont :

En concomittant à la radiothérapie :

- Le protocole proposé est le suivant : Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire
- Les protocoles à base de 5fu plus cisplatine, FOLFOX et Paclitaxel Carboplatine peuvent être envisagés.
- Un protocole RCC exclusive à dose escaladée pour les adénocarcinomes du bas oesophage et en absence de possibilité chirurgicale reste une option de dernier recours.

En péri-opératoire :

- CF (perfusion continue) : 5-FU 750 à 800 mg/m²/j 5 jours (en perfusion continue) + Cisplatine 100 mg/m² (tous les 28 jours) (Protocole principalement pour le carcinome épidermoïde)
- Le protocole FLOT est une option pour les adénocarcinomes du bas oesophage et de la JOG Docetaxel 50 mg/m² J1, Oxaliplatine 85 mg/m² J1, Leucovorine 200 mg/m² J1 et 5FU 2600 mg/m² J1 en 24 H. (8 cycles au total : 4 cycles pré-opératoires et 4 cycles post-opératoires)

En adjuvant

- Discuter, si accès possible, le nivolumab en adjuvant si pas de maladie résiduelle sur pièce opératoire post RCC : 240 mg toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis 480mg toutes les 4 semaines pour une durée totale d'une année



CANCERS DIGESTIFS

2- Dans la maladie métastatique

L'impact de la chimiothérapie palliative sur la survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer de l'œsophage métastatique a été peu étudié. Aucun essai randomisé de chimiothérapie n'a démontré un gain significatif en survie.

Dans ce contexte orphelin, le protocole le plus utilisé est l'association d'une chimiothérapie 5Fu-cisplatine [9]. L'utilisation d'une des variantes du protocole FOLFOX peut être envisagée. Par contre, l'immunothérapie a connu de grandes avancées et a fait l'objet de plusieurs présentations lors des congrès internationaux.

Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) avancé non préalablement traité, l'immunothérapie permet d'obtenir des améliorations significatives de la survie, comparativement à la chimiothérapie seule, avec un profil de sécurité d'emploi tolérable. Les associations nivolumab/ipilimumab et nivolumab/chimiothérapie constituent deux options thérapeutiques potentielles innovantes qui pourraient modifier la pratique. Malheureusement, ces deux molécules ne sont pas disponibles au Maroc. Il est néanmoins intéressant de comparer les résultats en 1ère ligne du Nivolumab et du Pembrolizumab:

L'étude CheckMate-649 a testé dans les adénocarcinomes œsogastriques HER négatif en première ligne l'association du nivolumab à la chimiothérapie. Les patients étaient inclus quel que soit l'expression de PD-L1 mais le double critère principal d'évaluation était la survie globale (SG) et la survie sans progression était restreint à la population ayant un score combiné positif (CPS) PD-L1 ≥ 5 . Parmi les 1 581 patients inclus, la SG des 955 (60 %) présentant un CPS PD-L1 ≥ 5 était améliorée de façon significative (14.4 vs 11.1) [9].

De son côté, le Pembrolizumab a montré des résultats intéressants dans l'étude KEYNOTE-590. Dans cet essai, la combinaison Pembrolizumab plus chimiothérapie surclasse la chimiothérapie seule dans la SG, avec une médiane de 13,9 mois dans le premier groupe et de 8,8 mois dans le second pour les patients avec un CPS supérieur ou égal à 10. Pour le pool global des patients, la SG médiane sous Pembrolizumab plus chimiothérapie était de 12,4 mois contre 9,8 mois pour ceux sous chimiothérapie seule [10].



CANCERS DIGESTIFS

Rappelons enfin, que toutes les tumeurs digestives MSI sont candidates à un traitement par pembrolizumab [11].

Ainsi les protocoles recommandés sont :

- Cisplatine 75 mg/m² + 5FU 750 mg/m²/j sur 5 jours en perfusion continue toutes les trois à quatre semaines.
- Si accès : proposer le Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines en 1^{ère} ligne métastatique d'un carcinome épidermoïde ou adénocarcinome (CPS \geq 10) en association avec une chimiothérapie



CANCERS DIGESTIFS

Références :

1. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593-8. Version :16/12/2009
2. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius V, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer : an intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15:277-84.
3. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy (CRT) with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer (EC): Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA4003)
4. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP and all. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012 May 31;366(22):2074-84.
5. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer *N Engl J Med* 2006; 355:11-20
6. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O., Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-21
7. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, and al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997 Jul;33(8):1216-20.
8. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootscholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 1;384(13):1191-1203.
9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skocyzlas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced



CANCERS DIGESTIFS

gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40

10. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Oliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3

study. *Lancet*. 2021;398:759-771.

11. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.



CANCERS DIGESTIFS

D-Cancer du canal anal

1. Dans la maladie localisée

Jusqu'à 1970 l'amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive était le traitement principal mais cette attitude altérait la qualité de vie et exposait les patients à des récives locorégionales.

Depuis les études de Nigro et Cummings la radio-chimiothérapie concomitante est devenue le standard thérapeutique associant une radiothérapie externe à une chimiothérapie à base de 5fluorouracile 1000mg/m²/jour en perfusion continue sur 4jours et Mitomycine-C à 10mg/m² en bolus, avec un bénéfice en termes de diminution du taux de rechute et de survie avant colostomie [1,2]. La poursuite de la radio-chimiothérapie concomitante après la fin de la première séquence est décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de la réponse tumorale.

Un essai de phase III a comparé le protocole standard à base de 5FU/mitomycine versus 5FU/cisplatine en concomitant avec une radiothérapie. La conclusion était que le cisplatine ne faisait pas mieux que la mitomycine C, voire était inférieur étant donné la nécessité de plus de cycles de chimiothérapie en comparaison avec la mitomycine C [3]. La capécitabine a montré son équivalence au 5Fluorouracile dans un essai de phase II [4]. La mitomycine n'étant pas disponible au Maroc, c'est le protocole 5FU+Cisplatine qui sera retenu.

- **Protocole de radio-chimiothérapie concomitante :**

- Cisplatine 100mg/m² + 5FU perfusion continue (800mg/m²/J x5J), tous les 28 jours
- Ou Cisplatine 100mg/m² tous les 28 jours + capécitabine 825 mg/m²

2. Dans la maladie métastatique

Le cancer du canal anal étant rare avec uniquement 10à 20% de patients métastatiques, les données concernant le traitement systémique dans cette situation sont limitées. La polychimiothérapie à base de cisplatine et de 5-Fluorouracile était la plus utilisée [5]. Ce protocole peut être remplacé par le LV5FU2-Cisplatine, le 5-Fluorouracile peut être substitué par la capécitabine.



CANCERS DIGESTIFS

Des données d'études de phase II récentes ont démontré une efficacité intéressante des protocoles TCF (docetaxel, cisplatine et 5-Fluorouracile) modifié et Paclitaxel-carboplatine [6-9]. Une étude française de phase II [9] a testé le protocole TCF ou TCM modifié, chez des patients en bon état général, la survie sans progression était à 17% à 1 an (objectif principal de l'étude), et le taux de réponse à 86% dont 44% de réponse complète, avec une meilleure tolérance du TCF modifié. Ce dernier étant considéré actuellement comme un standard dans les recommandations internationales chez des patients en bon état général, OMS 0 et 1 [10,11].

Une étude randomisée de phase II [7] a comparé l'association considérée comme standard 5FU et cisplatine versus paclitaxel et carboplatine. Cette étude avait inclus 91 patients, le taux de réponse objective (RO) était de 57% pour cisplatine et 5-FU versus 59% pour carboplatine-paclitaxel. La survie médiane était significativement améliorée dans le bras carboplatine et paclitaxel : 12.3 versus 20 mois (hazard ratio 2.00; 95% CI 1.15-3.47, P =0.014). Les recommandations des différentes sociétés savantes internationales placent le carboplatine et paclitaxel comme nouveau standard [10,11].

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaires (IPC), Nivolumab et Pembrolizumab, ont été testés chez des patients atteints de carcinomes du canal anal réfractaires dans des phases II et Ib respectivement. Les deux thérapies ont été associées à des taux de réponse de 17 et 24% respectivement. Les IPC ne sont pas encore approuvés dans cette indication au Maroc [12-13].

Protocoles recommandés :

- Carboplatine AUC 6 à J1 + Paclitaxel Hebdomadaire : 90 mg/m² par semaine à J1, J8, J15, tous les 21 jours
- Cisplatine 100 mg/m² + 5FU perfusion continue (800mg/m²/J x5J), tous les 28 jours
- Ou Cisplatine 80mg/m² + capécitabine 1000 mg/m² x 2 / J pendant 14 jours, tous les 21 jours
- Ou LV5FU2-Cisplatine : Cisplatine 50 mg/m² à J1 + 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 48 heures sur diffuseur portable. Tous les 14 jours
- TCF modifié : Docetaxel 40 mg/m² + Cisplatine 40 mg/m² à J1 + 5FU 2400 mg/m²/j pendant 48 heures, tous les 14 jours, chez des patients en bon état général : OMS0-1



CANCERS DIGESTIFS

Références :

1. Nigro ND, Seydel HG, Considine B Jr et al. Combined radiotherapy and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983; 51: 1826–1829.
2. Cummings BJ, Keane TJ, O’Sullivan B, Wong CS et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1115–1125.
3. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 199: 1914–1921.
4. Glynne-Jones R, Meadows H. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72(1):119-26.
5. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol*. 1993 Dec;16(6):536-40.
6. Kim R, Byer J, Fulp WJ, et al. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology*. 2014;87(2):125-132.
7. Rao S, Sclafani F, Gronlie Guren M, Adams RA, Benson A, Sebag-Montefiore D, et al. InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. *Ann Oncol* 2018;29:viii715-viii716
8. Kim S, Jary M, Mansi L, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5- fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3045- 3050. 69.
9. Kim S, Francois E, Andre T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19(8):1094-1106.
10. Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, Borg C, Francois E, Goere D, Huguet F, Peiffert D, Siproudhis L, Ducreux M, Bouché O. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis*. 2017 Aug;49(8):831-840
11. S. Rao, M. G. Guren, K. Khan, G. Brown, A. G. Renehan, S. E. Steigen, E. Deutsch, E. Martinelli & D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Anal cancer: ESMO



CANCERS DIGESTIFS

Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2021)

12. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017;28:1036-41.

13. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:446-53.



CANCERS DIGESTIFS

E- CANCER DU PANCRÉAS

Après le bilan d'extension loco-régional et à distance, l'adénocarcinome du pancréas peut être classé en plusieurs catégories : résécable, borderline, localement avancé ou métastatique. Le protocole thérapeutique varie selon la (catégorie) et doit également tenir compte de l'état général et nutritionnel.

1. Dans la maladie localisée

1.1. La chimiothérapie adjuvante dans la maladie résécable

La chimiothérapie adjuvante est un standard thérapeutique dans les cancers du pancréas réséqués tous stades confondus.

Au total 3 essais randomisés [1, 2, 3,4] et deux méta-analyses [5, 6] ont démontré un gain significatif en survie sans maladie et en survie globale en faveur d'une chimiothérapie adjuvante versus observation.

Globalement les protocoles de chimiothérapies ayant montré ce bénéfice sont le FUFOL Mayo Clinique dans la cadre de l'essai ESPAC-1 [3] avec un gain en survie de 6 mois, et la Gemcitabine dans le cadre de l'étude CONKO [4] où la survie globale estimée à 3 ans est passée de 20.5% dans le bras contrôle à 34% dans le bras gemcitabine.

L'analyse de sous-groupe dans l'essai CONKO [4] a montré que l'effet de la gemcitabine sur la survie sans récurrence était significatif que les patients soient R0 ou R1.

Le choix entre ces deux protocoles a été tranché grâce aux résultats d'un essai randomisé de phase III (ESPAC-3) [7] qui a comparé FUFOL (x 6 mois) versus Gemcitabine (x 6 mois). Celui-ci n'a pas démontré de différence significative entre les deux protocoles en termes d'efficacité, par contre le profil de tolérance et donc de compliance étaient meilleurs avec la gemcitabine. La Gemcitabine s'est donc imposée comme Gold standard dans le traitement adjuvant des cancers du pancréas.

Une étude de phase III récente, ESPAC 4, avait démontré une supériorité en survie globale de l'association capécitabine et Gemcitabine versus gemcitabine seule [8]. Cependant ce protocole ne figure que dans les recommandations américaines NCCN et n'a toujours pas intégré les recommandations européennes.



CANCERS DIGESTIFS

A l'ASCO 2018, l'étude de phase III PRODIGE 24 a été présentée. La Gemcitabine, a été comparée au FOLFIRINOX modifié pendant 6 mois (12 cycles), démontrant une amélioration de la SSM (médiane: 21,6 vs. 12,8 mois, HR: 0,58, $p < 0.0001$) et de la SG (médiane: 54,4 vs. 35 mois, HR=0,64, $p=0,003$) chez les patients OMS 0-1 sans diarrhée majeure ni contre-indication cardiaque au 5-FU [9]. En revanche, l'étude de phase III APACT n'avait pas démontré de supériorité de l'association gemcitabine plus nab-paclitaxel sur la gemcitabine seule [10]

Le FOLFIRINOX modifié reste donc le standard thérapeutique dans les adénocarcinomes du pancréas, en situation adjuvante.

Ainsi, les protocoles recommandés sont :

- **mFOLFIRINOX** (si éligible : OMS 0-1 sans diarrhée majeure ni contre-indication cardiaque): Oxaliplatine 85 mg/m² , puis acide folinique 400 mg/m² (ou I-folinique 200 mg/m²), puis après 30 min démarrer en y irinotécan 150 mg/m² puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h par infuseur portable , tous les 14 jours , pendant 6 mois .
- **Si non éligible au mFOLFIRINOX :**
 - Gemcitabine : 1000 mg/m² j1, j8, j14 tous les 28 jours x6 cures
 - Ou Gemcitabine + Capécitabine : Gemcitabine 1000 mg/m² j1 , j8 , j14 , plus capécitabine 1660 mg/m²/j par voie orale en deux prises pendant 21 jours , tous les 28 jours , x 6 cures

1.2. Dans la Maladie localisée borderline

La tumeur sera considérée comme résécable s'il y a une bonne réponse à la chimiothérapie. Plusieurs séries rétrospectives et prospectives ont démontré une amélioration du taux de résection R0 et des résultats de survie prometteurs avec une stratégie néo-adjuvante [11]. Le protocole FOLFIRINOX (utilisé dans la maladie métastatique), a donné des résultats prometteurs dans des petites séries de patients avec une résécabilité borderline, entraînant des taux de réponses objectives de 30%–45% [12-14].



CANCERS DIGESTIFS

1-3. Dans la maladie métastatique ou localement avancée

Lorsque le patient n'a pas de métastases et la tumeur n'est pas considérée borderline, la tumeur du pancréas devient localement avancée

Pour les patients ayant un cancer du pancréas localement avancé ou métastatique, la chimiothérapie est un standard thérapeutique chez des patients en bon état général. Des études ayant comparé chimiothérapie versus un traitement de support ont rapporté un allongement de la survie globale [15, 16]. Le 5FU a été largement étudié dans cette indication depuis les années 50 avec des réponses objectives très variables pouvant aller de 0 à 68%. Dans l'étude randomisée de Burris [16] pour des patients avec cancer du pancréas métastatique, une chimiothérapie hebdomadaire par 5FU (600 mg/m² en bolus) a été comparée à un traitement par gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion de 30 min, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 = schéma de Burris). La gemcitabine avait démontré sa supériorité en terme de survie globale (4,4 versus 5,6 mois) et dès lors était devenue un standard thérapeutique dans les cancers du pancréas avancés.

Un doublet de chimiothérapie, associant la gemcitabine au cisplatine, ou oxaliplatine ou capécitabine, a été testé dans plusieurs essais de phase III, compilés dans deux méta analyses récentes ayant démontré un bénéfice marginal en survie globale, uniquement chez les patients en excellent état général au prix d'une majoration significative de la toxicité [17-20]. L'association Erlotinib et gemcitabine avait également démontré un bénéfice en survie globale significatif mais considéré comme faible (6,2 mois vs 5,9 mois; $p = 0,038$) [21]. Deux grands essais de phase III randomisés ont permis d'obtenir deux standards thérapeutiques internationaux dans l'adénocarcinome du pancréas métastatique : Gemcitabine plus Nabpaclitaxel (non disponible au Maroc) et FOLFIRINOX. L'essai randomisé IMPACT a démontré un bénéfice significatif en survie globale de la Gemcitabine plus Nabpaclitaxel versus Gemcitabine seule (6,6 mois versus 8,7 mois, $p < 0,0001$) chez 861 patients traités pour adénocarcinome du pancréas métastatique en première ligne [22]. Dans un essai multicentrique de phase III (PRODIGE 4/ACCORD 11) le schéma FOLFIRINOX a montré une amélioration significative de la SG en comparaison à la gemcitabine en monothérapie (11,1 versus 6,8 mois $p < 0,001$), avec une toxicité importante néanmoins gérable [23]. Le schéma FOLFIRINOX (+ facteurs de croissance) représente un standard thérapeutique actuel chez des patients avec un performance status à 0-1 et un taux de bilirubine $< 1,5 \times$ normale.

Par ailleurs, les résultats de l'étude de phase II randomisée PANOPTIMOX présentés à l'ASCO 2018 suggèrent que la maintenance par LV5FU2 après 4 mois de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX pourrait être une option [24].



CANCERS DIGESTIFS

Chez les patients ayant une mutation germinale BRCA 1/2. L'étude POLO a comparé en maintenance un inhibiteur de l'enzyme PARP, l'olaparib, ou un placebo après 3 4 mois de chimiothérapie d'induction avec un platine. Elle a montré une supériorité de l'olaparib sur la SSP (7,4 vs. 3,8 mois ; HR : 0,53 ; $p=0,004$) [25]. L'olaparib n'a pas encore l'AMM au Maroc dans cette indication.

Très récemment, l'association de l'irinotécan nanoliposomal encapsulé (non disponible au Maroc), avec le 5FU, et l'acide folinique a démontré un bénéfice en survie globale (6.1 versus 4.2 mois), survie sans progression et réponse objective versus 5-FU/LV seul, en 2ème ligne métastatique [26]. Au congrès de l'ASCO 2023, l'étude de phase III NAPOLI-3 qui comparait le NALIRIFOX à l'association gemcitabine et nab-paclitaxel, a objectivé une nette amélioration de la survie globale en faveur du bras NALIRIFOX au prix d'un coût assez conséquent de la trithérapie [27].

Ainsi, les protocoles recommandés sont :

En 1^{ère} ligne

- **FOLFIRINOX** : Oxaliplatine 85mg/m², irinotécan 180mg/m², acide folinique 400mg/m², 5FU bolus 400mg/m² suivi de 5 FU en perfusion continue sur 48h 2400mg/m² (uniquement chez les patients PS 0-1, sans maladie coronarienne et taux de bilirubine < 1,5x normale) + GCSF 1 inj sous cutanée par jour de J7 à J 11 de la cure. Une maintenance par LV5FU2 jusqu'à progression après 4 mois de FOLFIRINOX est une option
- **Gemcitabine plus nab-paclitaxel** (si accès au Nabpaclitaxel): Nab-paclitaxel 125 mg/m² en perfusion de 30-40 min à J1, puis gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1. Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4 (J1, J8 et J15, 1 cycle = 4 semaines) (si contre-indication au FOLFIRINOX)
- **Gemcitabine** 1000mg/m² J1, J8, J15 tous les 28 jours x 6 cures (si contre-indication au FOLFIRINOX)
- **olaparib** 300 mg matin et soir en traitement de maintenance jusqu'à progression Si mutation germinale BRCA1/2 et absence de progression après au minimum 4 mois de chimiothérapie à base de platines

En 2^{ème} ligne :

- **Gemcitabine** (+/- Nabpaclitaxel) : si FOLFIRINOX en première ligne
- **FOLFOX** : si gemcitabine en 1ère ligne
- **5-FU + nal-IRI** : si gemcitabine en 1ère ligne (si nal-IRI accessible)



CANCERS DIGESTIFS

Références :

1. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater--results of a controlled, prospective, randomised multicentre study.
2. Bakkevold KE, Arnesjø B, Dahl O, Kambestad B. Eur J Cancer. 1993; 29A(5):69 Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Derveniz C, Fernandez- Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. Lancet. 2001; 358(9293):1576.
3. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Derveniz C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2004; 350(12):1200
4. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, Schramm H, Bechstein WO, Niedergethmann M, Schmidt-Wolf I, Roll L, Doerken B, Riess H. JAMA. 2007; 297(3):267
5. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. Stocken DD, Büchler MW, Derveniz C, Bassi C, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Bakkevold KE, Takada T, Amano H, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Metaanalysis Group. Br J Cancer. 2005; 92(8):1372.
6. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. Butturini G, Stocken DD, Wente MN, Jeekel H, Klinkenbijn JH, Büchler MW, Neoptolemos JP, Pancreatic Cancer Meta-Analysis Group. Arch Surg. 2008;143(1):75
7. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Valle JW, Palmer DH, Buckels JA, Thompson J, McKay CJ, Rawcliffe CL, Büchler MW, European Study Group for Pancreatic Cancer. JAMA. 2010; 304(10):1073
8. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, Faluy O, O'Reilly DA, Cunningham D, Wadsley J, Darby S, Meyer T, Gillmore R, Anthony A, Lind P, Glimelius B, Falk S, Izbicki JR, Middleton GW, Cummins S, Ross PJ, Wasan H, McDonald A, Crosby T, Ma YT, Patel K, Sherriff



CANCERS DIGESTIFS

- D, Soomal R, Borg D, Sothi S, Hammel P, Hackert T, Jackson R, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. Lancet. 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024*
9. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Abdelghani, M. B., Chia-chi Wei, A., Raoul, J. L. Bachet, J. B. (2018). Unicancer GI PRODIGE 24/ CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol*, 36 suppl, abstr LBA4001
 10. Tempero MA, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter J, Oh DY, Li CP, Tortora G, Chang HM, Lopez CD, Bekaii-Saab T, Ko AH, Santoro A, Park JO, Noel MS, Frassinetti GL, Shan YS, Dean A, Riess H, Van Cutsem E, Berlin J, Philip P, Moore M, Goldstein D, Tabernero J, Li M, Ferrara S, Le Bruchec Y, Zhang G, Lu B, Biankin AV, Reni M; APACT Investigators. Adjuvant nab-Paclitaxel + Gemcitabine in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Results From a Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):2007-2019. doi: 10.1200/JCO.22.01134. Epub 2022 Dec 15.
 11. Assifi MM, Lu X, Eibl G et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta- analysis of phase II trials. *Surgery* 2011;150: 466–473. 33.
 12. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Aitini E, Barni S. Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato D. FOLFIRINOX-based neoadjuvant therapy in borderline resectable or unresectable pancreatic cancer: a meta-analytical review of published studies. *Pancreas*. 2015;44:515–521
 13. Boone BA, Steve J, Krasinskas AM, Zureikat AH, Lembersky BC, Gibson MK, Stoller RG, Zeh HJ, Bahary N. Outcomes with FOLFIRINOX for borderline resectable and locally unresectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013;108:236–241
 14. Yoo C, Kang J, Kim KP, Lee JL, Ryoo BY, Chang HM, Lee SS, Park DH, Song TJ, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Park JH, Hwang DW, Song KB, Lee JH, Kim SC. Efficacy and safety of neoadjuvant FOLFIRINOX for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: improved efficacy compared with gemcitabine- based regimen. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46337-46347
 15. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593-600.
 16. Burris HA3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
 17. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler M, Gonnermann M, Schonekas A, Rost H et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus



CANCERS DIGESTIFS

- cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2006 ; 20:3946-52.*
18. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009 27:5513-8.
19. Ciliberto D1, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, Tagliaferri P. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer.* 2013 Feb;49(3):593-603. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.019. Epub 2012 Sep 16.
20. Sun C, Ansari D, Andersson R, Wu DQ. Does gemcitabine-based combination therapy improve the prognosis of unresectable pancreatic cancer? *World J Gastroenterol.* 2012 Sep 21; 18(35):4944-58.
21. Moore MJ, Golstein D, Hamm J, A. Figer, J. Hecht, S. Gallinger et al. Erlotinib improve survival when added to gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. A phase III trial. The National Cancer of Canada Clinical Trials Group (NCI-CTG). *J Clin Oncol* 2007 20;25:1960-6.
22. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1691-703
23. Conroy T1, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 12; 364(19):1817-25.
24. Dahan, L., Phelip, J. M., Le Malicot, K., Williet, N., Desrame, J., Volet, J., Francois, E. (2018). FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol*, 36 suppl, abstr 4000
25. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 25;381(4):317-327.



CANCERS DIGESTIFS

26. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G et al.

Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387: 545–557.

27. Zev A. Wainberg, Davide Melisi, Teresa

Macarulla, Roberto Pazo-Cid, Sreenivasa R Chandana, Christelle De La Fouchardiere, Andrew Peter Dean, Igor Kiss, Woojin Lee,

Thorsten Oliver Goetze, Eric Van Cutsem, Andrew Scott Paulson, Tanios S. Bekaii-Saab, Shubham Pant, Richard Hubner, Zhimin Xiao, Huanyu Chen, Fawzi Benzaghrou, Eileen Mary O'Reilly. NAPOLI-3: A randomized, open-label phase 3 study of liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC). J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 4; abstr LBA661)



CANCERS DIGESTIFS

F - CANCERS DES VOIES BILIAIRES

1. En situation adjuvante

Jusqu'en 2017 aucun essai n'avait démontré l'intérêt d'une chimiothérapie. Le seul essai retrouvé était une phase III randomisée de Takada et al (5FU + mitomycine C) uniquement pour les cancers de la vésicule biliaire (survie à 5 ans de 26 % vs 14 % ; $p = 0,036$). Il n'y avait pas de bénéfice dans le groupe des cholangiocarcinomes des voies biliaires (41 % vs 28 %, NS). L'essai est très controversé du fait du caractère hétérogène (voies biliaires et vésicules biliaires associées à des cancers ampullaires et des cancers du pancréas) [1].

En 2017, L'essai de phase III anglais BILCAP a comparé 6 mois de Capecitabine (1250 mg/ m² X2/j - 8 cycles) versus la surveillance chez un total de 447 patients opérés, avec pour objectif principal la SG. La Capécitabine a été associée à une amélioration de la survie globale (51,1mois vs 36,4 mois). De ce fait, la capécitabine est devenue le nouveau standard thérapeutique [2].

L'essai ESPAC-3 est le seul essai adjuvant de phase III disponible pour les cancers péri-ampullaires (428 patients dont 297cancers ampullaires). La SG a été de 43,1 mois avec la chimiothérapie (bras 5FU et gemcitabine groupés) contre 35,2 mois sans (HR : 0,86 ; $p=0,25$). La significativité statistique a été atteinte (HR : 0,75; $p=0,03$) après ajustement sur l'âge, cancer biliaire, différenciation tumorale faible, statut N+ [3].

Ainsi, les protocoles recommandés en situation adjuvante sont :

En situation adjuvante:

- Capécitabine 1250mg/m² x2 /j x 14 jours pendant 8 cycles
- Dans les cancers péri-ampullaires N+. Le protocole sera adapté selon le phénotype immunohistochimique:
- Intestinal : FOLFOX ou CAPOX
- Pancréato-biliaire : FOLFIRINOX modifié, gemcitabine ou capécitabine.



CANCERS DIGESTIFS

2 . En situation palliative (métastatique ou localement avancée non résécable) :

2-1. 1^{ère} Ligne thérapeutique :

L'étude ABC-02 était le premier essai de phase III, ayant démontré un bénéfice d'une chimiothérapie palliative à base de Gemcitabine + Cisplatine (GEMCIS) versus Gemcitabine seule, chez des patients porteurs d'un cancer des voies biliaires (vésicule biliaire ou voie biliaire principale) [4].

L'association Gemcitabine + Oxaliplatine (GEMOX) est une alternative au schéma (GEMCIS) [5] selon une revue systématique de 33 études où la médiane de SG était de 9,5 mois dans le groupe (GEMOX) et de 9,7 mois dans le groupe (GEMCIS) s'élevant dans ce dernier à 11,7 mois dans une analyse restreinte aux études avec un schéma de cisplatine (25-35 mg/m² jours 1 et 8), mais au prix d'une toxicité restant supérieure à celle des schémas GEMOX.

L'immunothérapie antichéckpoint a également rejoint l'arsenal thérapeutique des cancers des voies biliaires : TOPAZE-1, est un essai de phase III comparant l'ajout du durvalumab (anticorps anti-PD-L1) jusqu'à progression au standard gemcitabine/cisplatine (maximum 8 cycles) dans les cancers biliaires avancés. Cette étude était positive sur son critère principal, la survie globale avec une diminution du risque de décès de 20% [6]. Faisant de l'association Durvalumab et GEMCIS un nouveau standard thérapeutique.

L'essai KeyNote 966 est un essai de phase III comparant l'adjonction du pembrolizumab (anticorps anti-PD1) au standard CIS-GEM : cette étude a permis d'améliorer la survie globale et la durée de réponse. Sans améliorer la SSP ni le taux de réponse. En maintenant la qualité de vie des patients (aucune différence des scores de qualité de vie entre baseline et S18 avec tous les questionnaires). L'association CISGEM + Pembrolizumab : un autre nouveau standard en 1^{ère} ligne des cancers des voies biliaires avancés [7].

2-2. 2^{ème} Ligne thérapeutique :

L'essai de phase III britannique ABC-06 a comparé un schéma FOLFOX aux soins de support chez 162 patients avec cancer biliaire avancé, en bon état général et dont la maladie avait progressé sous (ou après) CISGEM. Les patients traités par FOLFOX ont eu une amélioration de la SG qui était l'objectif primaire de l'étude (6,2 vs. 5,3 mois, HR : 0,69, p=0,031) [8]. Les résultats de l'étude NIFTY



CANCERS DIGESTIFS

présentés à l'ASCO 2021 ont objectivé un bénéfice en SSP et en SG de l'association 5FU – Irinotecan nanoliposomal (Nal-Iri) par rapport au 5FU seul [9].

Par ailleurs, la thérapie ciblée par Ivosidénib avait démontré un bénéfice en survie sans progression versus placebo dans l'étude de phase III ClarIDHy chez des patients présentant une mutation IDH1 (détectée dans 15% des cas) [10]. De même la mutation FGFR2 est retrouvée dans 15% des cancers des voies biliaires avancés essentiellement intrahépatiques et plusieurs essais de phase II ont démontré l'intérêt des anti-FGFR2 dans cette situation [11-12]. La surexpression de Her2 est retrouvée dans 15% des cholangiocarcinomes extrahépatiques cette fois-ci avec également une efficacité des anti-Her2 dans des essais de phase I/II [13-15]. La mutation BRAF V600E est retrouvée dans 5 % des cancers biliaires (majoritairement intra-hépatiques) et est également sensible à une association de dabrafénib et tramétinib dans un essai de phase II [16]. Une instabilité des microsatellites (MSI) est retrouvée dans environ 2 % des cancers biliaires avancés témoignant d'une efficacité du pembrolizumab dans cette situation [17]. Des mutations du gène KRAS G12C est retrouvée dans environ 1% des cancers biliaires, l'adagrasib semble avoir une certaine efficacité sur ce type de mutation [18].

Le Larotrectinib a également démontré une efficacité dans les cancers des voies biliaires NTRK réarrangés (1% des cas) [19].

Un panel NGS est habituellement recommandé en 2ème ligne afin de traiter de façon ciblée, incluant au minimum : les mutations IDH1, BRAF, KRAS, les fusions/réarrangements des gènes FGFR2 et NTRK, en plus du phénotype Her2 en immunohistochimie et du statut MSI [20].

Ainsi, les protocoles recommandés sont :

En 1ère ligne

CISGEM : Gemcitabine 1g/m² j1-j8 + Cisplatine 25mg/m² j1-j8 toutes les 3 semaines

CISGEM (max 8cycles) +**Durvalumab** (si accessible) **1500** mg toutes les 3 semaines pendant la chimiothérapie de première ligne par CISGEM, puis toutes les 4 semaines jusqu'à progression.

CISGEM+ Pembrolizumab (si accessible) 200 mg (dose fixe) toutes les 3 semaines pendant la chimiothérapie de première ligne par CISGEM, puis toutes les 4 semaines jusqu'à progression.

GEMOX : Gemcitabine 1g/m² j1 + Oxaliplatine 100 mg/m² j1 toutes les 2 semaines si contre-indication au cisplatine



CANCERS DIGESTIFS

En 2ème ligne

- Le protocole recommandé (après échec du CISGEM) est : FOLFOX : Oxaliplatine 85 mg/m² en 2h, Acide folinique 400 mg/m² (ou acide l-folinique 200 mg/m²), puis 5FU 400 mg/m² puis 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46 h.
- En cas d'altération moléculaire ciblable et accès à la thérapie ciblée indiquée :
 - Mutation IDH1 : Ivosidénib
 - Fusion/réarrangement FGFR2 : pémigatinib, futibatinib
 - Amplification/surexpression HER2 : zanidatamab, trastuzumab plus pertuzumab, FOLFOX plus trastuzumab
 - Mutation BRAF V600E : dabrafénib plus tramétinib
 - Statut MSI/dMMR : pembrolizumab (si pas d'immunothérapie en 1ère ligne)
 - Mutation KRAS G12C : adagrasib
 - Fusion NTRK : larotrectinib



CANCERS DIGESTIFS

Références :

1. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002;95: 1685-95.
2. Primrose JN. et al., ASCO® 2017 - Abstract 4006
3. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012 Jul 11;308(2):147-56.
4. JW Valle et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine versus for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 ; 362 (14) : 1273-1281.
5. Fiteni F, Nguyen T, Vernerey D, Paillard M-J, Kim S, Demarchi M, et al. Cisplatin/gemcitabine or oxaliplatin/gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancer: a systematic review. *Cancer Med* 2014 Dec;3(6):1502-11
6. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol* 2022b;33 (suppl_7):S19-S26.
7. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1853-65.
8. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701.
9. Changhoon Yoo, Kyu-Pyo Kim, Ilhwan Kim, Myoung Joo Kang, Jaekyung Cheon, Byung Woog Kang, Hyewon Ryu, Jae Ho Jeong, Ji Sung Lee, Kyung Won Kim, and Baek-Yeol Ryoo. Liposomal irinotecan (nal-IRI) in combination with fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for patients with metastatic biliary tract cancer (BTC) after progression on gemcitabine plus cisplatin (GemCis): Multicenter comparative randomized phase 2b study (NIFTY). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 4006-4006
10. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, et al. ClarIDHy: A global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients



CANCERS DIGESTIFS

with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl_5): LBA10

11. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020b; 21:671-84.
12. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023;388:228-39.
13. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021a ;22:1290-300.
14. Lee CK, Chon HJ, Cheon J, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023 ;8:56-65.
15. Meric-Bernstam F, Beeram M, Hamilton E, et al. Zanidatamab, a novel bispecific antibody, for the treatment of locally advanced or metastatic HER2-expressing or HER2-amplified cancers: a phase 1, dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol* 2022;23:1558-70.
16. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-43.
17. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022;33:929-38.
18. Bekaii-Saab TS, Spira AI, Yaeger R, et al. KRYSTAL-1: Updated activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients (Pts) with unresectable or metastatic pancreatic cancer (PDAC) and other gastrointestinal (GI) tumors harboring a KRASG12C mutation. *ASCO Gastrointest Cancer Symposium 2022*;A519.
19. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018 22;378(8):731-9.
20. Malka D, Blanc JF, Boleslawski E, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Camus-Duboc M, Coriat R, Crehange G, De Baère T, de la Fouchardière C, Dromain C, Edeline J, Gelli M, Guiu B, Horn S, Laurent-Croise V, Lepage C, Lièvre A, Lopez A, Manfredi S, Meilleroux J, Neuzillet C, Paradis V, Prat F, Ronot M, Rosmorduc O, Roth G, Sa Cunha A, Sarabi M, Soubrane O, Turpin A, Verlingue L. « Cancer des voies biliaires ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Septembre 2023, en ligne [<http://www.tncd.org>].



CANCERS DIGESTIFS

G-Carcinome hépato-cellulaire

1. En situation adjuvante

Un seul essai en adjuvant d'interprétation difficile : l'essai IMBRAVE-050 [1] a randomisé 668 patients entre une association d'immunothérapie Atézolizumab plus Bévacicumab et surveillance seule, chez des patients présentant un CHC Child-Pugh A, après un traitement à visée curative (chirurgie ou thérapie ablatrice). La SSR (critère de jugement principal) était significativement supérieure dans le bras expérimental (SSR à 1 an : 78% Vs. 65% ; HR : 0,72 ; $p=0,012$). Il s'agit d'une étude positive puisque la combinaison Atézolizumab + Bévacicumab, en adjuvant, permet d'améliorer la SSR, de maintenir la QdV des patients durant le traitement. Mais ...

Suivi modeste (17 mois).

Les courbes de SSR se rejoignent à 2 ans.

Pas de données de survie globale.

Pas de différence significative de la QdV mais amélioration en post opératoire dans le bras surveillance, non constaté dans le bras Atézolizumab-Bévacicumab.

Cette association n'est pas pour l'instant pas un standard en attendant les résultats de la survie globale.

2. En situation palliative (CHC avancés) :

2-1 . 1^{ère} Ligne thérapeutique :

Le CHC est une pathologie chimiorésistante, aucune chimiothérapie conventionnelle n'ayant démontré un bénéfice en survie dans les CHC avancés [2].

Un essai phase III randomisé (essai SHARP, 602 malades inclus), avait démontré un bénéfice en survie globale du sorafenib (thérapeutique ciblée, anti-VEGFR, anti-PDGFR, anti-BRAF) versus placebo chez des patients atteints de CHC évolué appartenant à la classe A de Child-Pugh [3]. L'indication a été étendue aux patients Child B dans les recommandations européennes [4]. Le sorafenib est ainsi indiqué chez les patients non éligibles pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, ou chimioembolisation), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A.



CANCERS DIGESTIFS

Le lenvatinib (un inhibiteur VEGFR 1 à 3, FGFR 1 à 4, PDGFR, RET et KIT) avait démontré sa non infériorité au sorafenib dans un essai de phase III récent : dans les CHC stade B ou C de la classification BCLC, Child A, et un PS 0-1. La SG médiane était de 13,6 mois (lenvatinib) vs 12,3 mois (sorafenib). Il y avait une amélioration significative de la SSP (7.4 vs 3.7 mois, HR 0.66) ainsi que du taux de réponses objectives (24% vs 9%). Le lenvatinib est considéré comme une alternative au sorafenib en première ligne [5].

Récemment, les résultats publiés de l'étude de phase III IMbrave 150 [6] comparant l'association de l'atézolizumab et du bévacizumab au traitement par sorafénib chez des patients atteints de CHC (OMS 0/1 et score de CHILD A) ont montré un bénéfice significatif en SG (19.2 vs 13.4 mois, HR 0.66, $p < 0.0009$), en SSP (6,9 contre 4,3 mois, HR 0,65, $p=0.0001$) et en taux de réponse selon RECIST 1.1 (30 % vs 11) en faveur de l'association. Le temps à détérioration de la qualité de vie est significativement allongé par l'association atezolizumab-bévacizumab. Le risque de saignement par rupture de varices œsophagiennes est majoré sous bévacizumab (11 % vs 2 %) imposant un bilan endoscopique et traitement préventif de rupture des varices avant l'instauration du traitement.

L'association Tremelimumab et Durvalumab, non disponible au Maroc, est également considérée actuellement comme un standard en première ligne, en cas de non éligibilité à l'atézolizumab plus Bevacizumab, en se basant sur les données de l'essai de phase III HIMALAYA, ayant démontré sa supériorité en survie globale par rapport au Sorafénib [7].

2-2. 2ème Ligne thérapeutique :

En 2ème ligne : trois thérapies ciblées ont prouvé leur efficacité contre placebo, dans des CHC Child A, pré-traités par Sorafenib [8-10].

Le Regorafenib, a augmenté significativement la SG par rapport au placebo dans l'étude RESORCE (10,6 mois versus 7,8 months). Le Cabozantinib, à la dose de 60mg per os par jour, testé dans l'essai CELESTIAL, a démontré un bénéfice du cabozantinib en SG (10,2 versus 8 mois ; HR = 0,76 ; IC95 : 0,63-0,92 ; $p = 0,0049$) et en SSP (5,2 versus 1,9 mois ; HR = 0,44 ; IC95 : 0,36-0,52 ; $p < 0,0001$).

Le Ramucirumab a augmenté également la SG par rapport au placebo (8,5 mois vs 7,3 mois, HR : 0,710; $p=0.0199$) particulièrement chez les patients ayant une AFP ≥ 400 selon l'étude REACH2.



CANCERS DIGESTIFS

Ainsi, les protocoles recommandés dans les CHC avancés sont :

En 1ère ligne

- **Atézolizumab (1200 mg) + Bévacicumab (15 mg/kg)** : toutes les 3 semaines (en attente d'AMM Marocaine)
- **Sorafénib** : 800mg par jour en deux prises en continu, si contre-indication à l'association atézolizumab-bévacicumab
- **Lenvatinib**: 12mg par jour si >60kg et 8mg par jour si poids<60kg, si intolérance au sorafénib

En 2ème ligne

• Après traitement par atézolizumab+bévacicumab :

- Sorafénib
- Lenvatinib (si accessible)
- Régorafénib (si accessible)
- Cabozantinib (si accessible)
- Ramucirumab si AFP≥400 (si accessible)

• Après traitement par sorafénib :

- Régorafénib (si accessible)
- Cabozantinib (si accessible)
- Ramucirumab si AFP≥400 (si accessible)



CANCERS DIGESTIFS

Références :

1. Chow P; Chen P; Cheng AL; Kaseb AO, Kudo M et al. IMbrave050: Phase 3 study of adjuvant atézolizumab + bévacicumab + bevacizumab versus active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of disease. AACR 2023, Cancer Res (2023) 83 (8_Supplement): abstract CT003
2. J.-C. Barbare. Traitement du carcinome Hépatocellulaire. EMC 2008, 7-038-A-20
3. JM. Llovet et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2008 359; 4 : 378-390
4. C. Verslype, O. Rosmorduc & P. Rougier, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii41–vii48, 2012
5. Cheng A.L., R.S. Finn, S. Qin, K.-H. Han, K. Ikeda, F. Piscaglia, et al. (2017) Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). Journal of Clinical Oncology 35,(15)_ suppl 40014001.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
7. Abou-Alfa GK; Lau G; Kudo M, Chan SL. Trémélimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8). <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>
8. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al; RESORCE Investigators (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. Jan 7;389(10064):56-66
9. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5; 379(1):54-63.
10. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):282-296.



CANCERS DIGESTIFS

H-Tumeurs neuroendocrines (le référentiel détaillé est disponible)

1. Tumeurs neuroendocrines bien différenciées (Grade 1 et Grade 2) :

Ce sont des tumeurs rares, la majorité des recommandations émanent d'avis d'experts, en dehors d'essais de phase III récents ayant introduit le sunitinib et l'everolimus dans l'arsenal thérapeutique [1].

Ainsi les protocoles recommandés sont :

- **Dans la maladie localisée :**
- Il n'y a aucune indication de traitement médical adjuvant. Par contre, en cas de syndrome sécrétoire un traitement médical pourra précéder la chirurgie.
- **Dans la maladie métastatique :**
- En cas de syndrome carcinoïde : Le traitement de première intention repose sur les analogues de la somatostatine.
- Le choix préférentiel est : Lanréotide LP 120 mg (Somatuline) en injection tous les 28 jours.
- A défaut, l'Octréotide 150 à 250µg 2x/jour en sous cutané peut être une solution à court terme.
- En cas de métastases hépatiques résécables RO, une chirurgie du primitif et des métastases doit être discutée systématiquement.
- En cas de maladie métastatique asymptomatique, avec un envahissement hépatique <25-50%, un traitement par Somatuline LP 120 mg J1 J28 à visée anti tumorale ou à défaut une surveillance rapprochée peuvent être envisagées.
- En cas de métastases progressives et /ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique, et/ou envahissement hépatique > 50 % et/ou métastases osseuses et/ou Ki67 > 10 % :

En 1ère ligne :

- la chimiothérapie est le choix préféré.
- En absence de streptozotocine, deux protocoles peuvent être envisagés en priorité :
- 5FU + Dacarbazine : Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % et Dacarbazine 400 mg/m² en 2 h dans 250ml de SG 5% J1 et J2 rincer. Puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % à J1 et J2 5 FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % dans infuseur portable à J1 (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable Tous les 21 jours



CANCERS DIGESTIFS

- Capecitabine+Temozolomide : Capecitabine 750 mg/m² per os matin et soir (soit 1500 mg/m²/j) de J1 à J14+ Temozolomide 200 mg/m² per os le soir au coucher de J10 à J14. Tous les 28 jours
- **Pour les lignes ultérieures et en fonction de la disponibilité : les thérapies ciblées (Everolimus et Sunitinib) sont indiquées :**
 - Everolimus 10mg/j en continu
 - Sunitinib 37,5mg/J en continu

2. Tumeurs neuroendocrines bien différenciées de G3 (KI > 20%)

Cette entité ne fait pas l'objet d'un consensus ferme néanmoins la tendance est à traiter comme les Carcinomes neuroendocrines peu différenciés (voir sous chapitre 3)

3. Carcinomes neuroendocrines peu différenciés

- Le protocole de référence dans les formes métastatiques est : Etoposide : 120 mg/m² J1 à J3 + Cisplatine : 75 à 100mg/m² J1 (tous les 21jours) si la fonction rénale le permet.
- Option : dans les formes localisées après chirurgie 4 cycles de chimiothérapie adjuvante par Etoposide+Cisplatine

Références:

1- de Mestier L, Walter T, Hadoux S, Cros

J, Deguelte S, Gaujoux S, Hautefeuille V, Imperiale A, Laboureau S, Perrier M, Ronot M, Lepage C, Goichot B, Bouché O, Cadiot G. « Néoplasies Neuroendocrines Digestives ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Novembre 2023, [<http://www.tncd.org>].

I-GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales



CANCERS DIGESTIFS

I - les tumeurs stromales gastro-intestinales : GIST

Les GIST sont des tumeurs chimiorésistantes. Elles représentent le premier exemple de la preuve du concept en oncologie, l'identification des lésions génétiques causales (mutations c kit et du PDGFR) a permis d'administrer une thérapie moléculaire ciblée, l'imatinib, qui a révolutionné le pronostic de ces tumeurs.

1. Dans la maladie localisée

La résection chirurgicale R0 en monobloc est le seul traitement potentiellement curatif. Un essai de phase III randomisé (AC0ZOG Z900) avait retrouvé un bénéfice en survie sans récurrence d'un traitement adjuvant par Imatinib (thérapeutique ciblée, anti-ckit) à 400mg/ jour pendant une année versus Placebo, pour des GIST réséqués de plus de 3cm, le bénéfice était plus marqué dans le sous-groupe à haut risque de rechute [1]. Une analyse de sous- groupes en fonction du génotype avait révélé, un bénéfice significatif en survie sans récurrence en cas de mutation de l'exon 11 (60 % des patients), mais pas en cas de mutation de l'exon 9 ou dans les GIST wild type, en particulier en cas de neurofibromatose. En cas de mutation PDGFRA, le risque de récurrence spontanée était très faible, et il n'y avait aucun bénéfice de l'imatinib en cas de mutation D842V de l'exon 18 (20% des GIST gastriques) [2]. Ainsi la détermination du génotype de la tumeur avant le traitement adjuvant, est recommandé.

L'imatinib a eu l'AMM en Europe en 2009 dans le traitement adjuvant des GIST c Kit + (CD117) à haut risque de rechute. La classification de Miettinen est la plus adaptée pour l'évaluation du risque [3].

Concernant la durée du traitement adjuvant, une étude phase III présentée à l'ASCO en 2011 a comparé 1 an versus 3 ans d'imatinib dans les GIST à haut risque de rechute. La survie sans récurrence et la survie globale étaient significativement meilleures pour les patients inclus dans le bras 3 ans [4].

Concernant les GIST de risque intermédiaire, la discussion se fait au cas par cas, en RCP, une durée de 1an versus 3 ans n'est pas clairement établie [5,6].



CANCERS DIGESTIFS

L'IMATINIB À LA DOSE DE 400MG EST INDIQUÉ EN ADJUVANT, EN L'ABSENCE D'UNE MUTATION PDGFRA DE TYPE D842V DE L'EXON 18, ET GISTWT AVEC NEUROFIBROMATOSE, PENDANT :

- 3 ans si GIST de risque élevé (standard)
- Au moins 3 ans si GISTperforé
- 3ans ans si GIST à risque intermédiaire de récurrence (option)
- Le traitement doit être débuté dans les 3 mois suivant la chirurgie.
- Le traitement adjuvant n'est pas recommandé en cas de GISTwt, de mutation PDGFRA, en cas de GIST liée à une perte d'expression ou une mutation de la SDH (GIST « SDH déficiente ») ou dans le cadre d'une neurofibromatose (mutation NF1)

2. Dans la maladie localement avancée [5,6] :

Dans les tumeurs où la chirurgie R0 est non faisable ou difficile et mutilante, un traitement néoadjuvant par imatinib est indiqué, suivi de chirurgie lorsque la réponse est maximale (6 à 12 mois de traitement). Le traitement est mis en place après génotypage et détermination des mutations de sensibilité : ainsi il ne pourra pas être indiqué en présence de la mutation de résistance D842V, et la dose d'imatinib sera de

PROTOCOLE RECOMMANDÉ EN NÉOADJUVANT, EN L'ABSENCE D'UNE MUTATION PDGFRA DE TYPE D842V DE L'EXON 18 :

- Mutation de l'exon 11 : imatinib 400 mg /j
- Mutation de l'exon 9 : imatinib 800 mg /j



CANCERS DIGESTIFS

3- Dans la maladie métastatique

L'imatinib est devenu un standard dans les GIST avancés inopérables et métastatiques à partir d'un case report et d'essais de phases II qui avaient montré des résultats spectaculaires en survie. Deux études de phase III ont comparé la dose de 400 mg versus 800 mg [7,8], la métaanalyse de ces 2 études ne montrait pas de différence en survie sans progression ni en survie globale ; un seul facteur prédictif de réponse à la dose de 800 mg était la présence de mutation Kit sur l'exon 9 [9]. Par ailleurs, certaines données suggèrent que les GIST ayant une mutation de l'exon 18 de PDGFRA de type D842V sont résistants à l'imatinib, ainsi qu'aux autres inhibiteurs tyrosine kinase [10]. Ces patients sont préférentiellement inclus dans des essais cliniques, ou traités par Imatinib ou sunitinib [5,6].

Concernant la durée du traitement, un essai phase III de l'EORTC a comparé chez les patients stables ou répondeurs sous imatinib après 1-3ans et 5 ans, une maintenance ou un arrêt de traitement, les résultats étaient en faveur du bras maintenance [11].

En cas de progression la dose est augmentée de 400mg à 800mg, ce qui permet une stabilisation transitoire de la maladie. L'interruption du traitement n'est pas recommandée lors de la progression du fait de l'accélération évolutive possible et l'existence de clones toujours sensibles à l'imatinib. En 2ème ligne, le sunitinib a démontré son efficacité dans une étude de phase III [12], il a obtenu ainsi l'AMM en 2006 dans les GIST réfractaires, résistants ou intolérants à l'imatinib.

En 3ème ligne : le regorafenib a prouvé son efficacité dans l'étude de phase III GRID présentée à l'ASCO 2012, qui a montré une amélioration de la survie sans progression [13]. Le sorafenib peut également être proposé en 3ème et 4ème ligne sur la base d'essais

de phase II [14]. L'imatinib peut être réintroduit en 3ème ligne comme l'a démontré l'essai RIGHT présenté à l'ASCO 2013, qui a montré une amélioration de la survie sans progression, les résultats de la survie globale étaient à la limite de la significativité [15]. D'autres thérapeutiques moléculaires ciblées sont actuellement approuvées aux Etats-Unis et certaines d'entre elles en Europe : il s'agit du ripretinib en 4ème ligne [16], L'avapritinib dans les GIST avec mutations PDGFRA D842V avec un taux de réponse de 91% [17] et le larotrectinib dans les GIST avec fusion du gène NTRK (sans mutation kit ni PDGFRA) [18].



CANCERS DIGESTIFS

LE PROTOCOLE RECOMMANDÉ EN SITUATION MÉTASTATIQUE EST :

- En 1^{ère} ligne : Imatinib 400 mg par jour en continu, jusqu'à progression (même chez les patients ayant eu une résection complète des lésions métastatiques)
- Mutation de l'exon 9 connue : 800 mg par jour
- Progression sous 400mg : vérifier l'observance et augmenter la dose à 800 mg par jour
- En 2^{ème} ligne : sunitinib 50 mg par jour 4 sem/6 ou 37,5 mg par jour en continu
- En 3^{ème} ligne : régorafenib 160mg par jour, option : sorafenib, réintroduction de l'imatinib



CANCERS DIGESTIFS

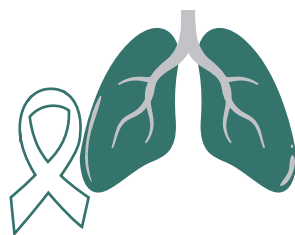
Références :

1. DeMatteo RK, Owzar KR, Maki R et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumour (GIST): North American intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. ASCO Annual Meetings Proceedings Part I. J Clin Oncol 2007; 25 (18 Suppl): 10079.
2. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. J Clin Oncol 2014; 32:1563-70
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83
4. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One versus Three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor : a randomized trial. JAMA 2012; 307:1265-1272
5. Thésaurus national de cancérologie digestive. Chapitre 12 : Tumeurs stromales gastro- intestinales (GIST), version : 25/01/2021
6. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, , Blay JY; ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EU-RACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.. Ann Oncol. 2018 Oct 1; 29 (Supplement_4):iv267.
7. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol 2008; 26: 626–632. 29. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 2004; 364: 1127–1134. 30.
9. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751–1757. 31.
10. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. J Clin Oncol 2010; 28: 1247–1253.
11. Farag S, Somaiah N, Choi H et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. Eur J Cancer 2017; 76: 76–83.



CANCERS DIGESTIFS

12. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–949. Farag S, Somaiah N, Choi H et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. *Eur J Cancer* 2017; 76: 76–83.
13. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
14. Demetri GD et al. efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international multicentre randomized placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 jan 26
15. Park SH et al. sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest new Drugs* 2012
16. Decang YK et al. resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomized placebo controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Nov
17. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 923–934.
18. Heinrich MC, Jones RL, von Mehreb M, et al. Clinical activity of avapritinib in ≥ fourth-line (4L+) and PDGFRA Exon 18 gastrointestinal stromal tumors (GIST).. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: suppl abstract 826
19. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018 22; 378: 731–739.



CANCERS PULMONAIRES

CANCERS PULMONAIRES NON À PETITES CELLULES (CPNPC)

1- Dans la maladie localisée/ localement avancée :

La chimiothérapie adjuvante est un standard thérapeutique dans les CNPC stades II et III, optionnelle dans les stades IB>4cm [1].

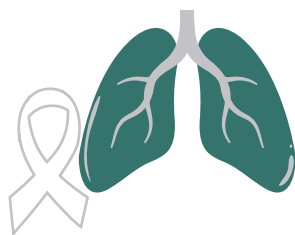
En effet la méta-analyse LACE, incluant 5 études randomisées (4584 patients), avait démontré un bénéfice significatif en survie globale d'une chimiothérapie adjuvante à base de Cisplatine, l'association cisplatine-vinorelbine étant la plus efficace en adjuvant [2].

En Option, Une chimiothérapie adjuvante par cisplatine-pemetrexed peut être proposée dans les histologies non épidermoïdes : Bien que cette étude de phase III (JIPANG) n'ait pas atteint le critère d'évaluation principal, PEM/CDDP avait montré sa non-infériorité à VNR/CDDP avec une meilleure tolérance comme chimiothérapie adjuvante postopératoire chez les patients sans mutation de l'EGFR [37]

Et plus récemment, dans les stades localisés :

*** En adjuvant :

- Pour les stades réséqués avec mutation EGFR : L'essai ADAURA a évalué l'osimertinib pendant 3 ans, après chirurgie et chimiothérapie adjuvante dans les CPNPC non-épidermoïdes de stades IB, II et IIIA réséqués, PS 0-1, mutation EGFR L858R ou Del19 et a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans maladie pour le bras avec osimertinib [38].
- Alectinib en adjuvant pour les patients avec réarrangement ALK a montré un bénéfice en survie sans maladie pour les stades IB-IIIA réséqués : Ph III ALINA (pas AMM au Maroc). [57]
- l'Atezolizumab pendant 1 an dans une étude phase III (Impower-010) a démontré un bénéfice en survie sans maladie en adjuvant par rapport au placebo après chimiothérapie adjuvante chez les patients avec un CPNPC de stade II-IIIA réséqué surtout dans le sous-groupe avec expression PD-L1 $\geq 1\%$ ($\geq 50\%$ en Europe). [50] (pas AMM au Maroc)
- Pembrolizumab 18 cycles en adjuvant après la chirurgie (étude Pearls : ph III): bénéfice en survie sans maladie pour les stades Ib-IIIA quel que soit PDL1. (Pas AMM au Maroc) [52]



CANCERS PULMONAIRES

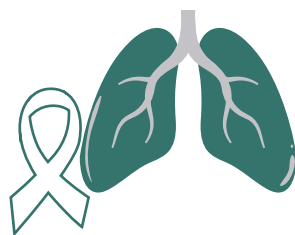
*** En Péri-opératoire :

Les inhibiteurs check-points ont démontré un bénéfice en péri-opératoire en associant une immunothérapie avec la chimiothérapie en néoadjuvant suivi d'une chirurgie puis immunothérapie en adjuvant (checkmate 77T avec le nivolumab / Aegean avec le durvalumab/ Keynote 671 avec le pembrolizumab) (pas AMM au Maroc).

*** En Néo-adjuvant :

- le Nivolumab + chimiothérapie 3 cycles en situation néo adjuvante dans une étude phase III (CheckMate-816) a permis une amélioration significative de la pCR et de la survie sans événement pour les patients atteints d'un CPNPC résécable de stade IB à IIIA. [51]

Les stades localement avancés sont traités par une radiothérapie et chimiothérapie concomitante, l'association cisplatine-vinorelbine peut être administrée en concomitant avec la radiothérapie (avec une réduction des doses). Et le durvalumab, un inhibiteur de PD-L1, a démontré un bénéfice significatif en survie globale quand il est donné en adjuvant après une RCC par rapport à la RCC seule et est considéré actuellement un standard dans cette indication [3].



CANCERS PULMONAIRES

AINSI LE PROTOCOLE RECOMMANDÉ POUR LES CPNPC EN ADJUVANT EST :

4 cycles de Vinorelbine+Cisplatine: Vinorelbine 25mg/m² j1 et j8+

Cisplatine 80mg/m² (tous les 21 jours)

En Option: 4 cycles de paclitaxel + Carboplatine (pour les sujets fragiles) : paclitaxel 220mg/m² J1+ carboplatine AUC6

Ou cisplatine (75mg/m²) + pemetrexed (500mg/m²) dans les non-épidermoïde

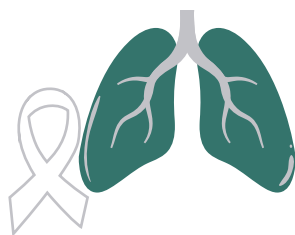
- Osimertinib : 80 mg/j pendant 3 ans (après chirurgie et Chimiothérapie adjuvante pour les patients EGFR muté, stade IB-IIIa)
- Alectinib : 600 mg*2/j pendant 2 ans* (après chirurgie pour les patients ALK+, stade IB-IIIa)
- Atezolizumab 1200 mg/j j1=j21 pdt 1 an * (après chirurgie et Chimiothérapie adjuvante pour les patients stade II-IIIa, PDL1 TC ≥ 50 %)
- Pembrolizumab : 200mg/j j1=j21pdt 18 cycles * (après chirurgie et Chimiothérapie adjuvante pour les patients stades Ib-IIIa quel que soit PDL1)

Le protocole de chimiothérapie recommandé en association avec la radiothérapie:

- Vinorelbine 15mg/m² j1 et j8 + Cisplatine 75mg/m² (tous les 21 jours)

Le protocole recommandé après la fin de RCC si accessibilité au traitement: Durvalumab 10mg/kg J1-J15 pendant un an*

* Protocole indiqué scientifiquement mais la molécule n'a pas actuellement l'AMM au Maroc



CANCERS PULMONAIRES

2-DANS LA MALADIE MÉTASTATIQUE :

A- Les CPNPC avancés sans drivers oncogéniques

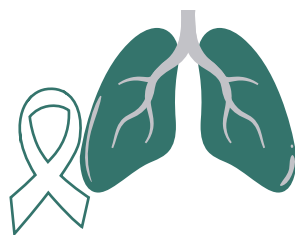
1- En première ligne :

Dans le CPNPC métastatique, les doublets à base de platines représentent le standard. Plusieurs drogues peuvent être associées aux sels de platines : le paclitaxel, le docetaxel, la gemcitabine, le pemetrexed, la vinorelbine. Ces drogues ont démontré leur équivalence dans différents essais de phase III [4-9].

Le Bevacizumab associé aux doublets à base de platines ou le Pemetrexed + Cisplatine sont particulièrement efficaces dans les carcinomes non épidermoïdes [10,11].

Le Pembrolizumab, un inhibiteur de PD1, a démontré un bénéfice en survie globale en première ligne versus chimiothérapie classique à base de cisplatine chez les patients atteints d'un CPNPC avancé avec une expression de PDL1 $\geq 50\%$ et constitue actuellement un standard chez cette population [12]. De même, dans l'étude IMpower 110, l'atezolizumab s'est révélé supérieur à une chimiothérapie à base de platine en termes de survie globale chez les patients présentant un CPNPC avec forte expression de PDL1 indépendamment du type histologique [39]. Le cemiplimab est également une autre option dans ce contexte d'expression élevée de PDL1 du fait des résultats de l'étude Empower-Lung 1 avec un bénéfice significatif en survie globale par rapport à la chimiothérapie seule [53].

D'autres stratégies combinant inhibiteur PD1 (pembrolizumab cemiplimab) et PDL1 (atezolizumab) avec la chimiothérapie ont été testées en première ligne et ont démontré leur supériorité versus chimiothérapie classique indépendamment de l'expression de PDL1 et du type histologique [13,14,40,41,54]. Ces protocoles constituent un standard thérapeutique validé quel que soit l'expression de PDL1. Quand ce dernier est fortement exprimé, la combinaison immuno chimiothérapie sera indiquée en particulier quand il s'agit d'un patient symptomatique avec un gros volume tumoral.



CANCERS PULMONAIRES

Une autre approche consistant en une combinaison d'anti-PD1 et antiCTLA4 soit seuls soit en association à deux cycles de chimiothérapie a également démontré une supériorité en survie globale par rapport à une chimiothérapie à base de platine [42, 43, 55, 56]. Cependant, cette stratégie se heurte à certains obstacles notamment l'absence de ces drogues au Maroc et la toxicité aussi bien médicamenteuse que financière. Ceci-dit, l'ajout des anti-CTLA4 aux anti PDL1 serait intéressant surtout quand l'expression de PDL1 est négative, situation dans laquelle cette combinaison a démontré un avantage consistant par rapport à la chimiothérapie seule.

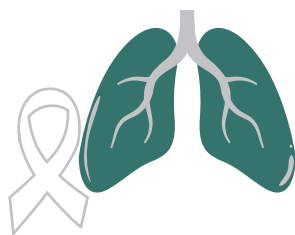
EN PREMIÈRE LIGNE : LES PROTOCOLES RECOMMANDÉS : SI ACCESSIBILITÉ ET PAS DE CONTRE-INDICATIONS À L'IMMUNOTHÉRAPIE

- Indépendamment du type histologique si PDL1 \geq 50% : pembrolizumab 200mg J1-J21 x 2 ans ou atezolizumab 1200 mg J1-J21 jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.
- Indépendamment du statut PDL1, combinaison pembrolizumab et chimiothérapie (pembrolizumab pemetrexed et platine dans les non épidermoïdes et pembrolizumab paclitaxel carboplatine dans les épidermoïdes) ou atezolizumab et chimiothérapie (atezolizumab bevacizumab paclitaxel et carboplatine).

Si pas d'accessibilité et/ou contre-indication à l'immunothérapie :

Chimiothérapie seule :

- Carcinome épidermoïde : Vinorelbine 25mg/m² j1 et j8 + Cisplatine 80mg/m² (tous les 21 jours) x 4 à 6cycles
- Carcinome non épidermoïde : paclitaxel 175mg/m² J1 + carboplatine AUC5 +/- Bevacizumab 15mg/kg x 4 à 6cycles ou Pemetrexed 500mg/m² + cisplatine 75mg/m² x 4 à 6 cycles.



CANCERS PULMONAIRES

2- En deuxième ligne

Dans le cancer du poumon non à petites cellules Wild type ayant progressé sous un doublet à base de platines, la règle est de proposer un traitement de deuxième ligne si l'état général le permet. Le docetaxel est la première molécule à être validée dans cette indication après avoir démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins de support [24]. Le pemetrexed a été comparé au docetaxel dans un essai randomisé, construit comme une étude de non-infériorité [25].

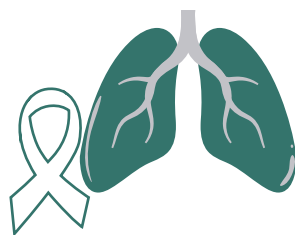
Suite aux résultats positifs de cet essai (absence de différence significative entre les deux bras en termes de survie globale), le pemetrexed a obtenu son autorisation de mise sur le marché en deuxième ligne de traitement en cas d'histologie non épidermoïde. L'erlotinib reste une option dans cette indication quelque soit l'histologie après avoir démontré sa supériorité sur le placebo, en termes de survie sans progression et de survie globale dans l'essai BR21 [26], il sera surtout indiqué s'il existe une mutation de l'EGFR ou en cas d'état général limite.

Plusieurs nouvelles approches ont été récemment validées suite à l'amélioration du pronostic par rapport aux molécules précédemment citées. Il s'agit de l'immunothérapie comme le nivolumab et atezolizumab quelque soit le taux d'expression de PD-L1 et le pembrolizumab si $PDL1 \geq 1\%$ toutes ces molécules ont démontré un bénéfice en survie globale versus docetaxel chez les patients porteurs de CPNPC progressif après une chimiothérapie à base de platine [27-29]. Une autre approche moins pertinente est la combinaison de docetaxel avec un anti-angiogénique (ramucirumab, nintedanib).

Ainsi, le protocole recommandé en deuxième ligne est:

- Si accessibilité et pas de contre-indications à l'immunothérapie :
Atezolizumab 1200mg/21j ou Nivolumab* 3mg/kg/15j quel que soit l'expression de PD-L1 ou pembrolizumab 200mg/21j si $PDL1 \geq 1\%$
- Si pas d'accessibilité et/ou contre-indication à l'immunothérapie :
Docetaxel 75mg/m² (tous les 21 jours)
Pemetrexed 500mg/m² (tous les 21 jours) si histologie non épidermoïde.

*Protocole indiqué scientifiquement mais la molécule n'a pas actuellement l'AMM au Maroc



CANCERS PULMONAIRES

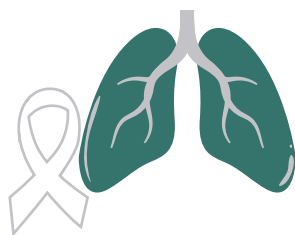
B - Les CPNPC avancés avec drivers oncogéniques

1. Mutation EGFR

a. En première ligne :

Chez les patients présentant une mutation commune de l'EGFR (délétion exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21), les inhibiteurs tyrosine kinase (TKI) de l'EGFR de première et deuxième génération (Erlotinib, gefitinib, afatinib) ont démontré un bénéfice en survie sans progression par rapport aux doublets à base de platines en première ligne [15-18]. L'afatinib et le dacomitinib sont un peu plus efficace que le gefitinib en première ligne mais au prix d'une toxicité considérable [44, 45]. L'osimertinib est un TKI de l'EGFR de troisième génération qui a démontré dans une large étude de phase III, une plus grande efficacité (en survie sans progression et en survie globale) et meilleure tolérance par rapport aux TKI de première génération [19, 58]. De plus, l'efficacité de l'osimertinib est encore plus importante au niveau du système nerveux central ce qui le rend un standard thérapeutique en première ligne chez les patients avec mutation commune de l'EGFR.

D'autres études ont démontré l'efficacité de l'association TKI EGFR de première ou troisième génération avec un-angiogénique (bevacizumab ou ramucirumab)(amélioration de la survie sans progression, survie globale discordante) [46,47, 59,60]. Une autre association est également intéressante incluant TKI EGFR de première génération et chimiothérapie avec bénéfice en survie globale [48, 61]. Récemment, l'essai de phase III FLAURA2 comparant la combinaison pemetrexed/sels de platine et osimertinib versus osimertinib monothérapie a objectivé une amélioration de la PFS (mPFS=25,5 versus 16 mois respectivement ; HR = 0,62 ; IC95 :0,49–0,79 ; p < 0,001) en faveur du bras combinaison [62]. Le taux de réponse objective intracérébrale avec l'osimertinib en monothérapie était déjà très bon. Il apparaît encore meilleur avec la combinaison chimiothérapie + osimertinib. De plus, l'ajout de la chimiothérapie retarde la progression cérébrale [63]. Ces associations se sont avérées plus efficaces que les TKI EGFR seuls mais au prix d'une toxicité majorée mais connue et représentent donc une option thérapeutique en première ligne.

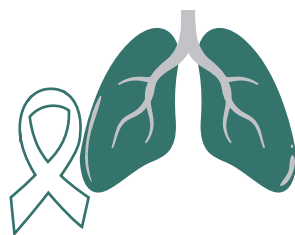


CANCERS PULMONAIRES

De nouvelles combinaisons thérapeutiques tentent de détrôner l'osimertinib standard actuel, il s'agit de l'association amivantamab, un anticorps bispécifique EGFR-MET, au lazertinib, un TKI EGFR de troisième génération, en première ligne thérapeutique des CPNPC avec mutation commune de l'EGFR, dans le cadre de l'essai phase III MARIPOSA [64]. Les résultats étaient marqués par une réduction de 30 % du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport à l'osimertinib seul (HR = 0,70 ; $p < 0,001$), avec une SSP médiane de 23,7 mois contre 16,6 mois respectivement et une tendance favorable en faveur de l'association en survie globale. L'association amivantamab lazertinib constitue donc une nouvelle option thérapeutique dans la première ligne de traitement des patients atteints de CPNPC avec mutation commune de l'EGFR.

Concernant les mutations rares de l'EGFR, d'abord les Insertions dans l'exon 20 d'EGFR constituent classiquement une résistance aux TKI habituels. L'amivantamab est un anticorps bispécifique anti-EGFR anti-MET ayant montré un signal d'efficacité intéressant dans l'essai de phase I CHRYSALIS chez les patients avec mutation de l'exon 20 d'EGFR. Ainsi il a été testé en association avec la chimiothérapie dans l'essai de phase III PAPILLON comparativement à une chimio seule chez ce groupe de patients. L'étude était positive avec un bénéfice de survie sans progression de presque 5 mois en faveur de la combinaison (11,4 versus 6,7 mois ; HR : 0,395, $p < 0,001$) L'analyse intermédiaire de la SG montrait une tendance en faveur de la supériorité de l'association par rapport à la chimiothérapie [65]. L'association amivantamab et chimiothérapie apparaît ainsi comme le nouveau standard chez les patients avec CPNPC ayant une insertion dans l'exon 20 d'EGFR, en première ligne thérapeutique.

Concernant les autres mutations rares de l'EGFR (G719X, L861Q ou S768I) et ou complexes (associations de mutations rares ou d'une mutation commune avec mutation rare) L'afatinib avait montré dans l'analyse poolée des études LUX-Lung 2, 3 et 6 une activité intéressante pour ces mutations [66]. Ceci a été récemment démontré dans l'essai de phase III ACHILLES ayant comparé en première ligne afatinib versus pemetrexed/platines chez patients avec mutations rares d'EGFR (en dehors des insertions exon 20). L'étude était positive avec une amélioration significative de la survie sans progression de 10,6 mois dans le bras afatinib versus 5,7 mois dans le bras chimiothérapie (HR : 0,422, $p = 0,0007$) [67]. Cependant, il y a une place pour l'afatinib chez cette population de patients. De même, il existe des données similaires avec l'osimertinib dans le cadre d'études non comparatives (mutations G719X, L861Q, et S768I) [68, 69].



CANCERS PULMONAIRES

b. En deuxième ligne :

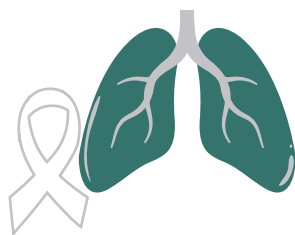
En cas de progression sous osimertinib en 1ère ligne la recherche d'un mécanisme de résistance ciblable est recommandée [71].

Une recherche de la mutation T790M est recommandée après progression sous TKI EGFR de 1ère ou 2ème génération, lorsqu'elle est documentée l'osimertinib est le standard thérapeutique [70].

En absence de mutation T790M sous TKI EGFR de 1ère ou 2ème génération ou en cas de progression sous osimertinib en 1ère ligne un traitement par doublet de chimiothérapie à base de platine est indiqué.

La place de l'immunothérapie chez les patients EGFR mutés a été longtemps controversée. Un premier signal d'efficacité a été mis en évidence dans l'analyse rétrospective du registre IMMUNOTARGET sur l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires en monothérapie. Dans l'essai phase III IMpower 150, l'analyse du sous- groupe EGFR muté prétraité par TKI a montré un bénéfice en médiane de SG (29.4 versus 18.1 mois) en faveur de la quadrithérapie Pacli-carbo-bevacizumab-atézolizumab comparativement à carbo-pacli-bevacizumab [91]. Une nouvelle étude Coréenne de phase III a évalué la quadrithérapie comparativement à un doublet pemetrexed-platine chez des patients EGFR mutés ou ALK réarrangés prétraités par TKI. L'étude était positive avec une amélioration significative de la SSP (8,48 mois versus 5,62 mois, $P=0.004$) [92]. La quadrithérapie est donc une option thérapeutique après échec des TKI EGFR en absence de mutation T790M et de contre-indication à l'immunothérapie.

Récemment, L'essai MARIPOSA 2 évaluait l'association lazertinib amivantamab chimiothérapie versus amivantamab chimiothérapie versus chimiothérapie chez les patients avec mutation commune d'EGFR en progression sous osimertinib. L'étude était positive avec une médiane de survie sans progression de 8,3 mois versus 4,2 mois dans les bras lazertinib amivantamab chimiothérapie et chimiothérapie respectivement (HR : 0,48, $p<0,001$) au prix d'une toxicité plus élevée et d'un impact attendu sur la qualité de vie non négligeable [72]. MARIPOSA-2 propose donc une nouvelle stratégie thérapeutique chez ces patients, qui sera probablement réservée à certains profils cliniques et biologiques de patients.



CANCERS PULMONAIRES

2. Translocation ALK

a. En première ligne :

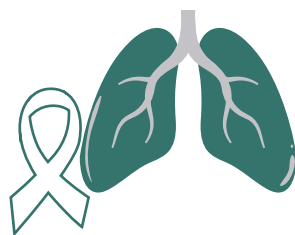
Une fraction de 3 à 5% des adénocarcinomes pulmonaires est porteuse d'un réarrangement du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) aboutissant à un gène de fusion gène EML4-ALK. Le crizotinib, un inhibiteur puissant d'ALK, a prouvé son efficacité aussi bien en deuxième ligne qu'en première ligne par rapport à une chimiothérapie classique en prolongeant significativement la survie sans progression [20]. L'alectinib, un inhibiteur ALK de deuxième génération, s'est révélé supérieur au crizotinib en termes d'efficacité et de tolérance en première ligne [21, 73]. Le ceritinib*, un autre TKI deuxième génération, inhibiteur d'ALK a démontré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie classique en première ligne [22]. Le brigatinib* (TKI ALK de 2ème génération) et le lorlatinib (TKI ALK de 3ème génération) ont été comparé au crizotinib chez les patients porteurs d'un CPNPC ALK réarrangé et ont démontré leur supériorité en termes de survie sans progression mais aussi en termes de réponse au niveau cérébral [49, 74, 75].

L'alectinib, le lorlatinib et le brigatinib* constituent les standards de choix en première ligne de traitement des patients avec CBNPC ALK réarrangé.

b. En deuxième ligne :

Chez les patients ayant un CPNPC ALK réarrangé la recherche de mécanisme de résistance après progression sous TKI ALK en première ligne est souhaitable vue la variabilité des mutations de résistance en fonction du TKI reçu mais aussi des différences du profil de sensibilité des TKI ALK disponibles. En deuxième ligne les options thérapeutiques sont : l'alectinib, le ceritinib, le brigatinib ou le lorlatinib si non reçu en première ligne, ou un doublet de chimiothérapie à base de platine si lorlatinib reçu en première ligne.

La place des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a été évaluée dans l'essai IMpower 150 chez les patients ALK réarrangés prétraités avec des résultats intéressants en faveur de la quadrithérapie pacli-carbo-beva-atezolizumab comparativement à carbo-pacli beva (bénéfice en SSP) [93]. Ces données sont appuyées par le résultat positif de l'étude coréenne en faveur aussi de la quadrithérapie dans cette situation (voir dessus EGFR en deuxième ligne) [92].



CANCERS PULMONAIRES

3. Fusion de ROS1

La fusion de ROS1 est retrouvée chez 1% des patients porteurs de CBNPC. Le traitement standard chez cette population est le crizotinib ou entrectinib* [23]. Récemment, le repotrectinib* un TKI ROS1 de nouvelle génération a montré une activité prometteuse et constitue une option thérapeutique en première ligne [76].

En deuxième ligne, le traitement sera un TKI ROS1 si non reçu en premier ou un TKI ROS1 de nouvelle génération si progression sous TKI ROS1, à défaut un doublet de chimiothérapie base de sels de platines sera proposée [23].

4. Mutation BRAF

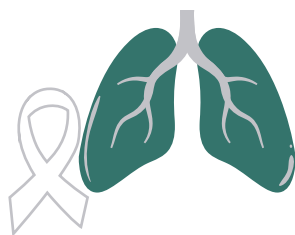
La mutation BRAF est retrouvée chez 2% des patients porteurs de CPNPC. Le variant BRAF V600E est le plus fréquent et cliniquement ciblable. L'association dabrafenib (inhibiteur BRAF) et trametinib (inhibiteur MEK) a montré son efficacité chez cette population en première et en deuxième ligne de traitement (si non reçue en premier) [77, 78]. Une chimiothérapie +/- immunothérapie peut être proposé si TKI reçu en première ligne.

5. Mutation KRAS

La mutation KRAS est présente chez 35% des patients ayant un CPNPC, dont 40% sont des mutations G12C. En première ligne il est recommandé de suivre les mêmes guidelines que pour les CPNPC sans addictions oncogéniques [23]. En deuxième ligne, le sotorasib et l'adagrasib, des inhibiteurs KRAS G12C ont montré leur efficacité avec un bénéfice en PFS et en RO, dans des essais de phase III et II respectivement, chez cette population de patients [79, 80].

6. Réarrangement RET

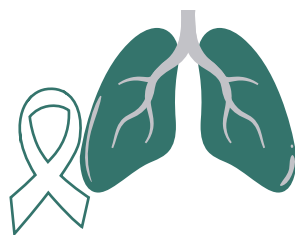
En présence de fusion RET (1 à 2% des CPNPC) le Selpercatinib et le Pralsetinib, deux TKI ciblant le récepteur RET ont montré des résultats satisfaisants en PFS et en RO dans des essais de phase I/II chez des patients avec CPNPC RET réarrangé naïfs de traitement ou en progression après une première ligne thérapeutique [81, 82]. Récemment, le selpercatinib a été évalué dans l'essai de phase III randomisé LIBRETTO-431, comparativement à un doublet platine/ pémétréxed +/- pembrolizumab chez des patients naïfs de traitement atteints d'un CPNPC RET+. Le selpercatinib a démontré une SSP supérieure à celle du groupe comparateur, avec un meilleur taux de réponse, durée de réponse et réponse intracrânienne [83]. Cette étude conforte la place du selpercatinib comme standard thérapeutique en première ligne de traitement des patients RET réarrangé.



CANCERS PULMONAIRES

7. Autres mutations :

- Les fusions NTRK sont présentes dans 1% des CPNPC. Le larotrectinib et l'entrectinib, des TKI du récepteur NTRK, ont été évalués dans des essais de phase I/II et ont démontré un bénéfice en médiane PFS, et en taux et en durée de réponse [84, 85]. Ils sont ainsi recommandés dans le traitement de cette population de patients.
- Concernant les mutations Her2 diagnostiquées chez 3% des CPNPC, plusieurs TKI pan Her2 ont été testés dans des essais phase I/II mais avec des résultats modestes. Les anticorps drogue conjugués anti Her2 ont démontré des résultats plus satisfaisants. Trastuzumab-deruxtecan a été évalué dans les essais Destiny Lung 01 et 02 chez des patients Her2 mutés prétraités, les résultats ont été marqués par une amélioration du taux de RO et de la médiane de durée de réponse, avec une activité intracérébrale prometteuse démontrée dans l'analyse poolée de ces deux essais [86]. Trastuzumab-emtansine a été également testé dans des essais de phase II chez des patients Her2 mutés prétraités et a démontré des taux de RO intéressants [87]. Le standard de traitement de première ligne chez cette population de patients rejoint le traitement systémique des CPNPC sans addictions oncogéniques. En deuxième ligne le Trastuzumab-deruxtecan peut constituer l'option thérapeutique préférable suivie du Trastuzumab-emtansine dans l'attente d'essais plus robustes.
- 3% des CPNPC présentent une mutation de l'exon 14 MET, deux TKI ciblant le récepteur MET ont démontré une activité prometteuse chez ces patients. Le capmatinib dans l'essai GEOMETRY a montré un taux de RO de 41% chez les patients prétraités et de 68% chez les patients naïfs de tout traitement [88]. L'essai VISION a trouvé un taux de RO de 45% sous tepotinib avec une médiane de PFS de 8.9 mois [89]. Ces deux TKI peuvent être recommandés en traitement de première ou de deuxième ligne des CPNPC exon MET 14 muté, à défaut une chimiothérapie +/- immunothérapie sera proposée.



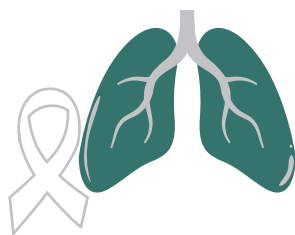
CANCERS PULMONAIRES

• Les protocoles recommandés dans le traitement des CPNPC avancés avec drivers oncogéniques

o En cas de mutation de l'EGFR :

- En première ligne : L'osimertinib 80mg/j est le traitement standard des mutations communes de l'EGFR. Les options thérapeutiques : Gefitinib 250 mg/j ou erlotinib 150 mg/j ou afatinib 40mg/j. Pour les patients en bon état général, Gefitinib 250mg/j + pemetrexed 500mg/m² + carboplatine AUC 5 ou Erlotinib 150mg/j + bevacizumab 15mg/kg ou Erlotinib 150mg/j + ramcirumab (10 mg/kg). Pour les mutations rares de l'EGFR (en dehors des insertions exon 20) l'afatinib ou l'osimertinib sont les options thérapeutiques recommandées. Pour les insertions exon 20 l'association amivantamab*+chimiothérapie est une nouvelle option thérapeutique, si non accessible une chimiothérapie+/- immuno sera proposée.

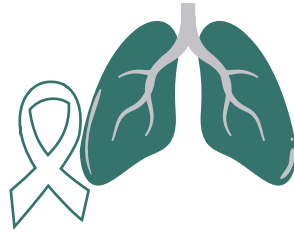
- En deuxième ligne : Après progression sous osimertinib ou en absence de mutation T790 après TKI de première génération, un doublet de chimiothérapie à base de platine ou une quadrithérapie par pacli-carbo-bevacizumab-atezolizumab sont recommandés, l'association lazertinib* amivantamab* et chimiothérapie est une nouvelle option thérapeutique. Après progression sous TKI EGFR de première génération si la recherche de la mutation T790M est positive l'osimertinib est le traitement standard en deuxième ligne.



CANCERS PULMONAIRES

- **EN CAS DE TRANSLOCATION D'ALK :**

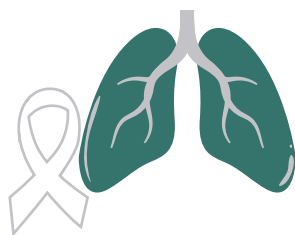
- **En première ligne** : La stratégie thérapeutique repose sur une séquence de TKI ALK. L'alectinib 600mg deux fois par jour ou lorlatinib 100mg par jour ou brigatinib* (90mg x1/j 7j puis 180mg x1/j) sont les options préférables en première ligne de traitement. Le ceritinib* 750mg par jour ou le Crizotinib 250mg deux fois par jour sont des alternatives thérapeutiques.
- **En deuxième ligne** : Le traitement dépend du TKI ALK reçu en première ligne, un TKI de deuxième ou de nouvelle génération sera proposé si non reçu en premier. Une chimiothérapie par doublet à base de platine ou une quadrithérapie par pacli-carbo-bevacizumab-atezolizumab sont deux options thérapeutiques après progression sous Lorlatinib.



CANCERS PULMONAIRES

- **En cas de fusion de ROS1** : le traitement de première ligne est Crizotinib 250mg deux fois/j ou entrectinib* 600mg/j. En deuxième ligne, le traitement repose sur TKI de nouvelle génération si non reçu en premier, à défaut un doublet de chimiothérapie à base de platine sera proposé.
- **En cas de mutation BRAF V600E** : En première ligne le traitement standard est l'association dabrafénib* (150 mgx2/j) et tramétinib* (2 mgx1/j). En deuxième ligne une chimiothérapie+/- immuno thérapie sera proposée.
- **En cas de réarrangement RET** : Le selpercatinib* ou le pralsetinib* trouvent leur place en traitement de première et de deuxième ligne, si non accessible une chimiothérapie+/- immuno sera proposée.
- **En cas de mutation KRAS G12C** : le traitement de première ligne rejoint les guidelines des CPNPC sans drivers oncogéniques. En deuxième ligne, le sotorasib* et l'adagrasib* sont les options thérapeutiques préférables.
- **Les autres mutations :**
 - **En cas de CPNPC exon 14 MET muté** : le capmatinib* ou le tepotinib* trouvent leur place en traitement de première et de deuxième ligne, si non accessible une chimiothérapie+/- immuno sera proposée.
 - **En cas de mutation exon 20 HER2** : une chimiothérapie+/- immuno est proposée en première ligne. Le Trastuzumab-deruxtecan est une option en deuxième ligne thérapeutique.
 - **En cas de fusion NTRK** : Larotrectinib* ou Entrectinib* sont les options thérapeutiques proposées.

* Protocole indiqué scientifiquement mais la molécule n'a pas actuellement l'AMM au Maroc



CANCERS PULMONAIRES

CANCERS PULMONAIRES À PETITES CELLULES (CPC)

1- CHIMIOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE LIGNE :

La chimiothérapie des cancers à petites cellules permet une augmentation très importante de la survie médiane (de l'ordre d'un facteur 5). De nombreuses combinaisons de cytotoxiques induisent des taux de réponses objectives de 80 à 90%, avec 30 à 40% de réponses complètes. Parmi l'ensemble de ces combinaisons, le doublet étoposide-cisplatine peut être considéré comme un traitement de référence [30]. Deux méta-analyses fondées sur les études randomisées publiées dans la littérature internationale, démontrent une réduction du risque de décès lors de l'utilisation du cisplatine (hasard ratio:0.72) ou de l'étoposide (hasard ratio:0.74)[31,32].

L'ajout de l'atézolizumab au doublet étoposide-platine a permis d'améliorer la survie globale par rapport au doublet seul dans une étude de phase III (IMPOWER -133) (33). Aussi l'étude CASPIAN (platine-Etoposide +durvalumab) a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression à ajouter une immunothérapie à la chimiothérapie standard dans les cancers à petites cellules étendus (34).

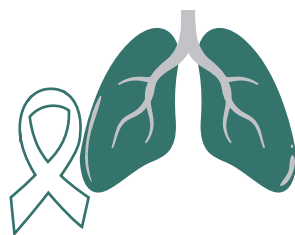
Dans les formes localisées, ce même doublet (etoposide+ cisplatine) est utilisé en concomitant avec la radiothérapie.

NB : Récemment au WCLC 2023, une étude phase III en première ligne, évaluant l'association Benmelstobart (anti-PDL1) + Anlotinib (TKI anti-angiogénique) + etoposide+ carboplatine 4 cycles puis maintenance par anlotininb + Benmelstobart jusqu'à progression, a démontré un bénéfice en survie sans progression et en survie globale (SG : 19 mois vs 11 mois) [90].

CHIMIOTHÉRAPIE DE 1ÈRE LIGNE :

- Carboplatine (AUC 5) J1, etoposide (100mg/m²) J1, J2, J3, et atezolizumab (1200 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par atezolizumab (1200mg) toutes les 3 semaines, si PS 0 ou 1.
- Sel de platine (carboplatine AUC 5 -6 ou cisplatine 75 – 80 mg/m²) J1, etoposide (80-100mg/m²) J1, J2, J3 et durvalumab (1500 mg) J1 (IV) toutes les 3 semaines, 4 cycles puis maintenance par durvalumab (1500 mg) toutes les 4 semaines, si PS 0 ou 1*.
- Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 OU carboplatine AUC 5 et etoposide 80 à 120 mg/m² J1, J2, J3 (IV) ; toutes les 3 semaines, 6 cycles.

* Protocole indiqué scientifiquement mais la molécule n'a pas actuellement l'AMM au Maroc



CANCERS PULMONAIRES

2- CHIMIOTHÉRAPIE DE DEUXIÈME LIGNE ET ULTÉRIEURE :

Selon le délai de survenue de la rechute, on distingue les patients «hautement sensibles» si la rechute survient plus de 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne, «sensibles» entre 3 et 6 mois, «résistants» en cas de rechute avant 3 mois, ou «réfractaires» en cas de progression sous traitement.

Ces patients peuvent bénéficier d'une chimiothérapie de 2ème ligne en fonction de l'état du patient, de ses comorbidités et de la réponse à la 1ère ligne.

2.1. Chez les patients « hautement sensibles » et « sensibles » : Reprise du schéma cisplatine ou carboplatine et étoposide. Chez les patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie à base de sels de platine et étoposide n'est pas appropriée, le topotecan a démontré son efficacité. Les associations CAV et carboplatine-paclitaxel peuvent aussi être utilisées.

2.2. Chez les patients «résistants» : pas de traitement standard. Les options possibles sont le topotecan ou le CAV (35).

2.3. Chez les patients «réfractaires» En l'absence de traitement standard, la thérapeutique devra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

NB: la lurbinectédine (non encore disponible au Maroc) est une option en deuxième ligne pour les patients ayant progressé en cours ou après une chimiothérapie de première ligne (36).

CHIMIOTHÉRAPIE DE 2^{ÈME} LIGNE / STADES IV :

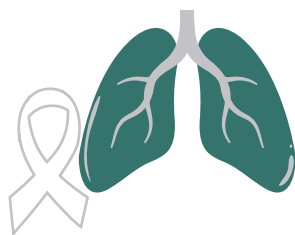
Patients sensibles et hautement sensibles :

- Cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 / ou carboplatine (AUC 5) + étoposide 80 à 100 mg/m² J1, J2, J3 (IV)
- Si cisplatine-étoposide non approprié :
- Topotecan 1,5 mg/m² J1 à J5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 et reprise à J28
- Topotecan 2,3 mg/m² J1 à J5 per os tous les 21 jours

• Patients résistants :

- Topotecan 1,5 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours ou 3 à 4 mg/m² J1, 8, 15 reprise à J28
- Topotecan per os 2,3 mg/m² J1 à 5 tous les 21 jours
- - CAV (cyclophosphamide 1000 mg/m², adriamycine 50 mg/m² (ou 45mg/m²), vincristine 1,4 mg/m² sans dépasser 2 mg)
- Option : lurbinectédine 3,2 mg/m² IV toutes les 3 semaines*

* Protocole indiqué scientifiquement mais la molécule n'a pas actuellement l'AMM au Maroc.



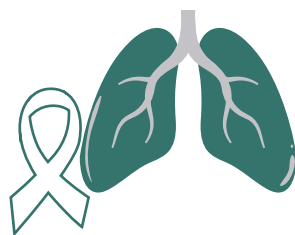
CANCERS PULMONAIRES

3. CHIMIOTHÉRAPIE POUR LES CPC STADE I À III :

Le traitement des cancers à petites cellules de stade I à III repose sur l'association concomitante d'une Chimiothérapie systémique de 4 cures et d'une radiothérapie thoracique. Celle-ci démarre lors du 3ème cycle de chimiothérapie.

4 cycles : cisplatine 80 à 100 mg/m² J1 et étoposide 80 à 120 mg/m² IV, J1 à 3 tous les 21 jours (carboplatine AUC 5 si contre-indication au cisplatine)

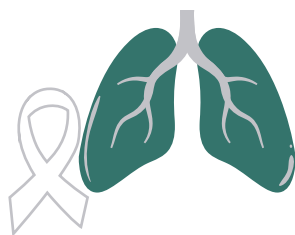
NB : les patients de moins de 70 ans, PS 0 à 2, et en réponse complète après le traitement doivent bénéficier d'une Irradiation Cérébrale Prophylactique (23).



CANCERS PULMONAIRES

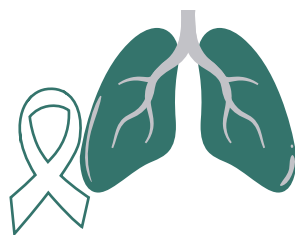
Références :

1. PignonJ, TribodetH, ScagliottiG, DouillardJ, ShepherdF, StephensR, LeChevalierT. Lung adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE):a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *JClinOncol*2006; 24 :7008.
2. StraussG, HerndonJ, MaddausM, Johnstone E, JohnsonE, D. Harpole, H. Gillenwater, D. Watson, D. Sugarbaker, R. Schilsky, E. Vokes, M. Green. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non–Small-Cell Lung Cancer: CALGB9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *JClinOncol* 2008;26:5043–5051.
3. AntoniaSJ, VillegasA, DanielD, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *NEnglJMed*.2018 Sep25.doi:10.1056/NEJMoa1809697
4. KellyK, CrowleyJ, BunnP, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *JClinOncol*2001;19:3210–8.
5. Schiller JH, Harrington D, BelaniCP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N EnglJMed*2002;346:92–8.
6. ScagliottiGV, De MarinisF, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285–91.
7. SmitEF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group—EORTC08975. *JClinOncol*2003;21:3909–17.
8. FossellaF, PereiraJR, von PawellJ, et al. Randomized, multinational, Phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX326 Study Group. *JClinOncol*2003;21:3016–24.
9. ScagliottiGV, ParikhP, von PawellJ, BiesmaB, VansteenkisteJ, ManegoldC, SerwatowskiP, GatzemeierU, DigumartiR, ZukinM, LeeJS, MellemegaardA, ParkK, PatilS, RolskiJ, GokselT, de MarinisF, SimmsL, SugarmanKP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *JClinOncol*.2008;26(21):3543-51
10. SandlerA, GrayR, PerryMC, et al. Paclitaxel- carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
11. ReckM, von PawellJ, ZatloukalP, RamlauR, Gorbounova V, HirshV, LeighIN, MezgerJ, Ar-



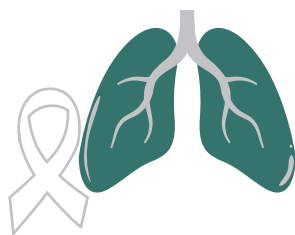
CANCERS PULMONAIRES

- cher V, Moore N, Manegold C. *J Clin Oncol*. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non squamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. 2009 Mar 10; 27(8):1227-34.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19):1823-1833.
 13. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31; 378(22):2078-2092.
 14. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14; 378(24):2288-2301.
 15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(10):947-57.
 16. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2010; 11(2):121-8.
 17. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20; 31(27):3327-34.
 18. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung6): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb; 15(2):213-22.
 19. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11; 378(2):113-125.
 20. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
 21. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31; 377(9):829-838.
 22. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line eritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017 Mar 4; 389(10072):917-929.
 23. L.E. Hendriks K.M, Kerr, J. Menis et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2023) 34 (4): 339-357.



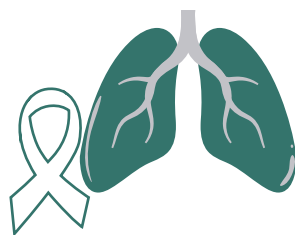
CANCERS PULMONAIRES

24. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R., et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-2103
25. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V., et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597
26. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *NEngl J Med* 2005; 353 : 123-132
27. Horn L., Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3924-3933.
28. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
29. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50
30. Perry MC, Lally B, Urbanic J, Blackstock W, Miller A and Perry M. Small Cell Lung Cancer: Have We Made Any Progress Over the Last 25 Years? *Oncologist* 2007;12:1096-1104
31. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is the case for cisplatin in the treatment of small cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*. 2000; 83:8-15.
32. Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, et al. Etoposide and cisplatin merit their key role in chemotherapy for small cell lung cancer: a meta-analysis with a methodology assessment by the European lung cancer working party. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:A1830.
33. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Sep 25. doi: 10.1056/NEJMoa1809064
34. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 23 nov 2019;394(10212):1929-39
35. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):2086-92



CANCERS PULMONAIRES

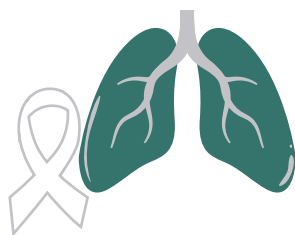
36. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol.* mai 2020;21(5):645-54.
37. Hirotsugu Kenmotsu: Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine /cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study
38. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 29 oct 2020;383(18):1711-23
39. Roy S Herbst, Giuseppe Giaccone, Filippo de Marinis et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* 2020 Oct 1;383(14):1328-1339
40. Howard West, Michael McCleod, Maen Hussein, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Jul;20(7):924-937
41. Luis Paz-Ares, Alexander Luft, David Vicente et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040-2051
42. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2020–2031
43. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC et al. 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. *J Clin Oncol* 2020; 38(15_suppl): 9501
44. Mok TS, Cheng Y, Zhou X et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2244–2250
45. Paz-Ares L, Tan EH, O’Byrne K et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28: 270–277
46. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236–1244
47. Nakagawa K, Garon EB, Seto T et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*



CANCERS PULMONAIRES

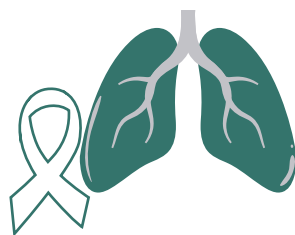
Oncol 2019; 20(12): 1655–1669.

48. Nakamura A, Morita S, Hosomi Y et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl): abstr 9005
49. Alice T. Shaw, Todd M. Bauer, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK- positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2018-2029
50. Heather A, Wakelee : Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): ASCO 2021
51. Spicer, Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): ASCO 2021
- 52 . Mary o brien, Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial
- 53 .Ozguroglu et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 989–1001
54. Tamta Makharadze , Miranda Gogishvili , Tamar Melkadze et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol.* 2023 Jun;18(6):755-768.
55. Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1213-1227.
56. Ana Baramidze et al. Cemiplimab (cemi) + platinum doublet chemotherapy (chemo) + ipilimumab (ipi) for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): EMPOWER-Lung 3 part I. *Annals of Oncology* (2022) 16 (suppl_1): 100104-100104
57. Benjamin J. Solomon , Yi-Long Wu: ALINA: A phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC)
58. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in



CANCERS PULMONAIRES

- Untreated, EGFR Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 02 2020;382(1):41-50
59. Hosomi Y, Seto T, Nishio M, Goto K, et al. Erlotinib with or without bevacizumab as a first-line therapy for patients with advanced nonsquamous epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer: Exploratory subgroup analyses from the phase II JO25567 study. *Thorac Cancer.* août 2022;13(15):2192-200.
60. Kenmotsu H et al. Primary results of a randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib monotherapy for untreated patients with non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations: WJOG9717L study ESMO 2021, #LBA44
61. Noronha V, Patil VM, Joshi A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 14 août 2019;JCO1901154
62. Jänne P, Planchard D, Cheng, et al: Osimertinib with/without platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC (FLAURA2). 2023 World Conference on Lung Cancer. Abstract PL03.13.
63. D. Planchard, P.A. Jänne, Y. Cheng et al. FLAURA2: Safety and CNS outcomes of first-line (1L) osimertinib (osi) ± chemotherapy (CTx) in EGFRm advanced NSCLC. *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335.
64. Cho et al. Amivantamab-plus-lazertinib-vs-osimertinib-as-first-line-treatment-in-patients-with-egfr-mutated-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-primary-results-from-mariposa-a-phase-III-global-randomized-controlled-trial abstract LBA14 ESMO 2023.
65. Caicun Z, Ke-Jing T, Byoung CC et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *NEJM*, October 21, 2023
66. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):830-8.
67. S. Miura, H. Tanaka, T. Misumi et al. Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: A phase III study (ACHILLES/TORG1834). *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335.
68. Bar J, Peled N, Schokrpur S, et al. UNcommon EGFR Mutations: International Case Series on Efficacy of Osimertinib in Real-Life Practice in First-Line Setting (UNICORN). *Journal of Thoracic Oncology.* févr 2023;18(2):169-80.
69. Eide IJZ, Stensgaard S, Helland Å, et al. Osimertinib in non-small cell lung cancer with uncommon EGFR-mutations: a post-hoc subgroup analysis with pooled data from two



CANCERS PULMONAIRES

phase II clinical trials. *Transl Lung Cancer Res.* juin 2022;11(6):953-63

70. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 2017;376(7):629-40.

71. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun.* 27 févr 2023;14(1):1070

72. A. Passaro, Jie Wang, Y. Wang et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: Primary results from the phase 3 MARIPOSA-2 study. *Annals of Oncology* (2023)

73. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* août 2020;31(8):1056-64.

74. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 nov 2018;379(21):2027-39.

75. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised,

open label CROWN study. *Lancet Respir Med.* 16 déc 2022;S2213-2600(22)00437-4.

76. Yun MR, Kim DH, Kim SY, et al. Repotrectinib exhibits potent antitumor activity in treatment-naïve and solvent-front-mutant ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3287-3295.

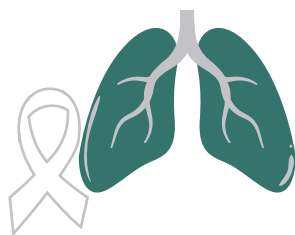
77. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Juill 2016;17(7):984-93

78. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis. *J Thorac Oncol.* 2022;17(1):103-115.

79. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023

80. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. *N Engl J Med.* 2022;387(2):120-131

81. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-



CANCERS PULMONAIRES

- cell lung cancer(ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* Juill 2021;22(7):959-69.
82. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-SmallCell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 août 2020;383(9):813-24.
83. Caicun Z, Benjamin S, Herbert H. L et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N Eng J Med.* 2023; Oct 21
84. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusionpositive solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2022;28(7):1302-1312.
85. Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100418.
86. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2- mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(3): 241-251.
87. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2532-2537.
88. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(10):944-957.
89. Le X, Sakai H, Felip E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice. *Clin Cancer Res.* 2022;28(6):1117-1126.
90. Dr Cheng, first line Benmelstobart with anlotinib plus chemotherapy as first line therapy for ES-SCLC: A randomized double-blind ph III trial WCLC 2023. Abstract OA0103.
91. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, et al. IMpower150 final exploratory analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with EGFR mutations or metastases in the liver or brain. *J Thorac Oncol.* 2022;17:309-323.
92. Myung-Ju Ahn et al. A phase III, randomized study of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in patients with EGFR or ALK mutated in non-small cell lung cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335.
93. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-2301.



CANCERS ORL

V. LES CANCERS ORL :

A. UCNT du cavum

1. Dans la maladie localisée

Deux études testant la radio-chimiothérapie concomitante versus radiothérapie seule ont montré une différence significative de la survie globale à 5ans en faveur du bras combiné. La première étude randomisée est celle d'Al Saraf et al, regroupant 147 patients présentant des cancers du cavum stade III et IV [1]. Le bras expérimental consistait en l'administration de cisplatine (100mg/m² tous les 21 jours) concomitant à la radiothérapie suivie par trois cycles adjuvants de cisplatine (100mg/m²) et 5-Fluorouracile (1g/m² de J1 à J5). La survie sans récurrence (SSR) à 5ans (29 versus 58%, $p < 0,001$) et la survie globale (SG) à 5ans (37 versus 67%, $p = 0,005$) étaient significativement plus importantes dans le bras RCC. Une deuxième étude randomisée asiatique a regroupé 284 patients stade III et IV, tous originaires d'une zone d'endémie, dont 93% étaient OMS de type 2 et 3, randomisés en deux bras [2]. Le bras expérimental consistait en l'administration d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie faite de : cisplatine 20mg/m²/jour associé au 5-fluorouracil 400mg/m²/jour administrés en perfusion continue sur 96 heures à la première et la cinquième semaine de la radiothérapie. Les résultats de cette étude démontraient clairement une supériorité de la radio-chimiothérapie concomitante sur la radiothérapie seule que ce soit en termes de SSR à 5ans (53% versus 71,6%, $p = 0,0012$) ou de SG à 5ans (54,2% versus 72,3%, $p = 0,0022$). Une méta-analyse, incluant 8 essais avec 1753 patients, avait mis en évidence un bénéfice absolu de SG à 5ans de 6% pour la chimiothérapie dans les UCNT du cavum, ce bénéfice était particulièrement observé lorsque la chimiothérapie était administrée de manière concomitante [3].

En se basant sur ces résultats, le traitement actuellement recommandé pour les cancers du cavum localement avancés est la radio-chimiothérapie concomitante.

Le bénéfice de l'adjonction d'une chimiothérapie néo-adjuvante a été exploré dans plusieurs études avec différents protocoles. Un essai phase III randomisé a testé une chimio d'induction avec le protocole TPF (Docetaxel 60mg/m², CDDP 60mg/m², 5FU 600 60mg/m² de J1 à J5) suivi d'une RCC versus RCC seule, il a montré une amélioration de la SSR à 3 ans de 80% vs 72% ; HR : 0,68 ($p = 0,034$). La toxicité hématologique était prédominante dans le bras expérimental [4]. Une autre étude asiatique de phase III a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans récurrence, sans toxicité surajoutée pour l'association de chimiothérapie type Gemcitabine-Cisplatine en schéma d'induction comparée à la RCC avec cisplatine seul. [5]



CANCERS ORL

Selon les résultats précédents, une chimiothérapie d'induction à base de Gemcitabine et de Cisplatine est indiquée dans le traitement des UCNT du cavum localement avancé.

En situation adjuvante à la RCC, et si une chimiothérapie d'induction n'a pas été administrée, la chimiothérapie adjuvante n'a pas démontré de bénéfice, sans compter la mauvaise tolérance d'un traitement systémique administré après RCC, jusqu'à récemment quand une étude phase III randomisée a comparé chez 675 patients en adjuvant une chimiothérapie métronomique par de la Capecitabine à un bras avec observation. En termes de résultats, le bras expérimental a démontré une amélioration de la survie sans rechute à 3 ans de 85,3% vs 75,7% avec un HR de 0,05 et une toxicité acceptable. [6]

La chimiothérapie métronomique avec de la capecitabine constitue une option thérapeutique dans les UCNT localement avancés à haut risque de rechute (T3N2M0 ; T4N1N2M0 ; TN3M0).

- **Protocole de radio-chimiothérapie concomitante (RCC) (standard):**

- Cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines
- Cisplatine hebdomadaire 40 mg/m²/semaine

- **Protocole de chimiothérapie d'induction (standard)**

- 3 cycles de Cisplatine + Gemcitabine suivis de la RCC (Cisplatine 80 mg/m² J1 + Gemcitabine 1000 mg/m² J1 et J8, J1=J2)

- **Protocole de chimiothérapie adjuvante (option) :**

- Capecitabine 650mg/m² x2 /J pendant 1 an

2. Dans la maladie métastatique :

Les drogues actives en monothérapie sont : Cisplatine, Carboplatine, 5FU, Capécitabine, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine. Les taux de réponses objectives obtenues dans des phases II en première ligne métastatique varient entre 50 et 70% avec une survie médiane de 8-12 mois [7].

Une étude de phase III récente comparant 2 protocoles de chimiothérapie a démontré une supériorité de schéma Gemcitabine- Cisplatine par rapport au 5FU et Cisplatine en termes de survie sans progression. Ce schéma est donc considéré comme le standard en phase métastatique [8].

Deux essais phase III asiatiques ont démontré un bénéfice en SSP avec les anti-PD1 (Toripalimab ou Camrelizumab) en association avec la chimiothérapie à base de Gemcitabine-Cisplatine, en 1ère ligne suivie d'une maintenance par l'immunothérapie [9-10].

Le Pembrolizumab et le Nivolumab ont démontrés également des résultats très encourageants



CANCERS ORL

dans des essais phase I/II [11] [12].

Chez les patients métastatiques d'emblée, une radiothérapie locorégionale de consolidation doit être considérée après une réponse au traitement systémique, et chez les patients éligibles, car elle permet un meilleur contrôle local ainsi qu'un bénéfice en SSP et en SG [13].

En deuxième ligne métastatique ; les drogues actives sont : Paclitaxel, Docetaxel, 5Fu, Capecitabine, Irinotecan, Vinorelbine, Ifosfamide, Doxorubicine, et Oxaliplatine, utilisés en monothérapie ou en association. Le pembrolizumab et le Nivolumab, ont démontré également une certaine activité dans cette situation.

Il n'existe pas de standard thérapeutique, mais le choix dépend du traitement déjà reçu, l'état général du patient, les symptômes, et la toxicité.



CANCERS ORL

Références :

1. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 16:1310–1317, 1998.
2. Jin-Ching Lin, Jian-Sheng Jan, Chen-Yi Hsu, et al. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy versus Radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: Positive effect on overall and progression-free survival. *J.ClinOncol* 2003 21(4): 631-637
3. B Baujat, H Audry, J Bourhis, A Chan, H Onat, D Chua, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int. J. Rad. Oncol Biol. Phys.* 2006 ; 64 : 47–56.
4. SUN Y, Li WF, Chen N Y et al Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : phase III multicenter randomized controlled trial . *Lancet Oncol* 2016;17:1509.
5. Yuan Zhang , Lei Chen , Guo-Qing Hu et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Sep 19;381(12):1124-1135.
6. Chen YP, Liu X, Zhou Q et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma : a multicentre open label parallel group randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2021;398:303-313
7. Prawira A, Oosing SF, Chen W et al Systematic therapies for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a systemic review *Br J Cancer* 2017;117 (12) : 1743-1752
8. Li Zhang, Yan Huang, Shaodong Hong et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma : a multicentre, randomised , open label, phase 3 trial. *The lancet* , august 23, 2016
9. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1162-1174.
10. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab or placebo plus chemotherapy as first-line treatment in advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicenter randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2021;27(9): 1536-1543
11. Hsu C, Lee SH, Ejadi S, et al. safety and antitumor activity of Pembrolizumab in patients with PDL1 positive nasopharyngeal carcinoma, result of the KENYOTE-028 study, *J clin Oncol* 2017;35:4050-4056.



CANCERS ORL

12. Ma BBY, Lim WT, Goh BC et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma : an international ,multicenter study of the Mao clinic phase 2 consortium, JCO 2018;36:1412-1418.
13. You R, Liu YP, Huang PY et al efficacy and safety of loco regional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma ; a multicenter randomised phase 3 trial .JAMA Oncol 2020 ;6: 1345-1352



CANCERS ORL

B. Carcinomes épidermoïdes ORL

1. Dans la maladie localisée :

L'association concomitante de la chimiothérapie et de la radiothérapie permet d'améliorer le contrôle local et de réduire le risque de dissémination métastatique des tumeurs avancées (stades III et IV). La méta-analyse de l'IGR qui a inclus 10741 patients randomisés entre 1965 et 1993 confirme le bénéfice obtenu par la RCC avec 8 % d'augmentation absolue de survie globale, comparativement à une radiothérapie seule [1].

La chimio-radiothérapie concomitante (RCC) est actuellement la stratégie thérapeutique la plus active chez les patients non-opérables ou en post opératoire en présence de facteurs de risque tel que la chirurgie R1 ou un fort envahissement ganglionnaire.

La RCC est également une alternative possible comme traitement exclusif des tumeurs du pharyngo-larynx qui relèvent d'une laryngectomie totale. Le protocole standard reste le CDDP chaque 3 semaines, ou en hebdomadaire. Et chez les patients inéligibles au Cisplatine, le protocole 5FU-Carboplatine constitue une alternative [2]. L'association radiothérapie et Cetuximab a également démontré sa supériorité à la radiothérapie seule dans les cancers ORL localement avancés. [3]

La RCC après chimiothérapie d'induction a démontré un intérêt dans la préservation laryngée, dans les cancers avancés du larynx et de l'hypopharynx, en permettant un taux de préservation laryngée de l'ordre de 40 à 60 % avec une survie inchangée [4]. Les modalités actuelles reposent soit sur l'administration classique de Cisplatine et de 5- Fluorouracile, sur 3 cycles (protocole PF), soit sur une combinaison de Docetaxel, Cisplatine et 5 Fluorouracile, sur 3 à 4 cycles (TPF) [5]. Le protocole TPF suivi de radiothérapie est significativement supérieur au protocole PF suivi de radiothérapie en termes de taux de réponse, de survie sans progression de la maladie et de survie globale [5]. L'efficacité du protocole TPF en induction a été confirmée avant RCC (avec Carboplatine) en termes de survie sans progression [6]. Le protocole TPF s'impose actuellement comme le nouveau standard quand une chimiothérapie d'induction est indiquée.



CANCERS ORL

- Protocole de radio-chimiothérapie concomitante (standard) :

- Cisplatine hebdomadaire 40 mg/m²/semaine
- Cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines
- En cas de CI au cisplatine : Cetuximab 400 mg/m² en dose de charge puis 250mg/m² (j1,j8 et j15).

- Protocole de chimiothérapie d'induction 3 cycles (option):

- TPF : Docetaxel 75mg/m² + Cisplatine 75 mg/m² + 5FU 750 mg/m² J1 à J5 [+ GCSF de J7 à J11], toutes les 3 semaines,
- PF : Cisplatine (100mg/m²) + 5 FU 1000mg/m² J1 à J4 (ou j5) en perfusion continue

2 . Dans la maladie métastatique ou récidive inopérable :

Les drogues actives en monothérapie sont :

- Chimiothérapie : Cisplatine, Carboplatine, Méthotrexate, 5FU, Paclitaxel, Docetaxel, Ifosfamide, Vinorelbine, Gemcitabine, Pemetrexed,
- Thérapie ciblée : Cetuximab.
- Immunothérapie : Pembrolizumab et Nivolumab.

Les études randomisées qui ont comparé une poly-chimiothérapie à base de Cisplatine à une mono-chimiothérapie à base de méthotrexate, n'ont pas montré de différence significative en survie globale. Cependant, une amélioration en RO et en SSP a été rapportée par plusieurs études. [6] [7] [8] [9] [10]

L'étude de phase III (EXTREME), a confirmé la supériorité de l'association Cisplatine-5FU + Cetuximab au doublet Cisplatine-5FU en termes de RO (36% vs 20% p 0.001), et en survie globale (10.1 vs 7.4 mois ; p : 0,04).

Le schéma Extreme est devenu un standard thérapeutique en première ligne métastatique. [11] [12] En cas de contre-indication, le cisplatine peut être remplacé par le Carboplatine (AUC 5).



CANCERS ORL

La capecitabine est la drogue de choix à la place du 5FU. Le schéma TPEX (Cetuximab, Docetaxel et Cisplatine) est également utilisé, car il a montré son non infériorité au schéma Extreme et sa meilleure tolérance dans un essai phase II [13].

L'immunothérapie a émergé également en cancérologie ORL avec la publication récente de l'essai randomisé de phase III Keynote 048 qui a permis de positionner le pembrolizumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie (5 FU et Cisplatine) comme un nouveau standard thérapeutique en première ligne métastatique ou en cas de récurrence non résectable chez des patients exprimant PDL1 avec CPS ≥ 1 . En effet, le Pembrolizumab (en monothérapie ou en association) a démontré sa supériorité en survie globale par rapport au schéma EXTREME dans cette population de patients. Compte tenu du design de l'étude qui n'avait pas pour objectif de comparer le Pembrolizumab monothérapie et l'association Pembrolizumab et chimiothérapie, cette étude ne permet pas de hiérarchiser ces 2 schémas dans cette population, et le choix se fait selon l'état général, la tolérance, les symptômes et le volume tumorale (plus de réponses objectives avec l'association), et selon l'expression de PDL1 (si sup à 50% monothérapie possible, si entre 1 et 50% plutôt combinaison immuno-chimiothérapie). [14]

Dans le cas des carcinomes épidermoïde ORL récidivant et/ou métastatique résistant aux platines, le traitement consistait en une monochimiothérapie à base des drogues actives (Méthotrexate, Docetaxel, Cetuximab ...), jusqu'à la publication récente de deux essais cliniques de phase III qui ont changé la donne (l'essai keynote 040 et l'essai CheckMate 141). Ces 2 essais ont montré un bénéfice en RO et en SG par rapport à une monochimiothérapie. Quand l'analyse a été stratifiée en fonction de l'expression du PDL1, les résultats ont montré que le bénéfice en SG était significatif uniquement chez les patients CPS ≥ 1 . [15] [16] C'est ainsi que le traitement par Pembrolizumab ou par Nivolumab peuvent être proposés dans cette situation.

Les protocoles recommandés dans notre contexte dans les Carcinomes épidermoïdes ORL métastatiques :

- Cisplatine 100 mg/m² + 5FU 1000 mg/m² J1 à J4 en perfusion continue .Cetuximab à introduire si possible 400mg /m² en dose de charge puis 250 mg/ m² toutes les semaines
- Pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines soit en monothérapie ou en association au 5 FU + cisplatine (si on désire une RO rapide) chez les patients PDL1 positif CPS ≥ 1 ou égal à 1 .



CANCERS ORL

• Carcinome épidermoïde ORL récidivant et/ou métastatique résistant aux platines :

- Monochimiothérapie : methotrexate, docetaxel, paclitaxel, capécitabine ou Cetuximab (si non reçu en première ligne)
- Pembrolizumab 200 mg IV J1=J21. (Patients exprimant PDL1 avec un TPS> ou égale à 50%)

Références :

1. Pignon J, Bourrhis J, Domenge C. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous carcinoma : three meta-analyses of updated individual data MACH-NC collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. *Lancet* 2000, 355: 949-55.
2. Bourrhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without Concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma GORTEC 99-02: an open label phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-153
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9; 354(6):567-78
4. [The department of Veteran Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1685-90.
5. [Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1695-704.
6. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winquist EW, et al. TAX 324 Study Group. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol*. 2009 May; 20(5):921-7. Epub 2009 Jan 29.
7. Saxman S, Mann B, Canfield V, Loehrer P, Vokes E. A phase II trial of vinorelbine in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol*. 1998 Aug;21(4):398-400.
8. Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, de Mulder P, Judson I, Sessa C, et al. A phase II study of Gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol*. 1994 Jul;5(6):543-7
9. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, Hanauske A, Piccart M, Wanders J, Franklin H, Le Bail N, Clavel M, Kaye SB. Docetaxel (Taxotere): an active



CANCERS ORL

drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 1994 Jul; 5(6):533-7.

10. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3562-7.

11. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep 11;359(11):1116-27.

12. [Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1; 25(16):2171-7.

13. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *J Ann Oncol.* 2015 Sep;26(9):1941-1947.

14. Barbara Burtneess, Kevin J Harrington , Richard Greil et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* . 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.

15. Ezra E. W. Cohen , et al. KEYNOTE-040: A phase III randomized trial of pembrolizumab versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology* 33, no. 15_suppl

16. R.L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *NEJM* 2016 ;375;1856-1867



CANCERS ORL

C. Cancers de la thyroïde :

Ce sont des cancers rares, globalement de bon pronostic. On distingue selon la classification OMS 2022 [1] : les néoplasies à faibles malignité, et les néoplasies malignes qui comprennent entre autres les carcinomes papillaires et folliculaires pouvant être bien ou peu différenciés, les carcinomes oncocytaires et les carcinomes anaplasiques. La troisième entité est représentée par le carcinome médullaire de la thyroïde pouvant être de haut ou de bas grade. La majorité des carcinomes thyroïdiens (hors carcinome médullaire et anaplasique) sont traités par chirurgie et irathérapie. Pour les stades avancés où la chirurgie et l'irathérapie ne sont plus de mise, la chimiothérapie a montré des résultats peu satisfaisants. Mais les connaissances en oncogénétique thyroïdienne ont évolué de façon importante ces dernières années ce qui a permis l'émergence de thérapies ciblées dans la maladie métastatique, et à l'instar des autres cancers, un traitement à la carte peut être de plus en plus indiqué.

1. Cancers différenciés de la thyroïde :

Dans les cancers différenciés de la thyroïde réfractaires à l'irathérapie (600mCi) et si progression RECIST (>de 20% en 6 à 15 mois), un traitement par inhibiteurs tyrosine kinase est indiqué.

Les carcinomes différenciés de la thyroïde réfractaires à l'irathérapie sont définis comme suit :

- Absence de fixation de l'iode 131 dans l'ensemble des lésions (au diagnostic initial ou en cours de traitement).
- Fixation dans certaines lésions mais pas toutes
- Progression dans les 12 mois qui suivent un traitement par l'iode 131
- Maladie persistante après une administration cumulée de 600 mCi d'iode 131 (poursuite du traitement par iode au cas par cas)

Les indications de traitement par inhibiteurs tyrosine kinase dépendent aussi de la masse tumorale, la vitesse de croissance tumorale, la symptomatologie, les localisations des métastases ainsi que de l'âge et des comorbidités.



CANCERS ORL

Le premier essai phase III ayant évalué un inhibiteur tyrosine kinase dans les cancers différenciés de la thyroïde est l'essai DECISION qui a comparé chez 417 patients présentant un cancer différencié de la thyroïde localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'irathérapie (arrivant à 600mCi) et en progression morphologique selon les critères RECIST, Sorafenib à la dose de 800mg par jour versus placebo. L'objectif principal de l'étude a été atteint avec une amélioration très significative de la survie sans progression des patients traités par Sorafenib. La survie sans progression médiane était de 10,8 vs 5,8 mois avec un hazard ratio de 0,587 et un $p < 0,0001$ [1]. Le Sorafenib a ainsi obtenu la FDA et l'AMM dans cette indication [2].

Un autre inhibiteur de tyrosine kinase a prouvé son efficacité dans le cancer thyroïdien différencié métastatique réfractaire à l'iode, il s'agit du Lenvatinib qui a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (18.6 mois vs 3.6) chez des patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif par rapport au placebo dans une étude phase III randomisée (essai SELECT) [3].

D'autres molécules antiangiogéniques ont prouvé leur efficacité en première ligne (avec des réponses objectives intéressantes) dans des essais de phase II, c'est le cas du Pazopanib [4] et aussi dans des études de phase III en chine [5-6] (Apatinib et Anlotinib) mais n'ont pas l'AMM dans cette indication.

La deuxième ligne de traitement dépendra de l'existence ou pas d'une mutation somatique actionnable, en effet tous les patients avec maladie réfractaire devront bénéficier d'une analyse génétique à l'instar d'autres cancers [7].

Sinon, le Cabozantinib a prouvé son efficacité en 2ème ligne dans l'essai COSMIC après progression sous inhibiteurs tyrosine kinase avec un allongement significatif de la survie sans progression [8]. D'autres concepts sont en cours d'exploration avec des résultats prometteurs, c'est notamment le concept de la redifférenciation avec les associations Iode 131 et les anti BRAF.

L'immunothérapie en monothérapie ou en association avec des TKI est en cours d'essai avec des résultats encourageants.



CANCERS ORL

Le protocole recommandé dans les cancers différenciés de la thyroïde localement évolués ou métastatiques réfractaires à l'iode est :

En première ligne :

- Sorafenib : 400 mg matin et 400 mg le soir en continu jusqu'à progression ou intolérance.
- Lenvatinib : 24 mg une prise par jour, en continu jusqu'à progression ou intolérance.

En deuxième ligne :

- Rechercher une mutation somatique actionnable : fusion RET, réarrangement NTRK, BRAF, fusion ALK, MSI high, sinon :
- Cabozantinib : 60 mg une prise par jour, en continu jusqu'à progression ou intolérance

2. Cancers médullaires de la thyroïde :

Le cancer médullaire de la thyroïde est caractérisé essentiellement par la présence de la mutation RET, d'où le développement des inhibiteurs tyrosine kinase ciblant cette anomalie.

Le Vandetanib est le premier TKI approuvé à la dose de 300 mg/ jour pour le traitement des patients suivis pour un carcinome médullaire de la thyroïde inopérable, localement avancé ou métastatique aux États-Unis et en Europe.

Le traitement à long terme avec Vandétanib a démontré une différence statistiquement significative en survie sans progression (30,5 vs 19,3 mois pour le placebo ; $p = 0,001$) dans une étude de phase III randomisée menée chez des patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique. La réponse objective était de 45% versus 13% pour le placebo ($p=0.001$), le contrôle de la maladie (87% versus 71 %; $p=0.001$), et la réponse du taux de calcitonine (69% versus 3%; $p=0.001$)[9].

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



CANCERS ORL

Une autre étude de phase III randomisée a testé le Cabozantinib à la dose de 140 mg/j versus placebo chez 330 patients ayant un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique. La PFS était de 11.2 mois pour le Cabozantinib versus 4 mois pour le placebo. La réponse objective était de 28% pour le Cabozantinib versus 0% pour le placebo. Une analyse approfondie des résultats de cette étude a montré que la mutation RET et RAS sont significativement liées à une meilleure réponse au traitement [10]. En Novembre 2012, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé le Cabozantinib pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde métastatique.

Le Selpercatinib (TKI ciblant la mutation RET) a démontré son efficacité chez les patients présentant un cancer thyroïdien avec mutation RET d'abord en deuxième ligne puis une phase III récente (LIBRETTO 531) en première ligne comparant le Selpercatinib au Vandetanib ou Cabozantinib chez les patients ayant un CMT métastatique avec mutation RET a montré une amélioration significative de la SSP et des réponses objectives (avec des réponses durables), les données en SG ne sont pas encore matures. Le Selpercatinib va probablement devenir le standard en 1ère ligne dans les CMT métastatiques avec mutation RET [11].

Le protocole recommandé dans les cancers médullaires de la thyroïde métastatiques chez des patients en progression RECIST ou symptomatiques est :

- Selpercatinib : 160 mg 2 fois par jour si mutation RET
- Vandetanib : 300 mg par jour en continu (voie orale) si possible ou cabozantinib : 60 mg en une prise en continu
- 5FU+ Dacarbazine : 5FU 400mg/m² bolus puis 2400mg/m² en perfusion continu sur 48h + Dacarbazine 400 mg/m² J1et J2 (à défaut des thérapies ciblées et par analogie aux tumeurs neuro endocrines)



CANCERS ORL

3. Cancers anaplasiques :

Il s'agit d'une urgence thérapeutique, le but du traitement est essentiellement le control local. Ce sont des cancers agressifs et leur pronostic est sombre.

Au stade localisé le traitement est la chirurgie + /- radiochimiothérapie.

Au stade métastatique, le traitement local (si tumeur en place) garde une place importante ; la chimiothérapie donne très peu de réponses et les thérapies ciblées et l'immunothérapie sont en cours d'essais. L'association Dabrafenib et Trametinib semble donner des résultats intéressants chez les patients ayant une mutation BRAF dans un essai de phase II [12] ,cette association a été approuvé par la FDA aux états unis chez les patients BRAF mutés. Les inhibiteurs des check points de l'immunité sont en cours d'essais et semblent donner des réponses intéressantes notamment le Spartalizumab (un anti PD1) [13].

Les protocoles recommandés en phase métastatique sont :

- Si mutation BRAF : association Dabrafenib et Trametinib
- Sinon les protocoles de chimiothérapie les plus utilisés sont :
 - Paclitaxel + Carboplatine
 - Doxorubicine + Cisplatine
 - 5FU+ cisplatine
 - Paclitaxel



CANCERS ORL

Références :

1. Christofer Juhlin et Al . The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 2022 Dec 22;30(2)
2. Brose MS et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jul 26;384(9940):319-28.
3. Schlumberger M et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12;372(7):621-30.
4. Keith C.Bible et Al. An international phase 2 study of pazopanib in progressive and metastatic thyroglobulin antibody negative radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2020 Sep, 30 (9): 1254-1262
5. Yansong Lin et Al. Apatinib versus placebo in patients with locally advanced or metastatic, radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: the REALITY randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Feb 1;8(2): 242- 250
6. Wenging Jia, et Al. Editorial: Apatinib and Anlotinib in the treatment of radioactive iodine refractory and highly invasive thyroid carcinoma. *J Clin Med* 2022 Nov; 11(21): 6380
7. Christelle de la Fouchardière et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. *Bull Cancer* 2021; 108: 1044–1056
8. Marcia S Brose et Al. Cabozantinib for radio*iodine refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC 311): a randomised double blind placebo controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, august 2021, vol 22, Issu 8: 1126- 1138
9. Wells SA J, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J ClinOncol*. 2012;30:134–41.
10. Elisei R, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J ClinOncol*. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.
11. Hadoux J, Elisei R, Brose MS et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *LIBRETTO-531 Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 2023 Nov 16;389(20):1851-1861.
12. Subbiah V et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol*. 2022 Apr;33(4):406-415.
13. Capdevila J, Wirth LJ et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2620-2627.



SARCOMES

VI. SARCOMES

A. Sarcomes des tissus mous

1 . Dans la maladie localisée

Le traitement standard des sarcomes des tissus mous (STM) localisés est la résection carcinologique complète, en monobloc, sans effraction tumorale. En cas de chirurgie non R0, une reprise chirurgicale doit être systématiquement discutée ; (pourrait être précédée par un traitement néoadjuvant dans certains cas).

Cette résection n'est cependant pas toujours réalisable. La variabilité de la situation anatomique de ces sarcomes, la présence d'un envahissement des organes adjacents ou des paquets vasculo-nerveux critiques, la taille parfois volumineuse des tumeurs primitives rend leur exérèse complète parfois difficile, voire impossible [1].

Une chimiothérapie néo-adjuvante est ainsi potentiellement utile dans certaines situations:

- Dans le cas où une résection carcinologique (macroscopiquement complète) conservatrice du membre ou de la fonction est impossible (cas d'une chirurgie mutilante)
- Dans le cas où la résection carcinologique (macroscopiquement complète, R0 ou R1) est impossible – on parle alors de tumeur localement avancée – leur pronostic est identique à celui des tumeurs métastatiques et d'autres moyens thérapeutiques peuvent être discuté en plus de la chimiothérapie néoadjuvante tels que la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie et la perfusion isolée du membre.
- Dans le cas des tumeurs résécables d'emblée, la chimiothérapie néoadjuvante n'est pas un standard, et il n'est pas démontré qu'elle améliore la survie dans ce cas, mais reste une option dans certaines indications (idem que chimiothérapie adjuvante , notamment les tumeurs à progression rapide, de haut grade et chimiosensibles). Les outils de prévision des risques tels que le Sarcuator ont identifié un seuil de risque au-dessus duquel l'administration de la chimiothérapie peut apporter des bénéfices statistiquement et cliniquement significatifs, il est recommandé ainsi ,de faire une CT néoadjuvante si la SG à 10 ans est < 60% [26].



Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néo-adjuvante standard dans les STM. Dans la mesure où l'objectif principal dans cette situation est le taux de réponse, la préférence doit être donnée aux protocoles de polychimiothérapie (association anthracyclines et ifosfamide). Très peu d'études randomisées comparent deux protocoles de chimiothérapie en situation néoadjuvante dans une population spécifique de patients porteurs de tumeurs localement avancées sans métastase détectable [1,2]. Les études de phases II ou III randomisées mélangent des patients inopérables porteurs de tumeurs localement avancées et métastatiques [1].

L'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie préopératoire adaptée à l'histologie tumorale a fait l'objet d'un essai randomisé de phase III, comparant un protocole de chimiothérapie néoadjuvante adapté à l'histologie à un protocole standard (association anthracycline et ifosfamide), montre qu'il n'y a pas d'avantage en survie du protocole adapté par rapport au standard y compris dans les leiomyosarcomes ce qui suggère que A+I devrait rester le schéma thérapeutique à choisir chaque fois qu'une chimiothérapie néoadjuvante est utilisée chez les patients atteints de STM à haut risque. [19, 20].

L'objectif de la chimiothérapie néo-adjuvante est alors de faire réduire la taille de la tumeur pour autoriser une résection carcinologique. Dans ces conditions, les chimiothérapies de choix sont celles donnant le meilleur taux de réponse, et par conséquent incluant une association anthracyclines et ifosfamide [3-8].

En effet, une méta-analyse des études comparant une association de doxorubicine et ifosfamide versus des protocoles à base de doxorubicine dans la maladie métastatique ou localement avancée, avait démontré une amélioration significative du taux de réponse objective par l'adjonction de l'ifosfamide (RR, 1.52, $p = 0.009$), sans impact sur la survie globale [9].

La combinaison des trois substances les plus actives (protocole MAID : associant de j1 à j3 Mesna à 2,5 g/m², adriamycine à 20 mg/m², ifosfamide à 2,5 g/m² et dacarbazine à 300mg/m²), a été testée dans un essai de phase II, démontrant une efficacité remarquable, avec 47 % de réponses objectives et 16 mois de médiane de survie, mais au prix d'une myélotoxicité considérable avec 33 % de leuconeutropénie de grade 4, nécessitant l'adjonction systématique de G-CSF [11].



SARCOMES

Les taux de réponse objectives, des combinaisons de doxorubicine et ifosfamide, rapportés en situation néo-adjuvante atteignaient 25 à 40 %, un geste chirurgical conservateur a été possible dans 61 à 80 % des cas selon les séries [1]. La survie à 2 ans des patients traités par chimiothérapie systémique néoadjuvante est proche de 65 % [1].

Sous types histologiques particuliers :

a-Tumeur desmoïde :

Plusieurs analyses rétrospectives récentes suggèrent que certaines tumeurs desmoïdes résécables, peuvent être bien gérée par une "surveillance active" ,il s'agit de tumeurs asymptomatiques , siégeant dans des zones sans risque de limitation fonctionnelles en cas d'augmentation de volume de la tumeur. Ainsi la surveillance active clinique et radiologique appropriée par IRM ou TDM ,est une option thérapeutique. En cas de progression, une discussion lors de réunion de concertation pluridisciplinaire s'impose ,afin de choisir la meilleure option thérapeutique, les patients peuvent être traités par thérapie systémique, et /ou traitement local , chirurgie et/ou RT [21,22 , 23].

Dans le cadre du traitement systémique l'efficacité du « sorafenib » a été prouvée lors d'une étude phase III randomisée[23].

Il faut noter que l'efficacité du tamoxifène n'a pas été prouvée, la seule étude phase II disponible est négative [23].

b -Rhabdomyosarcome :

La stratégie thérapeutique pour tous les groupes à risque du RMS se base sur une approche multimodale, incluant chimiothérapie, la résection chirurgicale et/ou radiothérapie. Le traitement systémique du RMS continue à être basé comme il y a quatre décennies sur des protocoles de chimiothérapie intensive à base d'agents alkylants . En Amérique du Nord, le protocole standard de chimiothérapie comprend la vincristine, l'actinomycine D et le cyclophosphamide (VAC) , en Europe, le protocole utilisé inclut ifosfamide, la vincristine et l'actinomycine D (IVA) . Les deux protocoles ont été comparés lors d'un essai randomisé de phase III ,les résultats prouvaient l'absence de différence significative entre les deux combinaisons thérapeutiques (24).



Le protocole recommandé en néo-adjuvant quel que soit l'histologie :

AI : Ifosfamide 3000 mg/m²/J J1 à J3, MESNA 3000 mg/m² J1 à J3 et doxorubicine 60 mg/m² J1 (avec facteurs de croissance)

- Ou Doxorubicine 25 mg J1 J2 J3 .Ifosfamide 2,5 g / m² /J J1 à J4 et Mesna 2,5 g / m² /J J1 à J4, avec GCSF.
- Ou Doxorubicine 75mg /m² j1 en 20 minutes , Ifosfamide 5g /m²/j en 24h ,Mesna 5g /m²/j en 24h ,avec GCSF ,J1= J21

Ou Epirubicine 60mg /m² /J J1 et J2 et Ifosfamide 3g/m²/j J1, J2, J3 , MESNA 3 g/m² / j toutes les 3 semaines avec facteurs de croissance.

Concernant la chimiothérapie adjuvante, elle n'est pas un standard. C'est une option , en fonction du score sarculator, dans les tumeurs de haut grade, > 5cm, profonde ,R1,sous type chimiosensible (parmis les sous types résistant à la CT : sarcome à cellules claires et les sarcomes alvéolaires à cellules pléomorphes). Le protocole utilisé dans ces cas est : 4 à 6 cycles d'AI

Tumeur desmoïde :

- Sorafenib : 400 mg PO une fois par jour
- Methotrexate et vinblastine

Méthotrexate (MTX) 30 mg/m² IV ,J1 , Vinblastine (Velban) 5 mg/m² IV J1
Cycle de 7 jours pendant 26 cycles, puis cycle de 14 jours pendant 13 cycles

- Methotrexate et Vinorelbine :

Méthotrexate : 25 mg/m² , Navelbine : 25mg / m²
J1, j8 , J15 , J1= J28 , pendant 24 cycles



SARCOMES

- Imatinib : 800 mg PO une fois par jour ,pendant 2 ans .
- Doxorubicine liposomal : 50 mg /m² j1 = j28
- Doxorubicine 60mg/m²+ Dacarbazine 300mg /m² J1 à J3
- Pazopanib : 800mg par jour

Option :

- Anti-inflammatoire non stéroïdiens ,incluant celecoxib , en cas de douleur

Rhabdomyosarcome :

- VAC : Vincristine 1,5 mg/m² (max 2mg) J1, dactinomycin 0 ,5 mg /m² J1 à J3, cyclophosphamide 1200 mg /m² J1 , Mesna 1200 mg J1.
- GCSF au plus tot 24 heures après la fin de la chimiothérapie. J1 = j21
- IVA : Vincristine 1,5 mg / m² (max 2mg) , Actinomycine D 1,5 mg / m² (max 2mg) , ifosfamide 3000 mg /m² /Jrs , J1 et J2 . Mesna 3000 mg /m² /Jrs , J1 et J2 . GCSF au plus tot 24 heures après la fin de la chimiothérapie. J1 = j21

Traitement d'entretien par cyclophosphamide/vinorelbine : pour les patients atteints de RMS à risque intermédiaire avec réponse complète (RC) après un traitement par VAC ou régime VAI (NCCN 2023).

2 . Dans la maladie métastatique :

Jusqu'à aujourd'hui toutes les études comparant une poly chimiothérapie à une monochimiothérapie par doxorubicine ont échoué à mettre en évidence un avantage en survie en dépit d'une différence en taux de réponses objectives.

En effet, une méta-analyse des études comparant une association de doxorubicine et ifosfamide versus des protocoles à base de doxorubicine dans la maladie métastatique ou localement avancée, avait démontré une amélioration significative du taux de réponse objective par l'adjonction de l'ifosfamide (RR, 1.52, p = 0.009), sans impact sur la survie globale [9].



Actuellement grâce aux avancées de la biologie moléculaire, il y a une meilleure caractérisation des STM. Les phases II ont commencé à évaluer l'efficacité des antimétabolites en fonction du type histologique ouvrant ainsi l'ère du traitement à la carte, et d'autres drogues émergent dans les STM en dehors de la doxorubicine et de l'ifosfamide : (dacarbazine, taxanes, gemcitabine, navelbine, trabectedine...)

La doxorubicine associée à la trabectedine a montré des résultats prometteurs dans les études de phase 1 et 2. Plus récemment, l'essai LMS-04 de phase 3 , randomisé, multicentrique, du Groupe Sarcome Français a comparé l'association doxorubicine et trabectedine puis trabectedine en maintenance versus doxorubicine seule chez des patients avec léiomyosarcome non résécable , métastatique ou en rechute qui n'avaient pas été traités auparavant par chimiothérapie.

La doxorubicine plus trabectedine en traitement de première intention s'est avérée augmenter significativement la survie sans progression chez les patients atteints de léiomyosarcomes métastatiques ou non résécables par rapport à la doxorubicine seule, malgré une toxicité plus élevée mais gérable, et pourrait être considérée comme une option pour le traitement de première intention des léiomyosarcomes non résécables ou métastatiques (27). Mais il faut noter que la trabectedine n'est pas disponible au Maroc.

Des essais phase II et III ont permis de positionner des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique des STM métastatiques. Ainsi l'imatinib a montré des réponses objectives de l'ordre de 80% dans deux essais de phase II dans les dermatofibrosarcomes protuberans, devenant un standard dans cette indication [12,13].

Le pazopanib est la première thérapie à activité antiangiogénique ayant démontré un bénéfice en PFS dans un essai phase III, chez des patients ayant un STM métastatique prétraité [14]. Cette drogue a obtenu l'AMM dans cette indication.

Par conséquent : pour des patients métastatiques considérés comme définitivement inopérables, une mono chimiothérapie doit être privilégiée. Pour des patients métastatiques « potentiellement opérables » ou très symptomatiques, la recherche d'une réponse maximale et rapide doit faire préférer une poly chimiothérapie.



SARCOMES

Il faut noter que larotrectinib et l'entrectinib peuvent être proposés dans le cas des Sarcomes à fusion positive du gène NTRK seulement. Cette indication n'a pas l'AMM au Maroc.

Le pembrolizumab pourra être proposé pour des tumeurs solides MSI-H ou dMMR non résécables ou métastatiques, après avoir reçu plusieurs lignes thérapeutiques antérieures, et qui n'ont pas d'options de traitement alternatives satisfaisantes ! Mais il faut noter que cette indication thérapeutique n'a pas encore l'AMM au Maroc (25).

- **Monothérapie si maladie non résécable :**

- **Standard en 1ère ligne :**

- Doxorubicine 75mg/m²/j /3semaines
- Dermatofibrosarcome protuberans : imatinib à 800mg/j

- **Option en 1ère ligne:**

- Epirubicine 75mg/m²/j /3semaines
- Doxorubicine liposomal 50 mg /m² j1 = j28
- Angiosarcome : Paclitaxel hebdomadaire 80mg/m² j1, j8, j15 (j1=j28) ou Gemcitabine 900mg/m² J1 et J8+/-docetaxel 100 mg/m² J1

- **Poly chimiothérapie si maladie résécable, ou patient très symptomatique (nécessité d'une RO rapide) :**

- AI : Ifosfamide 3000 mg/m²/J J1 à J3 + MESNA 3000 mg/m²/J J1 à J3 + doxorubicine 60 mg/m² J 1
- Option : doxorubicine 60mg/m²+ Dacarbazine 300mg /m² J1 à J3 (dans leiomyosarcome non sensibles à l'ifosfamide)

- **En 2ème ligne :**

- Ifosfamide 3g/m²/j pdt 3j /3 semaines (sauf en cas de leiomyosarcome car activité très faible)
- Ifosfamide haute dose : 12- 15 g/m²
- Gemcitabine 1200 mg/m² J1, J8
- Dacarbazine 1000mg/m² (leiomyosarcome) j1=j21
- Association gemcitabine et docetaxel



SARCOMES

Docétaxel (Taxotere) 75 mg/m² IV pendant 60 minutes une fois le jour 8, administré le deuxième
Gemcitabine (Gemzar) 675 mg/m² IV pendant 90 minutes , les jours 1 et 8, administré en premier

- Association gemcitabine et Dacarbazine

Dacarbazine (DTIC) 500 mg/m² IV pendant 20 minutes J 1, administré le deuxième

Gemcitabine (Gemzar) 1 800 mg/m² IV à dose fixe pendant 3 heures , J1, administré en premier
Cycle de 14 jours

- Eribuline (liposarcomes) : 1,23 mg/m² j1 et j8 (j1=j21)
- Trabectidine (liposarcoma , leiomyosarcoma) :1,5 mg /m² ,j1=j21
- Pazopanib (exception : liposarcome) : 800mg par jour
- Rigorafenib (pour non adipocytaire sarcoma) : 160 mg /j , 1x / jours 3 semaines /4
Sunitinib



SARCOMES

Références :

1. Blay J-Y, Bonvalot S, Fayette J, Stockle E, Ray-Coquard I, Coindre J-M, Duffaud F, Taieb S, Sunyach M-P, Ranchere D, Meeus P, Le Cesne A, Bui B N. Chimiothérapie néoadjuvante des sarcomes. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (11) : 1093-8
2. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 307-15.
3. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1276-85.
4. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1269-75.
5. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, Enterline HT, Shiraki MJ, Creech RH, et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 840-50.
6. Baker LH, Frank J, Fine G, Balcerzak SP, Stephens RL, Stuckey WJ, et al. Combination chemotherapy using adriamycin, DTIC, cyclophosphamide, and actinomycin D for advanced soft tissue sarcomas : a randomized comparative trial. A phase III, Southwest Oncology Group Study (7613). *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 851-61.
7. Borden EC, Amato DA, Edmonson JH, Ritch PS, Shiraki M. Randomized comparison of doxorubicin and vindesine to doxorubicin for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1990 ; 66 : 862-7.
8. Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, Homesley HD, Fowler Jr. WC, Creasman W, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985 ; 55 : 1648-53.
9. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes A, Blackstein M, On behalf of the Members of the Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, 339–347.
10. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. (2000) Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide vs high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 14: 2676-84.



11. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. (1995) Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to Maid chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 13: 2629-36
12. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ et al. Imatinib mesylate in advanced
13. dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials.
14. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1772–1779.
15. Stacchiotti S, Pedeutour F, Negri T et al. Dermatofibrosarcoma protuberans derived
16. fibrosarcoma: clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib.
17. *Int J Cancer* 2011; 129: 1761–1772.
18. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879–1886
19. Gronchi et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST51001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2017 . May 9, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30334-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30334-0)
20. Gronchi A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 1;38(19):2178-2186.
21. Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:462-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17709227>. 342.
22. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568815>.
23. B. Alman et al. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients The Desmoid Tumor Working Group/ European Journal of Cancer 127 (2020) 96e107
24. Crist WM, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *Journal of Clinical Oncology* 19, 3091–3102 (2001). [PubMed: 11408506]
25. Version 2.2023 — April 25, 2023
26. Callegaro D, Bonvalot S et al ; *EClinicalMedicine*. 2019
27. Patricia Pautier et al *The lancet oncology* volume 23 ,August 2022



B.Ostéosarcomes

1 . Dans la maladie localisée

Jusqu'au début des années 1980, le pronostic des ostéosarcomes était redoutable sur le plan fonctionnel et vital avec des taux de survie à cinq ans inférieurs à 20 %.

Depuis plus de 25 ans, les progrès de la chimiothérapie pour la prophylaxie des métastases et l'amélioration des techniques chirurgicales permettant des interventions de résection-reconstruction conservatrices ont considérablement amélioré la prise en charge de ces patients, permettant actuellement d'obtenir des taux de survie sans récurrence à cinq ans aux alentours de 60 à 70%

En fait, ce type d'approche a plusieurs avantages : il permet d'effectuer précocement le traitement général prophylactique des métastases, la diminution de la taille de la tumeur primitive facilitant la résection conservatrice, et la réponse histologique constitue l'un des facteurs pronostiques les plus importants [1].

Les protocoles utilisés chez l'enfant incluent en majorité du méthotrexate haute dose (HDMTX), avec d'excellents résultats [1].

La tolérance du HDMTX semble moins bonne chez l'adulte que chez l'enfant, ce qui a conduit certaines équipes à tester des protocoles sans méthotrexate.

Une étude de phase II de l'association API-AI (doxorubicine/ cisplatine/ifosfamide à j1 et j28 et doxorubicine/ifosfamide) a été menée à l'institut Gustave-Roussy chez des patients adultes [2]. Les patients bons répondeurs (< 5 %de cellules tumorales résiduelles) recevaient deux cures d'API en situation adjuvante et les mauvais répondeurs, trois cures de chimiothérapie associant étoposide et ifosfamide à fortes doses. Le taux de bonne réponse histologique a été de 47 %. Le taux de survie sans événement à cinq ans était de 65 % et le taux de survie globale de 69 %.

Ce protocole a été évalué dans une étude multicentrique du Groupe sarcome français et de la FNCLCC. Le taux de patients avec bonne réponse histologique était de 37 %, la survie sans événement et la survie globale à deux ans étaient respectivement de 74 et 86 % [3].

Pourtant il n'existe pas suffisamment de preuve pour recommander le changement de protocole en adjuvant en cas de mauvaise réponse à la chimiothérapie neoadjuvante [4, 5,6].



Le protocole API/AI en induction, étant actuellement recommandé dans la majorité des centres anti-cancéreux, chez les patients adultes porteurs d'ostéosarcomes.

Chimiothérapie néo-adjuvante :

API-AI (J1=J15): 4 cycles (2API et 2AI)

- API : Doxorubicine 60mg/m² + CDDP 100mg/m² + Ifosfamide 3g/m²/J x2j (j2 et j3) + MESNA 3g/m²/j x2j + G-CSF de J6 à J 12
- AI : Doxorubicine 60mg/2 + Ifosfamide 3 g/m²/j pdt 2 jours J1 et J2 + MESNA 3g/ m² /J x2j + G-CSF de J6 à J12
- AP : J1 = J21 , six cycles peri-opératoire

Cisplatine 100 mg/m² en perfusion IV continue sur 24 heures, débutée le jour 1
Doxorubicine (Adriamycine) 25 mg/m² bolus IV une fois par jour les jours 1 à 3

• **Chimiothérapie adjuvante :**

Continuer 2 à 3 cures d'API ,si API AI en neoadjuvant

2 . Dans la maladie métastatique :

Il faut distinguer les formes métastatiques résécables (métastase isolée ou métastases pulmonaires résécables) où la stratégie est identique aux formes localisées (but curatif), comprenant une chirurgie encadrée par une chimiothérapie néoadjuvante ; contrairement aux formes polymétastatiques non chirurgicales où la chimiothérapie est palliative.

La chimiothérapie en cas d'ostéosarcome métastatique fait appel aux mêmes agents que ceux utilisés dans la chimiothérapie néoadjuvante.

Le pembrolizumab est une option de traitement systémique pour les patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs non résécables ou métastatiques, à MSI élevé (MSI-H) ou déficient en MMR (dMMR), et qui ont progressé après un traitement antérieur et pour lesquelles il n'existe pas d'options thérapeutiques alternatives satisfaisantes. Cette indication n'a pas encore l'AMM au Maroc



SARCOMES

- **Le protocole de référence combinera une triple chimiothérapie selon le schéma suivant :**

- API : Doxorubicine 60mg/m² + CDDP 100mg/m² + Ifosfamide 3g/m²/j j2 et j3 + MESNA 3g/m²/j x2j + G-CSF de J6 à J12, tous les 21jours
- Option : protocole AP (sans ifosfamide) : doxorubicine + Cisplatine
- **Pour les formes réfractaires (en 2ème ligne), pas de standard, les protocoles qui peuvent être utilisés sont :**

- Ifosfamide 4g/m² J1J2J3 + Mesna 4g/m² J1J2J3 + / - Etoposide 100 mg/m² J1J2J3 + GCSF 5ug/kg de J6 à J11, un cycle toutes les 3 semaines
- Gemcitabine 675 mg/m² J1J8- Docetaxel 75-100 mg/m² J8 + GCSF à partir de J9, un cycle toutes les 3 semaines (Navid, Cancer 2008)
- Cyclophosphamide 4000 mg/m² J1 + Mesna 4000 mg/m² J1+ Etoposide 100 mg/m²/12h J2 J3 J4, un cycle toutes les 3 semaines , 2 cycles maximum. (Berger, Cancer 2009)
- Cabozantinib 60 mg PO une fois par jour , J1= J28
- Protocole ICE
- Cyclophosphamide -topotecan
- Sorafenib 400 mg per os deux fois par jours en continu, jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. (Gignani Ann Oncol 2012)
- Sorafenib –Evolimus : Sorafenib 400 mg per os deux fois par jours en continu Evrolimus 5mg une fois par jours en continu
- Régorafenib 160 mg/j per os pendant 3 semaines, un cycle tous les 28 jours., jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. (Duffaud et al ; Lancet Oncol 2018) .



Références :

1. L. Brugières, S. Piperno-Neumann.
La chimiothérapie des ostéosarcomes.
Oncologie (2007) 9: 164 –169
2. Assi H, Le Deley M, Missenard G, et al.
(2005) *Intensive induction chemotherapy without methotrexate in adult patients with localized osteosarcoma: results of the Institut Gustave Roussy phase II trial, soumis à J Clin Oncol*
3. Piperno-Neumann S, Bui B, Blay J, et al.
(2006) *A multicentric prospective study of intensive induction chemotherapy (API-AI) in localized osteosarcoma patients: results of a phase II trial coordinated by the French Sarcoma Group (FSG) and the FNLC BECT, ASCO*
4. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al.
Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2016;17(10):1396-1408.
5. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al.
Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups.
J Clin Oncol. 2005;23(34):8845-8852.
6. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, et al.
EURO-B.O.S.S.: a European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: outcome in primary high-grade osteosarcoma.
Tumori. 2018;104(1): 30-36.
7. NCCN Version 1.2024 — August 7, 2023



SARCOMES

C. SARCOMES D'EWING

1 . Dans la maladie localisée [1]

Le pronostic des sarcomes d'Ewing (SE) a considérablement évolué grâce à l'introduction du traitement systémique dans le traitement multimodal (chirurgie+/- radiothérapie), avec une SG à 5ans qui est passée de moins de 10% à plus de 60%.

La majorité des essais actuels utilisent une polychimiothérapie d'induction de 4 à 6 cycles, suivie d'un traitement de la tumeur primitive, clôturée par une chimiothérapie de consolidation (6 à 10 cycles), pour une durée totale de 8 à 12mois.

Les drogues actives dans le SE sont représentées par : la doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, actinomycine D et l'étoposide.

Les protocoles utilisés se basent sur l'utilisation de 4 à 6 drogues actives en association (avec au moins un agent alkylant et la doxorubicine).

Le premier essai randomisé conduit par le groupe IESS entre 1973 et 1978 avait confirmé le bénéfice de la chimiothérapie et démontré un rôle majeur de la doxorubicine [2].

L'incorporation de l'ifosfamide et l'étoposide dans les protocoles avait permis une amélioration du pronostic des patients non métastatiques, selon une étude de phase III randomisée, menée entre 1988 et 1992 (VDCA versus VDCA-IE) [3]. Les Américains décrivent l'association VAC-IE comme traitement standard.

Les régimes à dose dense avec réduction de la durée de l'intervalle VAC/IE 15 j vs 21j, a été testé dans une étude nord-américaine prospective, avec résultats prometteur, une survie sans événement à 5 ans de 73 vs 65%, et sans majoration de la toxicité [4].

Les groupes européens et plus récemment américains se sont réunis dans le cadre d'un essai international : le protocole Euro-Ewing 99, qui utilise une chimiothérapie d'induction à base de : vincristine-ifosfamide-doxorubicine et étoposide, et pose plusieurs questions essentielles, notamment la comparaison des toxicités de l'ifosfamide et du cyclophosphamide, place de la chimiothérapie haute dose avec support de cellules souches périphériques dans les tumeurs d'Ewing de haut risque, en particulier en comparaison à la radiothérapie bipulmonaire dans les formes métastatiques aux poumons.



Ainsi l'association Busulfan-Melphalan a montré une réduction importante et significative du risque de rechute et de décès versus VAI , et un profil de toxicité acceptable si les critères d'éligibilité sont bien respectés : patients âgés de moins de 50 ans , avec une mauvaise réponse histologique ($\geq 10\%$ de cellules viables) après recevoir de la vincristine, de l'ifosfamide, de la doxorubicine et de l'étoposide (six cures); ou avait un volume tumoral au diagnostic ≥ 200 ml si non réséqué, ou initialement réséqué, ou réséqué après radiothérapie.

la survie sans rechute a significativement augmenté par l'utilisation du BuMel par rapport à VAI : 67% contre 53% à trois ans, avec une différence qui persiste au-delà de trois ans. La survie globale a également été significativement améliorée par le BuMel : 78% contre 70% à trois ans.

**Le protocole de référence sera administré selon un schéma séquentiel ; VACA – IE
(le protocole VACA ou VAC est actuellement communément désigné VDC) :**

Le régime à dose dense avec réduction de la durée de l'intervalle VAC/IE 15 j : J1 VAC , J15 : IE avec G-CSF

- J1= Vincristine 2mg dose totale + Doxorubicine 75mg/m² + Cyclophosphamide 1200mg/m² + MESNA 1200mg/m² + Actinomycine 1.25mg/m² (après avoir atteint la dose cumulée de doxo de 373mg/m²)
- J15= Ifosfamide 1800 mg/m² x5j + MESNA 1800 mg/m² x5j + Etoposide 100mg/m² x5j
- Option : VAC j1 , J21 IE , avec G-CSF



SARCOMES

2 . Dans la maladie métastatique

En dehors d'essais cliniques spécifiques, le traitement des SE métastatiques est calqué sur celui de la maladie localisée, avec un traitement local approprié pour les métastases.

Le pembrolizumab est une option de traitement systémique pour les patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs non résécables ou métastatiques, à MSI élevé (MSI-H) ou déficient en MMR (dMMR), et qui ont progressé après un traitement antérieur et pour lesquelles il n'existe pas d'options thérapeutiques alternatives satisfaisantes. Cette indication n'a pas encore l'AMM au Maroc (6).

On peut proposer dans les tumeurs définitivement inopérables :

- Le protocole VAC ;
- L'association VAC IE peut également être utilisée.

En cas de rechute, les protocoles les plus utilisés en deuxième ligne sont :

- Ifosfamide haute dose 3 g /m²/j J1 à J5, Mesna 3 g/m² par jours , J1 à J3 + GCSF 5ug/kg de j6 à J11, un cycle toutes les 3 semaines [5].
- Cyclophosphamide 250 mg/m²/j pendant 5 jours de J1 à J5 + Topotecan 0.75 mg/m² pendant 5 jours de J1 à J5 + GCSF, un cycle toutes les 3 semaines
- Temozolomide 100 mg/m²/j pendant 5 jours de J1 à J5 + Irinotecan 20 mg/m²/j pendant 5 jours de J1 à J5, un cycle toutes les 3 semaines ;
- Docetaxel + Gemcitabine (cf. ostéosarcome)
- Ifosfamide 1800 mg/m²/j pendant 5 jours + Mesna 1800 mg/m²/j pendant 5 jours de J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m²/j pendant 5 jours de J1 à J5 + GCSF, un cycle toutes les 3 semaines. (si non reçu).
- Protocole ICE :
Ifosfamide 1800 mg/m²/j pendant 5 jours J1 à J5+ Mesna 1800 mg/m²/j pendant 5 jours J1 à J5 + Carboplatine 400 mg/m²/j pendant 2 jours J1J2 + Etoposide 100 mg/m²/j pendant 5 jours J1 à J5 + GCSF, Un cycle toutes les 3 semaines



D- CHONDROSARCOME

Les recommandations suggèrent que les chondrosarcomes méenchymateux pourraient être traités comme le sarcome d'Ewing, et le chondrosarcome dédifférencié comme l'ostéosarcome. Ces deux options sont incluses dans les recommandations de catégorie 2B. Dasatinib, pazopanib et l'ivosidenib sont inclus dans les recommandations de catégorie 2A pour certains patients atteints de chondrosarcome (Le séquençage de nouvelle génération (NGS) ou le séquençage ciblé des exons peut être utilisé pour détecter les mutations IDH1, une condition préalable au traitement par l'ivosidenib).

E- TUMEUR A CELLULES GEANTES (TCG)

Le Denosumab (un anticorps monoclonal entièrement humanisé contre le RANK ligand) a démontré une activité chez les patients présentant des tumeurs non résécables ou récurrentes. En juin 2013, le denosumab a été approuvé par la FDA pour le traitement des adultes et des adolescents ayant un squelette mature avec TCG non résécable ou lorsque la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner des conséquences graves (6).

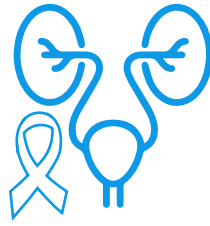
Denosumab : 120 mg DT J1 , J8 ,et J15 ,le premier cycle ,puis 120 mg toutes les quatre semaines



SARCOMES

Références :

1. P. Marec-Bérard¹, F. Chotel², L. Claude
PNET/Ewing tumours: current treatments and future perspectives. Bull Cancer 2010 ; 97 (6).
2. Burgert Jr EO, Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol 1990 ; 8 : 1664-74.*
3. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumour of bone. *N Engl J Med 2003 ; 348 : 694-701*
4. Richard B. Womer, Daniel C. West, Mark D. Krailo, Paul S. Dickman, Bruce R. Pawel, Holcombe E. et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group . *J Clin Oncol 2012 ; 30:4148-4154*
5. Martin McCabe. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). Abstract LBA2. Presented at the ASCO Annual Meeting 2022 (Chicago, IL, USA)
6. NCCN Version 1.2024 — August 7, 2023



CANCERS UROLOGIQUES

LES TUMEURS GERMINALES DU TESTICULE

Les tumeurs malignes du testicule sont des tumeurs germinales dont 98% des cas, réparties en tumeurs germinales séminomateuses pures (TGS) et tumeurs germinales non séminomateuses et qui représentent 60 et 40% respectivement. (1)

Ces tumeurs sont guérissables dans 90 à 95% des cas, d'où l'importance de bien maîtriser les effets secondaires des traitements proposés, surtout à long terme. Leur prise en charge doit être bien codifiée puisque toute prise en charge non conformes entraînent une perte de chance de guérison pour le patient. (2)

Elles sont classées en 3 stades :

- Stade I limité au testicule, avec des marqueurs normaux ou normalisés, y compris le stade IS défini par des marqueurs élevés après orchidectomie sans lésions décelables sur le scanner.
- Stade II avec des ganglions rétropéritonéaux.
- Stade III qui regroupe l'atteinte métastatique.

Sur le plan thérapeutique, 2 groupes pronostiques s'individualisent :

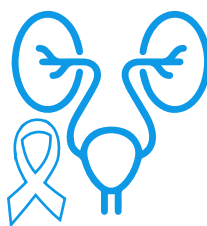
- Formes localisées, représentées par les stades I, de faible ou de haut risque en fonction du type anatomopathologique (TGS et TGNS) et des facteurs histopathologiques.
- Formes avancées, Stade II- III (TGNS et TGS), réparties en 2 ou 3 groupes pronostiques selon le type anatomopathologique (TGS et TGNS), le site du primitif et des métastases et le taux des marqueurs tumoraux (HCG, AFP et LDH) (3)

1. Le traitement des stades localisés (stade IA-IB)

Les TG de stade IA/IB sont caractérisées par une normalisation des marqueurs tumoraux sériques (HCG, AFP, LDH) après l'orchidectomie et par un scanner TAP ne mettant pas en évidence de lésions secondaires.

Les facteurs pronostiques sont utilisés pour définir la stratégie thérapeutique adjuvante adaptée au risque.

Dans les TGS : les facteurs de risque sont sujets de débat et portent une faible puissance dans la prédiction du pronostic de la TGS de stade I, la taille tumorale et l'invasion du rete testis 50 %) ont été validés en analyse multivariée.



CANCERS UROLOGIQUES

Dans les TGNS, l'invasion lymphovasculaire (ILV) est le seul facteur prédictif de récurrence (jusqu'à 50 %) en analyse multivariée.

2.1. TGS stade I

Trois options thérapeutiques en fonction de l'existence de facteurs pronostiques : Surveillance, radiothérapie et chimiothérapie.

a- Surveillance

La surveillance semble donc être le choix de première intention, sous réserve d'une compliance parfaite du patient. (5), (6)

b- Chimiothérapie

Elle repose sur un cycle de Carboplatine AUC7 qui a été comparé à une radiothérapie dans une étude randomisée MRC/EORTC phase III. Les 2 options sont équivalentes. (7)

c- Radiothérapie

Le protocole recommandé est une irradiation lomboaortique exclusive à la dose de 20Gy. Il réduit le taux de récurrence à 4 %. Le taux d'effets secondaires à long terme et le risque de second cancer doivent limiter les indications à des cas particuliers. (8)

Indications

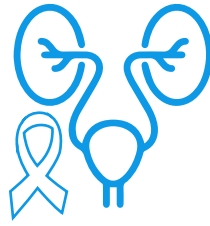
Bas risque : surveillance

Haut risque : surveillance si compliance du patient ou 1 cycle de carboplatine AUC7

2.2. TGNS stade I

a- Surveillance

La surveillance systématique des TGNS de stade I s'accompagne d'un taux de survie spécifique à 15 ans de 99,1 %. Néanmoins elle expose à un risque de récurrence global de 19 %, variant de 14 à 44 % selon l'absence ou la présence de l'ILV. (9)



CANCERS UROLOGIQUES

b- Chimiothérapie adjuvante

Un cycle unique de BEP a prouvé sa supériorité par rapport au curage de stadification en termes de réduction des récives dans une cohorte de TGNS de stade I comprenant 43 % de haut risque. (10)

c- Curage rétropéritonéal de stadification

L'infériorité du curage exclusif face à un cycle unique de BEP appelle à la réduction des indications (tératome pur, contingent extra-gonadique associé).

Indications :

Faible risque (ILV-) : la surveillance est une option recommandée si compliance du patient, 1 cycle de BEP est une alternative si une surveillance rapprochée n'est pas possible.

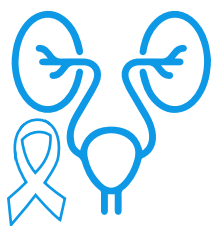
Haut risque (ILV+) : une chimiothérapie adjuvante par 1 cycle de BEP est l'option recommandée, et en cas d'inéligibilité à la chimiothérapie, la surveillance est l'option recommandée.

Le curage de stadification doit être réservé à des cas sélectionnés dans des centres experts avec préservation nerveuse

2.3 Cas particulier : stade IS

Le stade IS correspond aux patients sans lésion décelable au scanner TAP, dont le taux de marqueurs ne diminue pas selon la demi-vie ou augmente après l'orchidectomie. (11)

Cette situation est évocatrice de maladie micro métastatique si le testicule controlatéral est sain et qu'il n'existe pas de diagnostic différentiel à l'élévation non spécifique du marqueur. Lorsque le taux des marqueurs augmente le traitement est indiqué et il est identique à celui d'une TG métastatique de bon pronostic soit 3 BEP. En cas de doute, un contrôle est recommandé à 6-8 semaines.



CANCERS UROLOGIQUES

2. Le traitement des stades avancés (stade II-III)

La chimiothérapie est indiquée en première intention et permet de guérir plus de 50% des patients. En cas de rechute elle permet de rattraper 20% des patients, d'où l'intérêt de bien traiter ces patients dès la première ligne. Le protocole standard est le BEP qui a démontré sa supériorité à l'ancien standard PVB en termes de survie à 2 ans dans le groupe de mauvais pronostic : 78% vs 48%. D'autres drogues peuvent être utilisées : Ifosfamide, Paclitaxel, Oxaliplatine, Gemcitabine, avec une activité intéressante mais sont réservées aux échecs du protocole BEP.

2.1 Chimiothérapie des TGNS avancées

Classiquement, le traitement comporte 2 étapes successives : la chimiothérapie, puis l'exérèse chirurgicale des masses métastatiques résiduelles persistantes.

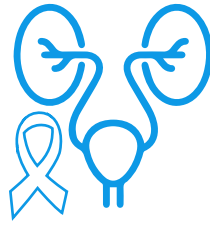
Le protocole de référence est le BEP dont le nombre de cycles est déterminé par la catégorie pronostique de la classification pronostique internationale IGCCCG97.

On distingue 3 groupes pronostiques des TGNS (bon pronostic, intermédiaire et mauvais pronostic). Pour les formes de mauvais pronostic un schéma dose dense a été testé dans une phase III (GETUG13). Les patients étaient randomisés, en fonction de la décroissance des marqueurs tumoraux après une cure de BEP, soit 3 autres BEP pour les bons répondeurs, soit un schéma séquentiel dose dense pour les mauvais répondeurs. Le schéma dose dense était supérieur en SSP et en SG, il représente un nouveau standard. (12)

Une étude phase II comparant efficacité de 4 cycles BEP versus une chimiothérapie intensive CBOP/BEP (carboplatine, bléomycine, vincristine et cisplatine/BEP) chez des patients ayant TGNS de mauvais pronostic a objectivé des résultats prometteurs et sans toxicité sur ajoutée. Une phase III est justifiée.

Indications :

- Formes de bon pronostic : 3 cures de BEP, 4 EP est une option thérapeutique en cas d'inéligibilité à la bléomycine
- Formes de pronostic intermédiaire : 4 cures de BEP ou 4 VIP si contre-indication à la bléomycine
- Formes de mauvais pronostic : une cure de BEP et si dégression favorable des marqueurs tumoraux 3 autres BEP et si le contraire après une cure de BEP un schéma séquentiel dose dense peut être proposé : 2 cures du protocole : paclitaxel -BEP Oxaliplatine puis 2 cures de Cisplatine, Bléomycine et Ifosfamide



CANCERS UROLOGIQUES

2.2. Chimiothérapie des TGS avancées :

a. TGS stade IIA et IIB<3cm :

- la Radiothérapie est recommandée : pour les stades IIA : 30 Gy en crosse de hockey et pour les stades IIB : 30 Gy en crosse de hockey intégrant les adénopathies pathologiques avec une marge de sécurité de 1—1,5 cm, et un boost de 6 Gy sur la zone pathologique.
- La chimiothérapie (3 BEP ou 4 EP en cas de contre-indication à la Bléomycine) est une alternative, avec un profil de toxicité différent.
- Une méta-analyse de qualité évoquait une efficacité comparable avec davantage de toxicités aiguës après chimiothérapie et plutôt des toxicités tardives après radiothérapie (digestive, seconds cancers). (13)
- Les toxicités semblaient davantage défavorables à la radiothérapie dans les stades IIB de haut volume. Aucune étude randomisée n'a comparé une chimiothérapie à une radiothérapie dans cette indication.

b. TGS IIB ≥ 3 cm-IIC-III

Le choix du protocole repose sur la classification pronostique IGCCCG

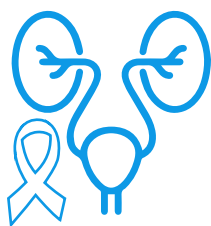
- Formes de bon pronostic : 3 cures de BEP ou 4EP si contre-indication à la bléomycine
- Formes de pronostic intermédiaire : 4 cures de BEP

3. Chimiothérapie de rattrapage de 2ème ligne

Les patients en récurrence doivent être classés selon la classification internationale des patients en rechute répartis en 5 groupes. (14) La prise en charge d'une récurrence tumorale après chimiothérapie ou d'une maladie réfractaire à la chimiothérapie repose sur la chimiothérapie de rattrapage.

Plusieurs combinaisons de chimiothérapie sont recommandées : 4cycles VIP, 4 cycles VeIP, 4 cycles TIP.

L'étude internationale TIGER, en cours, évalue le traitement standard de rattrapage par 4 cycles de TIP versus une chimiothérapie intensive selon le protocole TICE (taxol-ifosfamide suivi de carboplatine-etoposide).



CANCERS UROLOGIQUES

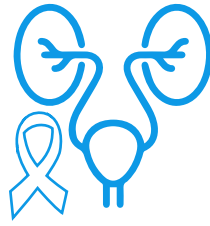
La gemcitabine a prouvé une efficacité dans le traitement de la maladie réfractaire par une action synergique avec la cisplatine. (15)

D'autres drogues ont prouvé leur efficacité en 3^{ème} ligne soit en monothérapie ; comme la gemcitabine, oxaliplatine, paclitaxel, etoposide orale ou en association tel que les protocoles gemox, gemcitabine- paclitaxel ou gemcitabine-oxaliplatine-paclitaxel.

L'immunothérapie par pembrolizumab a également montré son efficacité dans une étude phase II (12 patients inclus) avec une maladie métastatique ou non résécable avec statut MSI-H/dMMR ou TMB-H après progression sous traitement à base de platines .Néanmoins, des études phase II avec plus d'effectifs ainsi que des phases III sont nécessaires pour approuver l'efficacité du pembrolizumab dans cette situation.

Ainsi les protocoles recommandés sont :

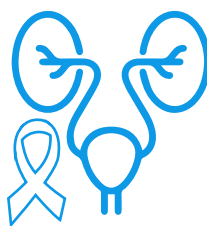
- Protocole BEP : Bléomycine 30mg dose totale J1, J8, J15, Etoposide 100mg/m² J1à J5, Cisplatine 20mg/m² J1à J5 J1=J21
- Protocole EP : Etoposide 100mg/m² J1à J5, Cisplatine 20mg/m² J1à J5 ; J1=J21
- Protocole VIP : Etoposide 75mg/m² J1à J5, Ifosfamide 1200mg/m² J1àJ5, Mesna 1200mg/m² J1àJ5, Cisplatine 20mg/m² J1à J5 ; +GCSF J5à J10 J1=J21
- Protocole TIP (chimiothérapie de rattrapage) : paclitaxel: 175mg/m² J1, Ifosfamide 1200mg/m² J1à J5 ;Mesna 1200mg/m² J1à J5 , cisplatine 20mg/m² J1à J5 + GCSF. J1=J21
- Protocole VeIP (chimiothérapie de rattrapage) : vinblastine 0.11mg/kg j1 et j2, ifosfamide 1200mg/m² J1àJ5, Mesna 1200mg/m² j1àj5 ; cisplatine 20mg/m² J1àJ5+GCSF J5à J10 ; J1=J21
- Protocole GetuG13 :2 cycles T-BEP-OXALI : Taxol 175 mg/m² J1 ;Cisplatine, 20mg/m²/J J1 à J5, Etoposide, 100 mg/m²/J J1 à J5, Bléomycine 30 mg dose totale J1, J8, J15, Oxaliplatine 130 mg/m²à J10+ GCSF J6à J7, J9, J11 à J14, J16 à J20 (J1=J21)



CANCERS UROLOGIQUES

puis 2 cycles Cisplatine 100 mg/m² J1, Bléomycine 25 unités/J en perfusion continue de 5 j de J10 à J14, Ifosfamide 2g/m² J10, J12, J14, Mesna, IV, 500 mg/m² J10, J12, J14+ GCSF J2 à J9, J16 à J20 (J1=J21)

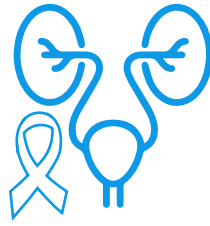
- Protocole Gemox (3^{ème} ligne) : Gemcitabine 1000mg/m² J1, J8 ; Oxaliplatine 130mg/m² J1 (J1=J21)
- Protocole Gemcitabine-Paclitaxel (3^{ème} ligne) : Gemcitabine 1000mg/m² J1, J8, J15 ; Paclitaxel 100mg/m² J1, J8, J15 (J1=J28)
- Protocole Gemcitabine-Paclitaxel-oxaliplatine (3^{ème} ligne) : Gemcitabine 800mg/m² J1, J8 ; Oxaliplatine 130mg/m² J1 ; Paclitaxel 80mg/m² J1, J8 (J1=J21)
- Protocole Etoposide orale (3^{ème} ligne) : 50-100mg par jour J1 à J21



CANCERS UROLOGIQUES

Références :

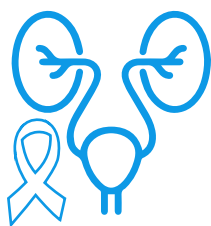
1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice (Fra): Santé Publique France; 2019. p. 372.D
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed New York: Springer; 2017
3. <https://eortc.shinyapps.io/IGCCCG-Update/>
4. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2018;73(3):394—405
5. Warde PJ, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.
6. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 2015;33(1):57-7.
7. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29(8):957—62.
8. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005; 23 (6):1200—8.
9. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2014;32 (34):3817—23.
10. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, 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



CANCERS UROLOGIQUES

testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008;26(18):2966—72.

11. Aparicio J, Sánchez-Muñoz A, Ochendusko S, Gumà J, Fernández-Aramburo A, García Del Muro X, et al. Treatment and outcome of patients with stage IS testicular cancer: a retrospective study from the Spanish germ cell cancer Group. *J Urol* 2019;202(4):742
12. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(13):1442—50.
13. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015;26(4):657—68.
14. Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, Necchi A, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4906—11.
15. Fizazi K, Gravis G, Fléchon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol* 2014;25(5):987—91.
16. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 2018;29:209-214



CANCERS UROLOGIQUES

LE CANCER DU REIN

Le cancer du rein représente 3% des tumeurs malignes de l'adulte avec une prédominance masculine avec un sex ratio 2 hommes pour une femme. C'est le 3ème cancer urologique après le cancer de la prostate et de la vessie. Dans 70% à 80% ce sont des tumeurs à cellules claires. Les autres sous-types histologiques sont rares. Un tiers de patients est diagnostiqué d'emblée au stade métastatique et environ 30% vont développer des métastases après une néphrectomie.

A. Les carcinomes à cellules claires rénales

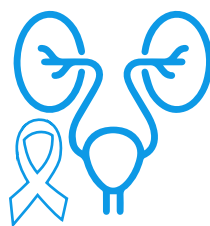
1. Dans la maladie métastatique

Devant un cancer à cellules claires (CCR) du rein avancé, le traitement systémique doit être initié devant une maladie non résécable, métastatique ou localement avancée. La décision de démarrer un traitement systémique et la sélection du ou des agents dépendent des symptômes liés à la maladie, des comorbidités des patients et de la stratification du risque tumoral.

a. En 1ère ligne Métastatique

Avant l'année 2005, les cytokines : Interleukine 2 et Interferon étaient la seule option thérapeutique proposée dans les stades métastatiques pour une amélioration clinique modeste mais au prix d'une toxicité élevée. L'interleukine 2 permettait d'avoir des réponses thérapeutiques durables et garde toujours sa place comme indications pour des patients sélectionnés. A partir de 2006, les standards thérapeutiques dans le cancer du rein à cellules claires métastatique et localement avancé ont évolué grâce aux thérapies moléculaires ciblées :

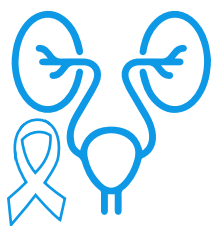
- Les antiangiogéniques à savoir le sunitinib a détrôné l'ancien standard (interferon) après avoir démontré sa supériorité par rapport à celui-ci en terme de SSP de réponses objectives (1) , le bevacizumab quant à lui et associé à l'interferon faisait mieux que l'interféron seul en terme de RO et SSP par dans deux essais phase III (2). Un autre antiangiogénique orale multicyclique, le pazopanib est devenu une option thérapeutique après la publication des résultats d'un essai randomisé phase 3 en faveur du pazopanib en terme PFS et RO avec un bon profil de toxicité (3). Celui-ci a été évalué dans un essai de non infériorité le comparant au sunitinib, les deux drogues avait la même efficacité mais un profil de tolérance différent (4). Le tivozanib est un inhibiteur sélectif VEGF qui a montré un bénéfice en termes de PFS et RO versus Sorafenib surtout dans le CCCR à risque favorable qui lui a valu l'obtention d'une AMM européenne en 1ère ligne (5)



CANCERS UROLOGIQUES

Dans la catégorie des inhibiteurs mTOR, le Temsirolimus qui a été approuvé en 1ère ligne métastatique chez les patients de mauvais pronostic après avoir démontré une amélioration de SG et SSP par rapport à l'interferon (6).

- Le cabozantinib est un autre inhibiteur de tyrosine kinase ciblant spécifiquement trois récepteurs : VEGFR2, c-MET et RET et qui a démontré son efficacité en 1ère ligne dans une phase II (CABOSUN) en termes de PFS et RO par rapport au sunitinib cependant c'est une recommandation NCCN (7).
- Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires qui ont révolutionnées la prise en charge de plusieurs cancers notamment le cancer du rein métastatique :
- Un essai phase III randomisé checkmate-214 comparant le sunitinib à l'association Nivolumab (anticorps anti PD1) et Ipilimumab (anticorps anti CTLA4) a montré un bénéfice en survie de l'association chez les patients avec un mauvais pronostic ou intermédiaire (8) avec actualisation en 2020 qui a montré une supériorité de l'association en termes de SSP, SG et RO dans les groupes de mauvais pronostic et intermédiaire (9).
- Toujours dans le cadre des associations : l'essai keynote 426 a testé pembrolizumab avec axitinib versus sunitinib seul avec un avantage en termes de SSP, RO et SG pour le bras combinaison (10).
- L'étude CheckMate 9ER: qui a évalué l'efficacité de l'association cabozantinib+nivolumab versus sunitinib en 1ère ligne métastatique et qui a montré un bénéfice en termes de SSP, RO et SG dans le bras combinaison (11)
- L'étude CLEAR quant à elle a comparé pembrolizumab plus lenvatinib versus everolimus plus lenvatinib versus sunitinib. L'association pembrolizumab plus lenvatinib a amélioré la survie globale, SG et RO, la combinaison everolimus plus lenvatinib amélioré la SSP par rapport bras au sunitinib (12).
- L'étude JAVELIN-Renal 101 est une étude de phase III ayant évalué l'efficacité avelumab plus axitinib versus sunitinib. La SSP était plus importante pour la combinaison aussi bien dans la population PDL1 + que dans la population globale (13). La combinaison avelumab-axitinib n'a pas encore de données matures en termes de survie globale.



CANCERS UROLOGIQUES

- L'étude RENOTORCH présenté à l'ESMO 2023, c'est un essai phase III ayant comparé Toripalimab (anti PD1) + axitinib versus sunitinib en 1ère ligne chez les patients avec un mauvais risque ou intermédiaire. L'association a montré un bénéfice en termes de PFS et RO par rapport au sunitinib.

Initialement, le choix thérapeutique a été basé sur la classification du MSKCC qui distingue 3 groupes par la suite cette classification a été remplacé par les critères de HENG ou le modèle d'IMDC (14) (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) qui ont été validés pour les patients traités par thérapeutiques ciblées, ceci comprends un indice de Karnofsky moins de 80%, un taux d'hémoglobine inférieur à la normale, une hypercalcémie ($>10\text{mg/dl}$), un intervalle entre le diagnostic et le traitement moins de 1 an, une thrombocytose, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Elle a été validée également en 2ème ligne et dans les carcinomes non à cellules claires également.

Selon ces facteurs pronostiques, les patients vont pouvoir être classés en 03 groupes de risque :

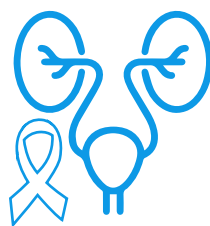
- 0 facteur : risque favorable (SM: 22 mois)
- 1-2 facteurs : Risque intermédiaire (SM: 12 mois)
- Plus de 3 facteurs : haut risque (SM: 6 mois).

Pour une maladie à risque favorable :

Une surveillance active (15) avec un traitement différé devant une progression, représente une option thérapeutique chez cette population avec une maladie avec une évolution souvent indolente. Elle repose sur un scanner TAP trimestriel la 1ère année, quadrimestriel la 2ème année et semestriel la troisième année. La surveillance permet de retarder le traitement jusqu'à une progression documentée de la maladie.

Pour les patients naïfs de traitement chez qui un traitement systémique est les associations sont recommandés avec un fort niveau de preuve fort les associations : pembrolizumab-axitinib, pembrolizumab-lenvatinib et nivolumab-cabozantinib. Il n'y a pas de combinaison anti-PD1-anti-VEGFR inhibiteurs à privilégier et les comparaisons entre les études ne sont pas recommandées.

Chez les patients présentant une contre-indication ou inaccessibilité aux immunothérapies, le pazopanib ou le sunitinib sont les traitements recommandés.



CANCERS UROLOGIQUES

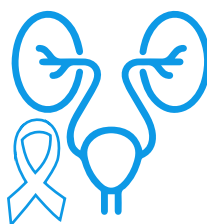
Recommandations AFU, ASCO, ESMO

| Classification pronostique IMDC | 1 ^{ère} ligne | |
|---------------------------------|------------------------|--|
| Favorable | Standard | Pembrolizumab + Axitinib (catégorie 1) Nivolumab + Cabozantinib (catégorie1) Pembrolizumab + Lenvatinib (catégorie1) |
| | Options | Sunitinib Pazopanib Axitinib+avelumab Cabozantinib Tivozanib |
| Intermédiaire/Mauvais | Standard | Nivolumab + Ipilimumab (catégorie1) Pembrolizumab + Axitinib (catégorie1) Nivolumab + Cabozantinib (catégorie1) Pembrolizumab + Lenvatinib (catégorie1) |
| | Options | Sunitinib Pazopanib Cabozantinib Lenvatinib+everolimus Axitinib+avelumab |

b. 2^{ème} ligne et lignes ultérieures

En cas d'échec d'un traitement par anti-VEGFR, deux molécules sont recommandées : le nivolumab (16) et le cabozantinib (17). D'autres molécules ont prouvé leur efficacité dans cette situation comme axitinib, sorafénib, everolimus seul ou en association avec lenvatinib et elles restent des options possibles.

Le Tivozanib, un TKI multicible a montré son efficacité dans un essai de phase III (TIVO-3) versus Sorafénib en termes de PFS dans les cancers du rein à cellules claires après échec d'une ou 2 lignes thérapeutiques, tandis que la SG est similaire dans les deux groupes. (18)



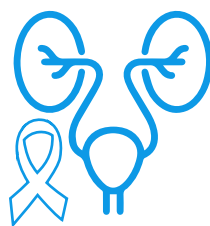
CANCERS UROLOGIQUES

Le **Belzutifan** est un inhibiteur du facteur -2 alpha (HIF-2 α) inductible par l'hypoxie, Il a été testé dans une phase III (LITESPARK-005) versus everolimus chez des patients avec un cancer du rein à cellules claires métastatique après échec d'un traitement de 1^{ère} ligne par immunothérapie ou anti VEGF. Les résultats présentés à l'ESMO 2023 ont montré un bénéfice en termes de RO (13 patients avec RC) dans le bras Belzutifan. Il a été également testé en association avec cabozantinib dans un essai phase II (LITESPARK-003) avec une activité antitumorale importante dans les deux cohortes (patients naïfs de traitement et patients ayant reçu une immunothérapie préalable) ce qui conduit à tester le Belzutifan en association à d'autres molécules.

Après une double immunothérapie ou une association immunothérapie- TKI, il n'existe pas de données randomisées permettant de définir la meilleure séquence thérapeutique. Les options thérapeutiques reposent sur l'utilisation séquentielle de thérapies ciblées anti-VEGFR non encore utilisées au préalable (avis d'expert).

Le choix de la 2^{ème} ligne thérapeutique dépend du traitement antérieur :

| Traitement reçu en 1 ^{ère} ligne | 2 ^{ème} ligne |
|--|---|
| Sunitinib Pazopanib | Cabozantinib Nivolumab Lenvatinib+everolimus Everolimus |
| Pembrolizumab + Axitinib Pembrolizumab + Lenvatinib Nivolumab + Cabozantinib | TKI anti-VEGF non utilisé en 1 ^{ère} ligne (axitinib, cabozantinib, tivozanib, association lenvatinib et everolimus) |
| Nivolumab + Ipilimumab | TKI anti-VEGF (axitinib, cabozantinib, sunitib, pazopanib, association lenvatinib plus everolimus) |



CANCERS UROLOGIQUES

2. Dans la maladie localisée

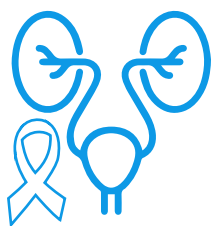
Place des antiangiogéniques : La plupart des études randomisées ayant étudié l'intérêt d'un traitement adjuvant par antiangiogénique chez les patients à haut risque de récurrence après néphrectomie ont rapporté des résultats négatifs (19). Seule l'étude S-TRAC qui a évalué l'intérêt d'un traitement par sunitinib chez les patients à haut risque de récurrence a mis en évidence une augmentation de la survie sans récurrence mais sans augmentation de la survie globale dans le groupe traité par sunitinib (20). Les résultats des essais réalisés avec les antiangiogéniques n'ont pas permis de valider en France l'indication d'un traitement adjuvant par antiangiogénique (TKI et inhibiteur de mTOR) après chirurgie d'un cancer du rein localisé.

Place de l'immunothérapie :

L'étude de phase 3 KEYNOTE-564 a évalué l'efficacité du pembrolizumab comme traitement adjuvant débuté dans les 12 semaines suivant la chirurgie et pendant 1 an (21). L'objectif principal a été atteint avec un taux de survie sans récurrence (SSR) à 2 ans de 77 % dans le groupe pembrolizumab vs 68 % dans le groupe placebo. L'actualisation des résultats après 30 mois de suivi confirme le bénéfice de SSR avec le pembrolizumab dans tous les sous-groupes de l'étude (22). Le pembrolizumab est ainsi une option à considérer après néphrectomie pour les cancers du rein à cellules claires localisés de risque intermédiaire-haut et haut risque tels que définis par l'étude. Des données complémentaires de SG seront cependant nécessaires pour confirmer son intérêt compte tenu de l'absence de corrélation systématique entre SSR et SG dans les cancers du rein localisés. Une information claire doit être donnée au patient concernant les données de SG immatures et les potentiels effets secondaires du pembrolizumab.

Recommandations AFU

| | |
|--|------|
| Un traitement adjuvant par anti-angiogénique n'est pas recommandé après chirurgie d'un cancer du rein localisé | Fort |
| Un traitement adjuvant par pembrolizumab est à considérer chez les patients à risque intermédiaire et haut de récurrence après néphrectomie. Le bénéfice du traitement et ses effets secondaires potentiels doivent être discutés en RCP au cas par cas et avec le patient | Fort |
| Un traitement par pembrolizumab est recommandé après rémission complète obtenue par chirurgie des métastases survenant dans l'année qui suit une néphrectomie pour cancer du rein à cellules claires | Fort |



CANCERS UROLOGIQUES

B. Les carcinomes non à cellules rénales claires :

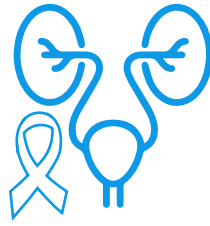
Le groupe des carcinomes non à cellules claires (nccRCC) est un groupe de tumeurs extrêmement hétérogènes, toujours en cours de dénombrement, représentant selon les publications 15 à 30 % des tumeurs rénales et qui comprennent le carcinome papillaire, le carcinome chromophile, le carcinome des tubes collecteurs et les carcinomes de translocation. Jusqu'à récemment, les recommandations étaient basées sur des études incluant tous types de nccRCC avec un niveau de preuve faible.

Des résultats issus d'études récentes viennent modifier ces recommandations. L'étude de phase 2 randomisée du SWOG, étude PAPMET, a évalué le cabozantinib versus sunitinib versus savolitinib et crizotinib dans les cancers papillaires du rein métastatique. Les bras évaluant le savolitinib, un inhibiteur de MET spécifique, et le crizotinib ont été interrompus pour futilité. L'objectif principal de SSP a été amélioré de manière significative par le cabozantinib. Le cabozantinib est associé à un taux de réponse plus important (23 % vs 4 %) que le sunitinib. La survie globale n'est pas significativement améliorée par manque de puissance (20 mois vs 16 mois) (23).

Le pembrolizumab a été évalué dans une étude de phase 2 incluant 118 pts avec un carcinome papillaire. Le taux de réponse rapporté est de 29 %, SSP de 5,5 mois et une survie globale de 31 mois. Plusieurs études évaluant les combinaisons TKI-Immunothérapie sont en cours (24)

Quant aux autres sous types histologiques, en raison de leur rareté, il n'existe pas d'essais de phase III ainsi les recommandations ont un niveau de preuve bas. Sur la base d'une revue systématique comprenant des analyses de sous-groupe d'ESPN, RECORD-3, et d'autres essais de phase II (ASPEN), le Sunitinib et l'Everolimus restent une option dans cette population avec une préférence pour le Sunitinib.

Dans le sous-groupe de tumeurs rénales de type sarcomatoïde, des analyses de sous-groupe ont montré des résultats intéressants de l'association des inhibiteurs PD1 et CTLA4 ou VEGF. Les associations Bevacizumab/Atezolizumab, Ipilimumab/Nivolumab, Axitinib/Pembrolizumab et Axitinib/Avelumab peuvent être proposées dans ces situations à la place d'un anti VEGF en monothérapie. Ces options thérapeutiques ont montré un bénéfice impressionnant en terme de survie globale par rapport au sunitinib.



CANCERS UROLOGIQUES

Les protocoles recommandés

1ère ligne :

Faible risque :

- Surveillance active
- Pembrolizumab 200mg J1 (J1=J21) plus Axitinib 5-10mg 2 fois par jour J1-J28
- Pembrolizumab 200mg J1 (J1= J21) +lenvatinib 20mg /jour soit 2 cp de 10mg ou 5cp de 4mg J1-J21
- Nivolumab 240mg J1 et J15+ cabozantinib 40mg/jour soit 1cp de 40mg ou 2cp de 20mg J1-J28 (J1=J28)

Risque intermédiaire et haut risque IMDC

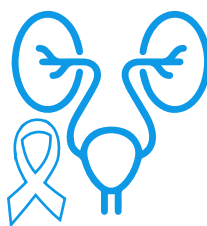
- Pembrolizumab plus axitinib
- Pembrolizumab plus Lenvatinib
- Nivolumab plus Cabozantinib
- Nivolumab plus Ipilimumab

Si Inaccessibilité à l'immunothérapie ou intolérance :

- Bas risque IMDC : Sunitinib 50mg 1cp /jour 4semaines on/2semaines off ; cycle de 6 semaines ou Pazopanib 800mg / jour J1=J28
- Risque intermédiaire et haut risque :
- Cabozantinib 60mg /jour soit 1cp de 60mg ou 3cp de 20mg J1à J28,
- Lenvatinib 18mg par voie orale par jour J1- J28 + Everolimus, 1cp de 5mg /jour J1-J28 (J1=J28)
- Sunitinib, Pazopanib

2ème ligne et plus :

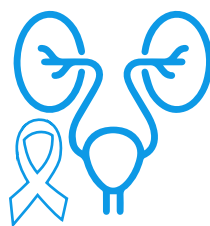
- Si Immunothérapie antérieure : Axitinib 5à 10 mg 2 fois par jour J1Aj28, Cabozantinib, Sunitinib , Pazopanib et Lenvatinib+ Everolimus.
- Si immunothérapie antérieure plus un inhibiteur de VEGFR : Axitinib, Cabozantinib, Tivozanib, l'association Lenvatinib et Everolimus.
- Si Inhibiteur du VEGFR seul en 1ère ligne : Nivolumab 240mgIV J1=J14, Everolimus 10mg/jour (J1àJ28) , Cabozantinib



CANCERS UROLOGIQUES

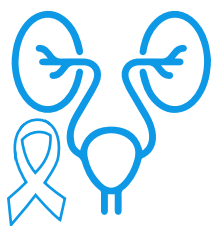
Références :

1. Motzer RJ. Phase III randomized trial of sunitinib malate versus interferon alpha as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan 11; 356(2): 115-124.
2. Escudier BJ. Final results of the phase III, randomized, double blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- 945;2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) abstract #5020). *J Clin Oncol* 2009; 27:239s.)
3. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. Sternberg CN. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061
4. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. Motzer RJ. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(8):722-31
5. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3791–3799.
6. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271
7. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-597
8. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277–90.
9. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthelemy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079.
10. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116–27.
11. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829–41.
12. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300.
13. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib



CANCERS UROLOGIQUES

- in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030—9.
14. Heng DY, External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-8 Gary Hudes, M.D
15. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Rini BI. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1317.
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803—13
17. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917—27.
18. 5. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol* 2020;21:95-104
19. Sun M, Marconi L, Eisen T, Escudier B, Giles RH, Haas NB, et al. Adjuvant vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Eur Urol* 2018;74(5):611—20
20. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246—54
21. Choueiri TK, Powles T. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. Reply. *N Engl J Med* 2021;385(20):1920
22. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564. *JCO [Internet]* 2022;40(6 suppl.):290, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6 suppl.290> [cité 6 juin 2022].
23. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Balzer-Haas N, George DJ, Heng DY, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10275):695—703
24. Buti S, Bersanelli M, Maines F, Facchini G, Gelsomino F, Zustovich F, et al. First-Line PAzopanib in NON-clear-cell Renal cArcinoMA: the Italian Retrospective Multicenter PANORAMA Study. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(4):e609—14.



CANCERS UROLOGIQUES

C- Cancers de vessie

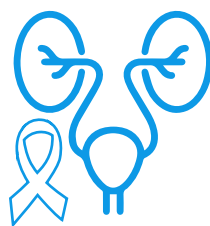
Les carcinomes urothéliaux représentent 90 % des tumeurs vésicales. Elles regroupent 2 maladies distinctes en fonction de l'invasion de la musculature : des Tumeurs vésicales non invasives ou superficielles, nécessitant des traitements endoscopiques et éventuellement des traitements adjuvants, et des tumeurs vésicales invasives qui infiltrant le muscle et présentent un risque d'extension métastatique. Nous n'allons traiter que des tumeurs de vessie infiltrant le muscle vésical.

1. Dans la maladie localisée :

L'approche thérapeutique préférée repose sur la cystectomie radicale et la lymphadénectomie pelvienne bilatérale qui restent le traitement de référence pour les patients atteints d'une tumeur de vessie infiltrant le muscle vésical. Cependant, les taux élevés de rechute après une cystéctomie seule ont conduit à l'utilisation d'un traitement néoadjuvant. Chez des patients adéquatement sélectionnés qui ne sont pas candidats à une cystectomie radicale ou qui préfèrent conserver leur vessie, une approche combinée de la résection transurétrale maximale de la tumeur de la vessie (RTUV) suivie d'une radiochimiothérapie concomitante est une alternative.(1)

1.1-Chimiothérapie néoadjuvante :

Pour les patients atteints d'un cancer de la vessie T2 à T4a, pour lesquels une cystectomie radicale est prévue, nous recommandons une chimiothérapie néoadjuvante avant la cystectomie plutôt qu'une chirurgie seule. Les options thérapeutiques les plus couramment utilisées sont le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) et la gemcitabine plus cisplatine (GC)(1). Après les résultats de 4 essais randomisés et 2 méta-analyses, la chimiothérapie néoadjuvante est considérée comme un standard thérapeutique chez les patients ayant un carcinome urothélial T2 –T 4a. Ces études ont comparé une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie d'une cystectomie à une cystectomie seule. Pour les patients recevant un traitement néoadjuvant , le schéma optimal n'a pas été établi. L'étude de phase III VESPER qui a comparé les deux protocoles MVAC intensifié et GC en néoadjuvant a montré une supériorité du protocole MVAC en termes de SSP et de contrôle local. Pour la plupart des patients dont l'état de performance est bon, nous suggérons l'association MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) dose dense plutôt que GC. Cependant, pour les patients plus âgés et ceux qui ne peuvent pas tolérer l'association MVAC à forte dose en raison de comorbidités médicales, GC est une alternative raisonnable.



CANCERS UROLOGIQUES

Il n'est pas recommandé d'utiliser une chimiothérapie néoadjuvante chez les patients non éligibles au cisplatine, en plus il n'existe aucune donnée justifiant l'utilisation du carboplatine dans cette situation. L'immunothérapie par inhibiteur de point de contrôle en tant que thérapie néoadjuvante (Pembrolizumab, Nivolumab..) a été étudiée seule ou en association avec la chimiothérapie étant donné son efficacité dans le traitement du cancer urothélial métastatique avec des taux de pCR intéressants mais n'a pas encore de place en situation néoadjuvante (3-7)

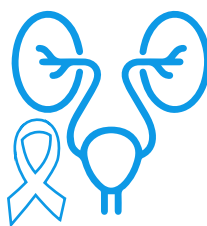
LES PROTOCOLES UTILISÉS SONT :

- MVAC intensifié (3 mois soit 6 cures) : Methotrexate 30 mg/m² J1, Vinblastine 3 mg/m² J2, Doxorubicine 30 mg/m² J2, Cisplatine 70 mg/m² J2, J1 = J 14, avec utilisation de G-CSF
- GC (3 à 4 cures) : Gemcitabine 1000 mg/m² J1, J8, J15, CDDP 70 mg/ m² J2, J1 = J28

1.2-Chimiothérapie adjuvante :

Elle a un faible rationnel scientifique puisque les essais comparatifs menés dans ce cadre ont beaucoup de biais méthodologiques et des résultats discordants. La méta-analyse de l'ABC, sur données individuelles, a permis de mettre en évidence une réduction du risque de décès, soit un bénéfice absolu en survie estimé à 9% à 3ans.(6,7)

Pour les patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et qui présentaient des caractéristiques pathologiques à haut risque lors de la cystectomie (invasion musculaire persistante [ypT2-T4a] ou maladie ganglionnaire), une année de Nivolumab adjuvant plutôt qu'une période d'observation améliore la survie sans maladie (SSM). L'efficacité du Nivolumab en adjuvant a été démontrée dans un essai de phase III (CheckMate 274), comparant Nivolumab à un placebo chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou les malades qui présentaient une extension extra vésicale ou une atteinte ganglionnaire lors de l'intervention chirurgicale et n'étaient pas éligibles à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine (ou l'ont refusée)(8). Le pembrolizumab en adjuvant après cystectomie radicale a permis une amélioration de la survie sans maladie dans l'essai phase III AMBASSADOR mais non encore approuvé dans cette situation.



CANCERS UROLOGIQUES

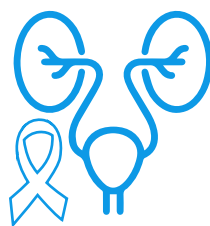
La chimiothérapie adjuvante est une option (en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante) dans les pT3-T4 et pN+ :

- 4 Cycles de M VAC,
- option: 4GC
- Si chimiothérapie néoadjuvante et ypT2-T4a et ou pN+ : Nivolumab un an

2. Dans la maladie métastatique :

L'approche de la thérapie systémique pour les cancers de la vessie et des voies urinaires localement avancés, non résécables ou métastatiques, est en pleine évolution. Les options de traitement systémique comprennent la chimiothérapie, les anticorps conjugués ADC, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et les thérapies ciblées, en tant qu'agents uniques ou en association. Les objectifs des thérapeutiques comprennent le contrôle de la charge tumorale, le traitement des symptômes liés au cancer et l'amélioration de la survie globale. Le choix du traitement est basé sur l'éligibilité du patient à une thérapie systémique (chimiothérapie à base de platine, immunothérapie), l'état de performance et les comorbidités. (9)

Plusieurs protocoles de chimiothérapie ont été testés dans cette situation notamment ceux associant le cisplatine et ils ont permis de prouver que ces tumeurs sont très chimio sensibles mais non chimio-curables. Le protocole MVAC était le standard depuis les années 90, avec des taux de réponse aux alentours de 70% et des médianes de survie de 12-15 mois mais avec une toxicité importante et des décès toxiques entre 3 à 5%. L'avènement des facteurs de croissance a permis de modifier le protocole MVAC et d'optimiser la dose intensité. Dans cette optique l'EORTC a comparé dans un essai Phase III le protocole M-VAC intensifié (j1=j15 + Facteurs de croissance hématopoïétiques) au protocole M-VAC standard. La réponse objective ainsi que la survie sans progression était améliorée dans le bras MVAC intensifié avec une bonne tolérance grâce aux facteurs de croissance. La gemcitabine a été testée dans les carcinomes urothéliaux et a donné des taux de réponse encourageants. Une étude phase III a comparé M-VAC à GC. Ce nouveau protocole

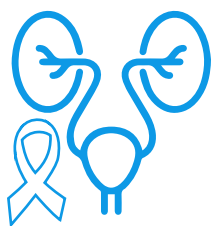


CANCERS UROLOGIQUES

s'est révélé équivalent au protocole M-VAC avec une meilleure tolérance. Ainsi, le protocole GC a constitué un nouveau standard. Il n'existe pas de standard thérapeutique chez les patients non éligibles au cisplatine = unfit (état général et/ou fonction rénale altérés), cependant le protocole carboplatine et gemcitabine est l'association la plus utilisée sachant que la carboplatine reste inférieure au platine dans plusieurs essais.

Pour les patients éligibles à une chimiothérapie à base de platine (cisplatine ou carboplatine) en première ligne récemment l'enfortumab vedotin, associé au pembrolizumab a été recommandé plutôt qu'une chimiothérapie à base de platine, car cette association a amélioré la survie globale (OS) avec une médiane de SG de 31 mois vs 16 mois pour le bras chimiothérapie, avec un profil de toxicité acceptable lors d'un essai de phase III (EV-302) qui lui a permis de devenir le nouveau traitement de référence dans cette situation et d'obtenir la FDA dans cette situation.(9,10)

L'immunothérapie par des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire par des anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 a montré une activité anti tumorale dans les cancers urothéliaux infiltrant le muscle vésical avec un profil de tolérance acceptable et des réponses durables. Cinq molécules ont montré leur efficacité dans les cancers urothéliaux progressant pendant ou après une chimiothérapie 1ère ligne à base de platine : Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab, et durvalumab. En 1ère ligne, une étude de phase II (KEYNOTE-052) a testé le Pembrolizumab chez les patients non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine avec des taux de RO de 27% et des RC de 7%. L'Atézolizumab a été évalué également en 1ère ligne (cohorte 1), chez des patients non éligibles au cisplatine, dans une étude de phase II de 2 cohortes avec des taux de RO de 29%, RC de 9% et une médiane de SG de 15,9 mois. Depuis 2017 les 2 molécules ont eu l'approbation de la FDA et de l'EMA en 1ère ligne dans le traitement des cancers urothéliaux métastatiques non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine. En mai 2018, la FDA a restreint l'utilisation des 2 molécules en 1ère ligne chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) 10 pour le Pembrolizumab et 5% pour l'Atézolizumab. Actuellement, 2 autres études de phase III ont validé le Pembrolizumab (anti PD-1) et l'Atézolizumab (anti PDL-1) en 2ème ligne après une ligne antérieure à base de sels de platine (Keynote-045 et IMvigor 211 respectivement).(11-13)



CANCERS UROLOGIQUES

Concernant le traitement de maintenance après une chimiothérapie première, l'étude JAVELIN Bladder 100 a étudié l'impact d'un traitement d'entretien par un inhibiteur PD-L1 avelumab après stabilité ou réponse à un traitement initial par platine-gemcitabine. Cette étude avait montré un bénéfice en termes de survie globale en faveur de l'Avelumab. Sur la base de ces données, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'Avelumab pour le traitement d'entretien chez les patients non progressifs après une chimiothérapie initiale à base de platine.(14)

L'erdafitinib est un inhibiteur pan-FGFR de la tyrosine kinase a permis d'améliorer la SG, et la RO dans un essai de phase III THOR trial et approuvé par la FDA comme première thérapeutique ciblée pour le carcinome urothélial métastatique avec des altérations sensibles de la FGFR2/3 après échec d'un traitement comportant une chimiothérapie à base de platine ou une immunothérapie.(15)
Enfortumab vedotin - Enfortumab vedotin est actif chez les patients atteints de CU métastatique qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et qui ont progressé après une immunothérapie antérieure.

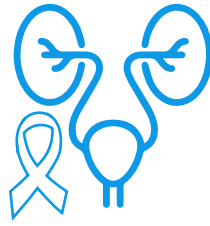
Chez les patients atteints d'une maladie réfractaire au traitement initial et non éligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie à agent unique est une alternative raisonnable (gemcitabine, vinflunine, ifosfamide, paclitaxel, nabpaclitaxel, docétaxel, pemetrexed). Une chimiothérapie à agent unique peut également être utilisée pour les patients non éligibles au cisplatine et n'ayant pas accès à l'enfortumab vedotin. Pour les lignes ultérieures, les patients peuvent se voir proposer une chimiothérapie alternative qu'ils n'ont pas encore reçue.(16,17)

Le sacituzumab govitecan a reçu une autorisation accélérée de la FDA américaine pour les patients atteints de CU localement avancée ou métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie contenant du platine et un inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1. Cependant, cette autorisation reste conditionnée à l'obtention de données randomisées supplémentaires confirmant le bénéfice en termes de survie et la toxicité acceptable de cet agent.(18)

1- Maladie métastatique naïve de toute thérapeutique

La décision thérapeutique dépend de l'éligibilité au Cisplatine et de l'état général [ECOG] :
Patient éligible au Cisplatine : Poly chimiothérapie à base de Cisplatine (grade 1A).

- MVAC standard),
- MVAC dose-dense,
- Gemcitabine plus cisplatine (GC)
- Paclitaxel, la gemcitabine et le Cisplatine (PGC).



CANCERS UROLOGIQUES

Patient non éligible au Cisplatine :

Les options comprennent à la fois la chimiothérapie et l'immunothérapie :

- Les patients [ECOG] < 2 :
- Gemcitabine et Carboplatine
- ou Paclitaxel et Gemcitabine
- Tumeurs exprimant PD-L1

Une immunothérapie ou une chimiothérapie combinée sans Cisplatine sont deux options discutables en fonction de la symptomatologie et les disponibilités thérapeutiques.

- Les patients [ECOG] > 3 :
- Monochimiothérapie (gemcitabine par ex)
- Soins palliatifs de support.

Patients non éligibles aux platines (cis platine et carboplatine), un inhibiteur du point de contrôle immunitaire est proposé, quel que soit le statut (PD-L1).

Traitement d'entretien :

En cas de maladie non progressive (réponse ou stabilité) après une chimiothérapie à base de platine :

- Avelumab (grade 2B).

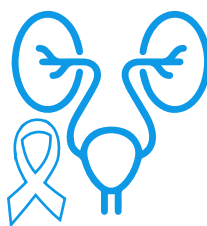
2- Maladie métastatique en échec après une première ligne thérapeutique

- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Avelumab .

3- Traitements ultérieurs (après échec d'un traitement à base de platine et d'immunothérapie)

- Mutation FGFR absente : anticorps conjugués
 - Enfortumab vedotin
 - Sacituzumab govitecan
- Mutation FGFR présente
 - Erdafitinib,
 - Enfortumab vedotin ;
- Pas d'accès à la thérapie ciblé :

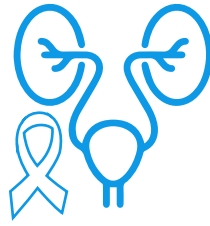
Mono-chimiothérapie (gemcitabine , vinflunine , ifosfamide , paclitaxel , nabpaclitaxel , docétaxel, pemetrexed) .



CANCERS UROLOGIQUES

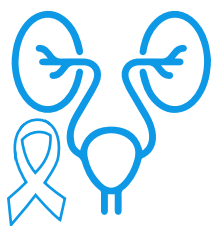
Références :

1. Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, et al.
Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. Urology 2007; 69:62.
2. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and Cisplatin versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*, 18, 3068 – 3077, 2000.
3. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM et al. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer : a randomised control trial *Lancet* 1999 ; 354 : 533-40
4. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 ;349 : 859-66
5. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:2013.`
6. Lehmann J, Kuehn M, Fischer C, et al. Randomized phase III study of adjuvant versus progression-triggered treatment with gemcitabine (G) after radical cystectomy (RC) for locally advanced bladder cancer (LABC) in patients not suitable for cisplatin-based chemotherapy (CBC) (AUO-trial AB22/00). *J Clin Oncol* 21, 2013 (suppl 6; abstr 250).
7. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration (2005) Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 48: 189-201
8. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384:2102.
9. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1483-1492.
10. Powles TB, Valderrama BP, Gupta S, et al. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with Treatment of metastatic urothelial carcinoma of the bladder and urinary tract pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Ann Oncol* 2023; 34; S2.
11. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and



CANCERS UROLOGIQUES

- metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial.* Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.
12. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
13. Powles T, Durán I, van der Heijden MS. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum- treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Feb
14. Powles, T., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*, 2020. 383: 1218.
15. Zheng X, Wang H, Deng J, et al. Safety and efficacy of the pan-FGFR inhibitor erdafitinib in advanced urothelial carcinoma and other solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2022; 12:907377.
16. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.
17. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2023; 34:1047.
18. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;



CANCERS UROLOGIQUES

D- Cancers de la Prostate

Cancer de la prostate localisé

Stratification des risques

- Pour une bonne sélection du traitement, le risque de cancer de la prostate localisé est stratifié en fonction du toucher rectal, du PSA sérique, de la biopsie de la prostate et des études d'imagerie. L'évaluation des altérations dans les gènes de réparation de l'ADN par recombinaison homologue de la lignée germinale et l'expression génique au niveau des tissus contribuent également.
- En vue de ces éléments, les patients peuvent être divisés en plusieurs catégories, qui servent de base aux décisions de traitement. De nombreux outils de classification des risques avant traitement sont disponibles pour le cancer de la prostate (classification de D'Amico, NCCN, **score de CAPRA, MSKCC avant la prostatectomie**)

Approche du traitement stratifiée en fonction des groupes pronostiques :

- La décision est partagée entre le patient et le clinicien, elle peut faciliter le choix du meilleur traitement adéquat au patient. Elle est recommandée par toutes les sociétés savantes

Cancer de la prostate cliniquement localisé et de très faible risque

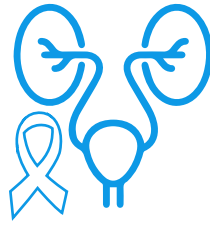
La surveillance active est l'option privilégiée devant une maladie de très faible risque en l'absence de certaines caractéristiques histologiques (types cribriforme ou intracanalair) et pour les personnes coopérantes et psychologiquement capable d'adhérer à la surveillance active.

Un traitement local définitif (radiothérapie [RT], prostatectomie radicale) peut être discuté chez certains patients avec une forte probabilité de progression sous surveillance active, ou ceux qui optent pour un traitement définitif même en présence d'une maladie à très faible risque.

Cancer de la prostate cliniquement localisé et de faible risque

Devant un cancer de la prostate de faible risque et une espérance de vie supérieure à 10 ans. un traitement définitif (prostatectomie radicale, curiethérapie ou radiothérapie externe) ou une surveillance active sont toutes des options appropriées.

Le choix d'une approche spécifique nécessite une prise en compte des bénéfices et des risques associés à chaque approche, des préférences individuelles et des comorbidités du patient, ainsi que de l'histologie et du profil d'expression génomique de la tumeur.



CANCERS UROLOGIQUES

Cancer de la prostate cliniquement localisé, à risque intermédiaire

Les patients présentant une maladie à risque intermédiaire sont divisés en deux groupes : favorables et défavorables en fonction du pourcentage de carottes de biopsie positives et du score de Gleason ou du groupe de grade spécifique ISUP.

La radiothérapie et la prostatectomie radicale sont deux options appropriées devant une maladie à risque intermédiaire.

La surveillance active est une option à discuter devant une maladie à risque intermédiaire favorable, mais les patients doivent être informés que cela entraîne un risque plus élevé de développer des métastases par rapport au traitement définitif.

Les profils moléculaires basés sur les tissus peuvent améliorer la stratification du risque.

Cancer de la prostate cliniquement localisé à haut risque

Le traitement standard d'un cancer de la prostate localisé à haut risque comprend la radiothérapie externe combinée à la curiethérapie et à la déprivation androgénique, ou à la prostatectomie radicale.

Le choix d'une approche spécifique nécessite une prise en compte des avantages et des risques associés à chaque approche, des préférences individuelles et des comorbidités, ainsi que de l'espérance de vie estimée.

Cancer de la prostate localement avancé et à très haut risque

Les cancers de la prostate avec atteinte des vésicules séminales (T3b), fixation tumorale (T4) ou invasion des organes adjacents (T4), ainsi que les cancers de la prostate avec un score de Gleason à 5 ou avec quatre ou plus avec un groupe de qualité de biopsie de 4 et 5 (score de Gleason 8 à 10) sont classés comme à risque très élevé.

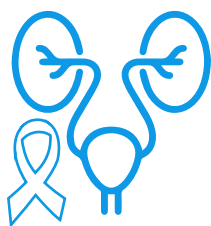
Les options de traitement comprennent la radiothérapie externe, avec ou sans curiethérapie, et l'ADT à long terme ou la prostatectomie radicale.

Pour les cancers du groupe 5 de grade biopsie,

La radiothérapie externe plus la curiethérapie et la déprivation androgénique plutôt que la prostatectomie radicale.

Atteinte des ganglions lymphatiques

– Les patients présentant une atteinte clinique des ganglions lymphatiques sont généralement traités par radiothérapie externe associée à une suppression androgénique. Cependant, pour les jeunes hommes chez lesquels, une prostatectomie radicale dans le cadre d'une stratégie combinée incluant la déprivation androgénique et/ou la RT postopératoires est une option.



CANCERS UROLOGIQUES

Le cancer de la prostate métastatique

Indications et calendrier du traitement systémique

Le cancer de la prostate avancé peut être synchrone de novo sans traitement ou métachrone en rechute après traitement local ; ou en récurrence biochimique isolée.

Les trois groupes n'ont pas reçu de traitement hormonal à long terme et les taux sériques de testostérone sont généralement > 50 ng/dL.

Ces patients sont considérés comme atteints d'un **cancer de la prostate avancé sensible à la castration**.

Les cancers métastatiques en rechute après un traitement local définitif métachrone peuvent être candidats à une radiothérapie locale de sauvetage, en particulier s'ils ont déjà été traités par prostatectomie. Dans ce cas, l'imagerie moléculaire sert à localiser les sites et l'étendue de la maladie récurrente.

Le traitement par déprivation androgénique avec orchidectomie médicale ou chirurgicale est la pierre angulaire du traitement initial visant à supprimer les taux sériques de testostérone pour tous les patients nécessitant un traitement systémique pour un cancer de la prostate avancé sensible à la castration (CSPC).

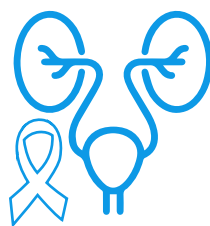
Approche de la thérapie systémique

L'approche de l'ADT varie en fonction de l'étendue de la maladie. :

Devant une récurrence biochimique isolée après un traitement locorégional définitif, l'instauration précoce d'un traitement systémique peut être indiquée lorsque les caractéristiques cliniques ou radiographiques suggèrent qu'une maladie disséminée est hautement probable et, par conséquent, un traitement local de rattrapage n'est pas indiqué.

L'ADT précoce peut également être recommandée s'il existe des caractéristiques à haut risque de métastases précoces : un temps de doublement du PSA < 1 an ou un score pathologique de Gleason de 8 à 10 après une prostatectomie radicale, un score clinique de Gleason de 8 à 10 après une radiothérapie ou un intervalle jusqu'à la récurrence biochimique < 18 mois).

Pour les cancers sans caractéristiques de haut risque, le début de l'ADT peut être retardé, avec un consentement éclairé minutieux et une imagerie périodique pour évaluer la maladie métastatique. Pour les maladies non métastatiques récurrente locorégionale et la maladie métastatique, la déprivation androgénique immédiate plutôt que différée est préférable, et un traitement continu plutôt qu'intermittent est l'approche standard.



CANCERS UROLOGIQUES

Indications du traitement combiné

Pour la maladie métastatique, l'association ADT plus Abiratérone, Docétaxel, Enzalutamide ou Apalutamide prolonge considérablement la survie globale par rapport à l'ADT seule.

Le bénéfice de l'association Docétaxel et ADT a été démontré de manière plus convaincante dans la maladie métastatique à haut risque/à volume élevé (c'est-à-dire métastases viscérales ou quatre métastases osseuses ou plus, dont au moins une située à l'extérieur des corps vertébraux et du bassin, maladie de score de Gleason 8), et la maladie métastatique de novo.

Plus récemment, l'association de l'ADT avec le Docétaxel et soit du Darolutamide, soit de l'Abiratérone améliore significativement la survie globale par rapport à la suppression androgénique plus Docétaxel en monothérapie dans une maladie à haut risque/à volume élevé. Il s'agit d'une approche privilégiée.

Pour les patients non éligibles au Docétaxel ou avec une maladie métastatique à faible risque ou à faible volume, l'ADT plus l'Abiratérone, l'Enzalutamide ou l'Apalutamide constituent une alternative raisonnable.

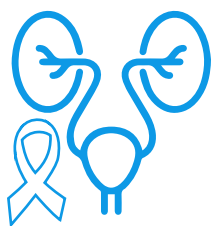
Thérapie dirigée vers la prostate

Pour les cancers de faible volume de métastases osseuses et sans métastase viscérale. Une radiothérapie de la prostate en plus d'une thérapie systémique, plutôt qu'une thérapie systémique seule est proposée.

Pour les cancers de forte masse tumorale et à fardeau métastatique élevé, nous suggérons un traitement systémique seul plutôt qu'un traitement systémique associé à une radiothérapie de la prostate.

Thérapie dirigée contre les métastases

En dehors du contexte d'un essai clinique. La prise de décision doit être individualisée, en tenant compte d'un large éventail de facteurs spécifiques au patient, notamment le site des métastases, l'intervalle sans maladie, l'âge du patient et la comorbidité.



CANCERS UROLOGIQUES

Le cancer de la prostate résistant à la castration

Définition et bilan initial

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est un cancer de la prostate avancé présentant des signes de progression de la maladie malgré des taux de castration de testostérone sérique (<50 ng/dL) après une orchidectomie médicale ou chirurgicale.

L'imagerie conventionnelle (scanner osseux et tomодensitométrie de la poitrine, de l'abdomen et du bassin) est utilisée pour déterminer le(s) site(s) et l'étendue de la propagation de la maladie. L'imagerie de nouvelle génération utilisant des radio traceurs de tomographie par émission de positrons spécifiques de la prostate est plus sensible. La discussion est réservée pour les patients présentant une forte suspicion de métastases infra cliniques malgré une imagerie conventionnelle négative avec des résultats ayant un impact sur les soins.

Une tomographie/TDM par émission de positons de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est requise avant l'administration du lutécium Lu-177 vipivotide tétraxétan.

Tests génomiques

Tous les cancers de la prostate métastatique devraient subir des tests génomiques, car leurs résultats peuvent influencer le choix du traitement.

Thérapie systémique initiale de l'adénocarcinome conventionnel

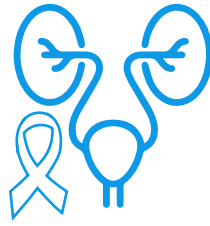
Le pronostic et le traitement du CRPC dépendent fortement des traitements antérieurs, notamment l'utilisation du Docétaxel et/ou des inhibiteurs de la voie des récepteurs aux androgènes (ARPI), qui sont maintenant couramment utilisés pour le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, avant l'apparition du CRPC.

Le choix est le suivant :

Pour les patients traités par thérapie de déprivation androgénique en monothérapie, l'ajout des agents systémiques supplémentaires est indiqué.

Si le traitement initial était un anti androgène de première génération. L'arrêt de l'anti androgène est obligatoire.

La sélection d'un traitement systémique supplémentaire à ajouter à l'ADT continu pour le CRPC typique est guidée par le stade clinique, le traitement antérieur et la toxicité attendue.



CANCERS UROLOGIQUES

Maladie métastatique

Hormonothérapie de nouvelle génération non reçue

Pour les patients jamais exposés à un HNG, L'ajout de l'Abiratérone ou de l'Enzalutamide plutôt qu'une chimiothérapie à base de taxane à l'ADT est préféré. Le choix est basé sur les profils de toxicité et le remboursement des tiers payants.

La chimiothérapie cytotoxique est préconisée devant une maladie symptomatique à évolution rapide. Le Docétaxel ou le cabazitaxel conviennent aux patients naïfs de chimiothérapie ; L'efficacité semble similaire, mais les profils d'effets secondaires diffèrent.

Pour les patients ayant développé un CPRC après Docétaxel, le Cabazitaxel est une option, bien qu'un HNG puisse également être approprié si le patient n'a pas déjà reçu d'ARPI, en particulier s'il n'est pas éligible à une chimiothérapie cytotoxique.

Sipuleucel-T est une proposée pour les cancers avec des métastases peu symptomatiques à progression lente et sans métastases hépatiques qui n'utilisent pas d'opioïdes ou de glucocorticoïdes pour soulager la douleur.

Le Radium-223 est une proposée pour les cancers avec des métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales.

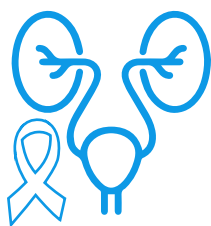
Hormonothérapie de nouvelle génération reçue en première ligne

Pour les patients en échec d'une HNG : une chimiothérapie type taxane est préconisée.

Une exception potentielle concerne les patients atteints de CRPC métastatique PSMA positif réfractaire à l'HNG et traités précédemment par Docétaxel, le lutécium Lu-177 vipivotide tétraxétan (si disponible) est préféré au cabazitaxel.

Le Radium-223 est une alternative pour les patients présentant des métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales.

Options alternatives en plus de la poursuite de l'ADT pour certains patients atteints d'une maladie réfractaire



CANCERS UROLOGIQUES

Le pembrolizumab est une option pour les patients dont les tumeurs présentent un déficit de réparation des mésappariements ou une charge mutationnelle tumorale élevée pour lesquels il n'existe pas d'alternatives satisfaisantes ou pour ceux qui ne peuvent tolérer d'autres formes de traitement.

Pour les patients présentant des altérations germinales ou somatiques d'un gène de réparation par recombinaison homologue, le traitement avec un inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) est une autre option.

Inhibiteurs de PARP pour les patients présentant un déficit de réparation par recombinaison homologue

Devant une mutation germinale ou somatique dans un gène associé à la réparation par recombinaison homologue (HRR ; y compris le gène de susceptibilité au cancer du sein [BRCA] 1 , BRCA2 , checkpoint kinase 2 [CHEK2] , ataxie télangiectasie mutée [ATM] , partenaire et localisateur de BRCA2 [PALB2] , FANCA , RAD51B , entre autres), en particulier celles présentant une mutation BRCA2 , un inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) doit être envisagé.

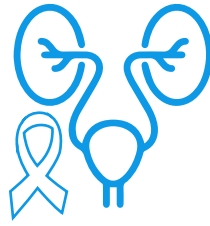
Les inhibiteurs de PARP bloquent la réparation des cassures simple brin de l'ADN et, pour les tumeurs associées à un déficit en HRR, ils entraînent la mort cellulaire en raison de l'inefficacité des mécanismes de réparation cellulaire.

Deux inhibiteurs de PARP (olaparib , rucaparib) sont approuvés pour une utilisation dans le CRPC avec déficit en HRR. Le rucaparib a reçu une approbation pour les patients présentant des anomalies germinales ou somatiques BRCA1/2 après échec d'un inhibiteur de la voie des récepteurs aux androgènes (ARPI) et d'un taxane. L'olaparib est approuvé pour les personnes présentant un ARPI seul ou un APRI plus un taxane pour les personnes présentant un large spectre de mutations de déficit HRR. De toutes les déficiences HRR impliquant des voies de réponse aux dommages de l'ADN, les hommes porteurs de mutations BRCA2 semblent en bénéficier le plus.

Pour les patients qui ne sont pas éligibles à l'immunothérapie, aux inhibiteurs de PARP ou à la thérapie par radioligand, et pour ceux ayant un indice de performance médiocre qui ne sont pas candidats à d'autres thérapies systémiques, d'autres formes de thérapie endocrinienne de deuxième intention constituent des options alternatives.

Évaluation pendant le traitement

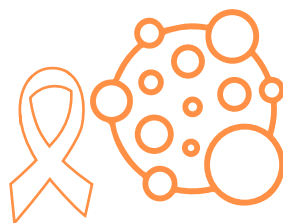
L'activité de la maladie est surveillée avec le PSA sérique. La réévaluation radiographique est guidée par les symptômes et la cinétique du PSA.



CANCERS UROLOGIQUES

Références :

1. Lignes directrices de pratique clinique du NCCN en oncologie 2023 Disponible sur : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/#site
2. American Urological Association (AUA)/ Society of Urologic Oncology (SUO) 2023
3. E update – prostate cancer treatment recommendations ESMO Guidelines 2023



CANCERS CUTANÉS

A. MÉLANOME CUTANÉ :

1. En situation métastatique

Chimiothérapie :

La Dacarbazine (Déticène ou DTIC) est le produit le plus connu et le plus couramment utilisé dans cette situation depuis plus de 30 ans , responsable de taux de réponses objectives (RO) Moyen de l'ordre de 20% [1]. Les réponses complètes sont rares et la toxicité digestive est importante , Aucun essai phase III randomisé ne la comparait aux soins de support . D'autres drogues actives ont été testés dans des études randomisées et ont démontrés également des taux de réponses tournant autour de 10-22% comme le Témzolomide, les Nitrosourées (Carmustine , Lormustine , Sémustine ou encore la Fotémustine)[2],[3] .

L'association de plusieurs agents cytotoxiques n'a pas produit d'augmentation des taux de réponse , condition pour accepter l'accroissement de toxicités qu'elle impose.

Un ancien protocole « le Dartmouth regimen » associant cisplatine , DTIC , carmustine , et tamoxifène avait permis des taux élevés de RO (46%) avec 16% de réponse complète , cependant une petite étude randomisée l'a comparé au DTIC seul et a confirmé sa supériorité en réponse (18.2% contre 10.2% statistiquement non significative)mais sans avantage de survie[4] .

Lumière au fond du tunnel :

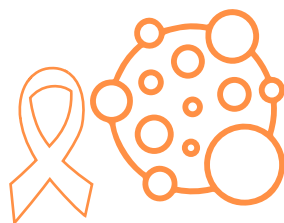
Le paysage thérapeutique des mélanomes stade III non résécables et IV a été révolutionné par l'immunothérapie de nouvelle génération et les thérapies ciblées .

Les deux stratégies ont démontré leurs supériorités par rapport à la chimiothérapie , cependant bien que le pronostic ait été amélioré , il reste toutefois réservé [6] [7].

3 Essais importants ont permis d'asseoir les 3 standards thérapeutiques actuels :

Le Pembrolizumab qui a démontré sa supériorité face à l'Ipilimumab en termes de survie sans progression et en survie globale dans l'étude Keynote 006 et a donc été approuvé comme une des options thérapeutiques en 1ère ligne métastatique [10] .

Le **Nivolumab** a quant à lui mérité sa place de 2ième favori en 1ère ligne grâce à l'étude Checkmate 066 ou il a été comparé à une chimiothérapie par Dacarbazine chez les patients BRAF sauvage en améliorant la SSP et la SG [11].



CANCERS CUTANÉS

Enfin l'association d'antiPD1 et d'antiCTLA4 en l'occurrence du Nivolumab + Ipilimumab a été testée dans l'étude Checkmate 067 avec 3 bras dont le Nivolumab et l'Ipilimumab [12] .

L'étude n'a pas été désignée pour comparer les 2 bras contenant le Nivolumab, la combinaison l'a numériquement emporté en RO et en Survie sans progression (PDL1<5%) avec des résultats maintenus après réactualisation à 4 ans [12] .

Cependant devant le bénéfice limite en Survie globale , il apparait important de bien sélectionner les patients qui pourront bénéficier le plus de cette combinaison notamment par des critères clinico-biologiques comme la présence de métastases cérébrales asymptomatiques versus contrôlées ou encore un taux élevé de LDH (LDH > 2N) [24] .

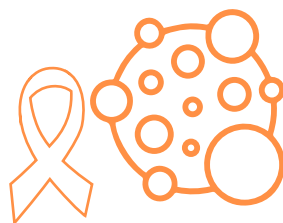
Une nouvelle association d'immunothérapie semble se frayer un chemin dans cet arsenal thérapeutique au vu des résultats de Relativity 047 démontrant la supériorité de l'association Nivolumab + Relatlimab (AntiLAG3) , en termes de survie sans progression par rapport au Nivolumab seul sans différence statistique significative en survie globale [25] .

Inhibiteurs BRAF/MEK :

Le mélanome est l'un des bels exemples de cancers qui ont profité de la médecine personnalisée. En effet , la découverte de la mutation V600E en 2002 (40 à 60% des mélanomes) représente un tournant dans son histoire thérapeutique , en ouvrant la porte au développement de thérapies ciblées qui sont venues enrichir l'arsenal pauvre de cette maladie [14].

La première étude réalisée dans ce sens a été l'étude BRIM3 , qui a démontré que le Vemurafenib TKI sélectif de la mutation V600E est meilleur que la Dacarbazine améliorant à la fois la RO , la survie sans progression et la survie globale , il a donc eu l'AMM et la FDA en situation métastatique chez les BRAFs mutés[14] .

le Dabrafénib évalué dans l'étude BREAK de phase III confirmant lui aussi la supériorité de ces thérapies antiBRAF par rapport à la chimiothérapie [9] [14] .Cependant ces thérapies antiBRAF vont très rapidement révéler leurs talons d'Achille quant utilisé en monothérapies par une progression après 6 mois [9] .



CANCERS CUTANÉS

Le principal mécanisme de résistance identifié a été l'acquisition de la mutation MEK ; à l'association antiBRAF –AntiMEK a permis de contrecarrer cette résistance et de réduire les effets indésirables liés aux antiBRAF (risque de papillomes , de carcinome épidermoïde , photosensibilité , arthralgies , fièvre ...).

Aujourd'hui ,3 associations sont possibles sur la base de plusieurs études de phases III qui ont toutes démontré un bénéfice en survie globale en 1ère ligne métastatique en cas de mutations BRAF V600E /K [24]:

La Combi-D : avec Trametinib + Dabrafenib contre du dabrafenib

Combi-V : trametinib + dabrafenib contre vemurafenib

Et Cobrim : Vemurafenib + Cobimetinib contre vemurafenib

Et récemment une nouvelle association avec Encorafenib + Binimetinib contre vemurafenib

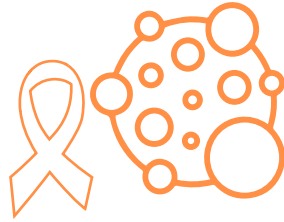
De ce fait , l'utilisation d'un anti-BRAF en monothérapie ne se justifie plus sauf si contre-indications absolues aux anti-MEK [24].

Comment choisir ?

Jusqu'à récemment , le choix entre immunothérapie et thérapies ciblées en 1ère ligne en cas de mutation BRAF se basait sur le choix de l'oncologue , la disponibilité des médicaments et surtout sur des métaanalyses qui suggéraient que bien que les thérapies ciblées semblaient meilleures au début (la première année) par un effet de shrinking important , l'immunothérapie permettait d'obtenir des réponses plus prolongées dans le temps et donc une meilleure survie après 1 an[24]. Ceci s'est confirmé avec l'étude prospective de phase III Dreamseq dont les résultats ont été présentés à l'ASCO 2022 et comparant 2 séquences différentes chez des patients ayant une mutation BRAF600E/K naïfs de tout traitements [27].

Une séquence par association Nivolumab/Ipilimumab puis maintenance par Nivolumab suivie à la progression par Dabrafenib/ Trametinib versus une séquence qui débutait plutôt par Dabrafenib / Tramétinib puis Nivolumab/ipilimumab à la progression.

Meilleure survie sans progression, réponse objective et survie globale à 2 ans en faveur de la séquence débutant par immunothérapie [27] .



CANCERS CUTANÉS

Association immunothérapie + thérapie ciblée

Des essais testant des combinaisons de triplets BRAF, MEK et un anti-PD1, ont démontré une absence d'amélioration du taux de réponse par rapport aux doublets d'inhibiteurs BRAF/ MEK (IMspire 150, Keynote 022 et COMBI-I) avec une tendance à l'augmentation des toxicités grade 3-4 [15].

Si BRAF V600 E/ K sauvage : Immunothérapie

Pembrolizumab 200 mg / 3 semaines ou 400 mg / 6 semaines jusqu'à progression ou intolérance
Nivolumab 240 mg / 2 semaines ou 480 mg / 4 semaines jusqu'à progression ou intolérance
Nivolumab 1 mg / kg en IV / 3 semaines + Ipilimumab 3mg / kg IV / 3 semaines pour un maximum de 4 cures puis maintenance par Nivolumab 240 mg / 2 semaines ou 480 mg / 4 semaines jusqu'à progression ou intolérance

Si BRAF V600E/ K muté : pas de consensus pour l'instant, plusieurs critères doivent être pris en considération :

Si maladie rapidement progressive et menaçante : Dabranib + Trametinib, Vemurafenib + Cobimetinib, Encorafenib + Binimétinib.

Si maladie moins agressive : Nivolumab + Ipilimumab ou monothérapie par Pembrolizumab ou Nivolumab.

En cas de facteurs de mauvais pronostic, privilégier une combinaison par immunothérapie plutôt qu'une combinaison de thérapies ciblées.

Dans notre Contexte et devant l'indisponibilité des différentes thérapies citées, deux protocoles recommandés dans le mélanome malin métastatique :

- Pembrolizumab 200 mg / 3 semaines ou 400 mg / 6 semaines jusqu'à progression ou intolérance.
- Dacarbazine 1000 mg / m² toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou intolérance.



CANCERS CUTANÉS

Situation particulière des métastases cérébrales :

Plusieurs études de phase II ont démontré des taux de réponses intracrâniennes élevés (51 -54%) sous double immunothérapie Nivolumab + Ipilimumab chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques (ABC Study , Checkmate 204) .

De même , l'association Dabrafénib + Tramétinib semble elle aussi avoir une activité intracrânienne claire avec un taux de RO de l'ordre de 58% , cependant la durée de réponse apparait plus courte . De ce fait il existe un consensus sur l'utilisation de l'association Nivolumab + Ipilimumab en cas de métastases cérébrales asymptomatiques indépendamment du statut BRAF [20][24].

2. En situation localisée :

a/ En adjuvant :

- **Stades IIB , IIC réséqués** : sont considérés à haut risque de rechute (50% à 2 ans)

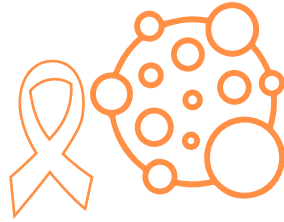
Deux études de phase III publiées ces dernières années ont permis d'intégrer l'immunothérapie par anti-PD1 dans le standard thérapeutique des stades II à haut risques .

La Keynote 716 avec le **Pembrolizumab** 200 mg/ 3 semaines pour un total de 17 cycles a permis l'amélioration de la survie sans rechute à 2 ans de l'ordre de 88% contre 81% pour le placebo , avec possibilité de rechallenge du Pembrolizumab en cas de rechute localisée ou en cas de nouveau mélanome.

La Checkmate 76K avec le Nivolumab avec exactement le même schéma que la Keynote 716, encore une fois l'immunothérapie par antiPD1 en l'occurrence ici par Nivolumab permet l'amélioration de la survie sans rechute et de façon précoce (89% vs 79% à 1 an) ce bénéfice se poursuit dans le temps , Ces résultats ont conduit à l'approbation du Nivolumab par la FDA en Octobre 2023.

Stade III-IV réséqués :

Toutes les études phase III n'ont pas encore démontrée de bénéfice en Survie Globale [23] dans l'étude Checkmate 238 : comparant le Nivolumab à l'Ipilimumab dans les stades IIIB-C , IV opéré. On retrouve un bénéfice du Nivolumab par rapport à l'Ipilimumab en survie sans rechute à 4 ans (52% vs 41%) puis à 6 ans (50% vs 39%)



CANCERS CUTANÉS

Le second essai est le keynote 054 qui va randomiser 1019 patients opérés pour un mélanome stade III entre 2 bras : pembrolizumab 200 mg/ 3 semaines pendant 1 an contre un placebo , un rechallenge était permis si rechute > 6 mois ainsi qu'un crossover [17].

Les résultats ont été publiés dans le NEJM en 2022 avec un bénéfice évident du Pembrolizumab en survie sans récurrence à 5 ans (55% vs 38%) et ceux quelques soit le statut mutationnel BRAF[17][23].

Pour ce qui est des thérapies ciblées , l'étude Combo-Ad a évalué l'intérêt en adjuvant chez les stades IIIA (adénopathie > 1 mm), IIIB , IIIC en cas de mutation BRAF V600E la combinaison Dabrafénib +Tramétinib pendant une année versus placebo . L'étude était positive avec amélioration de la survie sans rechute (52% versus 36% à 5 ans)[16].

b/ En néo-adjuvant :

Une autre avancée pour lutter contre cette maladie est le traitement Néo-adjuvant avec 4 principales études .

La première utilisant pour la première fois un virus modifié (herpès simplex virus-1 based oncolytic immunotherapy) sous le nom de Talimogène laherparepvec ou T-VEC .

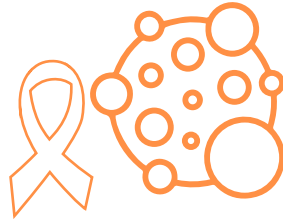
Les stades IIIB-IV M1a résécables recevront donc 6 doses de T-VEC en intra-lésionnel suivies d'une chirurgie contre le bras comparateur fait d'une chirurgie seule.

Amélioration non seulement de la survie sans événement à 5 ans mais de la survie globale également avec une réduction du risque de décès de 46% (HR= 0.54) On avait également 16% de réponse complète contre 2.1% [19].

Actuellement le T-VEC est validé en particulier en cas métastases en transit non résécables sur la base d'une étude de phase III OPTIM positive permettant des taux de Contrôle prolongés supérieur à 6 mois [23].

La 2ème étude d'intérêt pratique comparant une immunothérapie périopératoire par Pembrolizumab par 3 cures avant chirurgie complétée par 15 cures après chirurgie au standard de Pembrolizumab en adjuvant pendant 1 an (18 cures) dans les stades IIIB-VI résécables .

Le résultat est sans appel, un bénéfice clair et net ainsi qu'une séparation franche des courbes en faveur du bras Pembrolizumab en périopératoire avec un objectif primaire atteint (survie sans événement à 2 ans de l'ordre de 72 %) [23].



CANCERS CUTANÉS

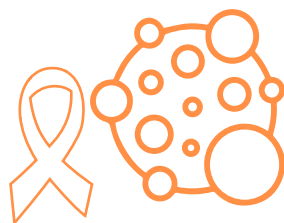
Pour ce qui est de l'association Ipilimumab + Nivolumab en néoadjuvant elle a été l'objet d'évaluation dans 2 études de phase III , OpACin avec des taux de survie prolongés (survie sans rechute et survie globale) en particulier en cas de réponse pathologique complète validant ce marqueur comme surrogate dans cette situation , puis NADINA qui est toujours en cours [21][22] [26].

Sur la base de ces résultats, l'immunothérapie en néoadjuvant serait pressentie pour devenir le nouveau standard de traitement pour les stades III [23] [26].

En néoadjuvant : l'immunothérapie et les thérapies ciblées ne sont pas encore recommandée malgré des résultats impressionnants.

En adjuvant :

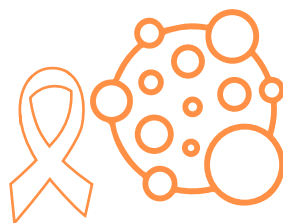
Stade II B-C réséqués: Anti PD1 (Pembrolizumab 200mg / 3 semaines ou 400 mg / 6 semaines pour 17 cycles ou Nivolumab 240 mg / 2 semaines pendant une année.



CANCERS CUTANÉS

Références :

1. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar;19(1):21-34.
2. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N and coll. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):158-66.
3. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ and coll. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1118-25.
4. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML and coll. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999 Sep;17(9):2745-51.
5. [Sasse AD, Sasse EC, Clark LG, Ullio L, Clark OA. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD005413.
6. Rusthoven JJ, Quirt IC, Iscoe NA and coll. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol.* 1996 Jul;14(7):2083-90.
7. Hodi S et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010;363(8):711-23
8. Robert et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2011;364(26):2517-26
9. Chapman et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *NEJM* 2011;364(26):2507-16
10. Robert C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532. Guide des protocoles uide des protocoles Thérapeutiques en oncologie hérapeutiques en oncologie 126
11. Robert C, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2015;372:320-330.
12. Larkin J, et al. Combined Nivolumab and ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34.
13. Robert C, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-39.
14. Long GV, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.*



CANCERS CUTANÉS

2015 Aug 1;386(9992):444-51

15. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835

16. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823

17. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801

18. C.J. van Akkooi a b c, Christian Blank d e, Alexander M.M. Eggermont f g Neo-adjuvant immunotherapy emerges as best medical practice, and will be the new standard of care for macroscopic stage III melanoma , Elsevier March 2023, 2023.01.004

19. Pier Francesco Ferrucci,1,* Laura Pala,2 Fabio Conforti,2 and Emilia Cocorocchio3 Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma , *Cancers (Basel)*. 2021 Mar; 13(6): 1383.

20. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study , Prof Hussein A Tawbi, MD , Prof Peter A Forsyth, MD , Prof F Stephen Hodi, MD , Alain P Algazi, MD , Omid

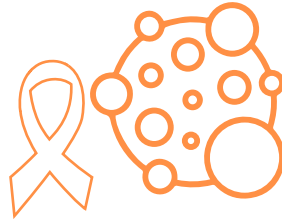
Hamid, MD , Prof Christopher D Lao, MD et al. Published: November 10, 2021 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00545-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00545-3)

21. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials J M Versluis 1, A M Menzies 2, K Sikorska 3, E A Rozeman 1, R P M Saw 4, W J van Houdt 5, H Eriksson 6, W M C Klop 7, S Ch'ng 8, J V van Thienen 1, H Mallo 1, M Gonzalez 9, A Torres Acosta 3, L G Grijpink-Ongering 3, A van der Wal 3, A Bruining 10, B A van de Wiel 11, R A Scolyer 12, J B A G Haanen 13, T N Schumacher 14, A C J van Akkooi 15, G V Long 16, C U Blank 17,

22. Blank CU , Rozeman EA , Fanchi LF et al : Neeoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma . *Nat Med* 24 : 1655-1661 , 2018

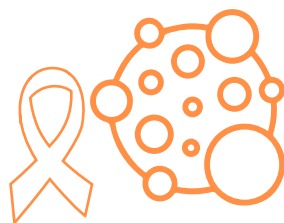
23. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee
Authors: O. Michielin, P. A. Ascierto, R. Dummer, C. Robert, P. Lorigan, A. van Akkooi, A. Arance, C.U. Blank, V. Chiarion Sileni, M. Donia, M.B. Faries and al, Published in 2020 – *Ann Oncol* (2020)

24. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee
Authors: U. Keilholz, P. A. Ascierto, R. Dummer, C. Robert, P. Lorigan, A. van Akkooi, A. Arance,



CANCERS CUTANÉS

- C.U. Blank, V. Chiarion Sileni, M. Donia, M.B. Faries, C. Gaudy-Marqueste, H. Gogas and al
Published in 2020 – Ann Oncol (2020)
25. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma
Hussein A. Tawbi, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D, Evan J. Lipson, M.D, Paolo A. Ascierto, M.D ,Luis Matamala, M.D, Erika Castillo Gutiérrez, M.D, Piotr Rutkowski, M.D., Ph.D ,Helen J. Gogas, al.
January 6, 2022 N Engl J Med 2022; 386:24-34
24. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee
Authors: U. Keilholz, P. A. Ascierto, R. Dummer, C. Robert, P. Lorigan, A. van Akkooi, A. Arance, C.U. Blank, V. Chiarion Sileni, M. Donia, M.B. Faries, C. Gaudy-Marqueste, H. Gogas and al
Published in 2020 – Ann Oncol (2020)
25. Amaria RN , Prieto PA , tetzlaff MT et al
: Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high risk, surgically resectable melanoma : A single centre , open label , randomized , phase 2 trial , lancet Oncol 19 :181-193,2018
26. The NADINA trial: A multicenter, randomised, phase 3 trial comparing the efficacy of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab with standard adjuvant nivolumab in macroscopic resectable stage III melanoma.
Minke W. Lucas, Judith Lijnsvelt, Saskia Pulleman, Richard A. Scolyer, Alexander M. Menzies, Alexander Christopher Jonathan Van Akkooi, Journal of oncology , /JCO.2022.40.16_suppl.TPS9605 Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022)
27. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134
Michael B Atkins 1, Sandra J Lee 2, Bartosz Chmielowski 3, Ahmad A Tarhini 4, Gary I Cohen 5, Thach-Giao Truong 6, Helen H Moon 7 and al.
J Clin Oncol 2023 Jan 10;41(2):186-197. Epub 2022 Sep 27



CANCERS CUTANÉS

B. Les carcinomes épidermoïdes cutanés :

Les carcinomes épidermoïdes cutanés représentent le type histologique le plus fréquent après le mélanome.

En situation localisée, la chimiothérapie n'a pas de place, elle sera réservée aux formes inopérables d'emblée du fait de leurs extensions locorégionales en association à la radiothérapie ou dans les formes métastatiques.

La littérature à ce sujet est très pauvre et les seules études contrôlées portent sur le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (bouche, pharynx, larynx).

Les molécules réputées actives sont le Cisplatine, la Bléomycine, le 5-Fluorouracile, le Méthotrexate et l'adriamycine [1.3]. Les taux de réponses les plus élevés sont obtenus par des traitements combinés comme l'association cisplatine et 5-Fluorouracile de l'ordre de 80% [4]. L'association paclitaxel- Carboplatine est une autre option, en tout cas les rémissions complètes sont rares et souvent transitoires.

Comme dans le mélanome, l'immunothérapie est devenue un standard thérapeutique dans ce type histologique réputé d'avoir une forte charge mutationnelle[6].

Les 2 molécules validées en situation localement avancée non éligibles à un traitement local et métastatique sont le Pembrolizumab et le Cemiplimab [6.7].

La première a été approuvée par la FDA en 2020 déjà sur la base d'une phase II (Keynote-629) démontrant des taux de réponses importants de l'ordre de 47% (dernière analyse présentée à l'ESMO 2023) et une survie globale à 1 an de 72%.

Le Cemiplimab quant à lui a été approuvé par la FDA (à la dose de 350 mg/3 semaines) en 2019 sur la base de 2 études ayant démontré des taux de réponses durables et significatifs.

Des résultats encourageant dans les formes localisées ont également été rapportés dans des phases II en néoadjuvant en attente de son intégration dans les recommandations internationales [8].



CANCERS CUTANÉS

En situation palliative :

Pembrolizumab 200 mg / 3 semaines pendant 24 mois , ou jusqu'à progression ou intolérance.

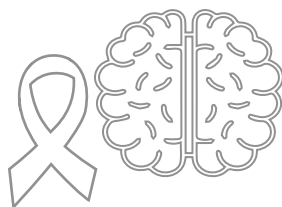
Dans notre contexte et si indisponibilité du pembrolizumab , une chimiothérapie palliative à base de 5-Fluorouracile et cisplatine est recommandée : 5FU 800 mg/m²/jour sur 5 jours + Cisplatine 75 mg /m² à J1 (cycle de 21 jours) pendant 6 cycles .



CANCERS CUTANÉS

Références :

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology* 2007; 18: 1437–1449.
2. Delorme T. Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. *La Revue du praticien* 2007 ; 57 : 1599-1604
3. F. Lecomte, C. Lafoix, G. Der Sahakian, J.F. Dhainaut, C. Ginsburg, Y.E. Claessens, G. Vidal-Trécan. TO32 Étude de la prévalence des douleurs neuropathiques aux urgences. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement 2007; (8), Supplement 1. Page 81
4. Delorme T, Wood C, Bataillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D, Alibeu JP, Ricard C, Suc A, Boureau F, Rousmans S, Patte R. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour). *Bull Cancer* 2004;91(5):419-30. FNCLCC septembre 2003 (www.sorcancer.fr).
5. C. I. Ripamonti, D. Santini, E. Maranzano, M. Berti, F. Roila, on behalf of the ESMO. Guidelines Working Group Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): 2012
6. Final results of a phase II study of pembrolizumab as first-line treatment in advanced cutaneous squamous cell carcinomas (CSCCs) E. Maubec¹, M. BOUBAYA², L. Deschamps³, M. Beylot-Barry⁴, P. Petrow⁵, I. Scheer-Senarich¹, N. Basset-Seguin⁶, C. Gaudy Marqueste⁷, G. Quereux⁸ and al. *Annals of Oncology* (2023) 34
7. Administration FaD (2019) FDA approves cemiplimab-rwlc for metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-cemiplimab-rwlc-metastatic-or-locally-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma>. Accessed April 14, 2021
8. A phase II study of neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): One-year follow-up, N. Gross¹, D.M. Miller², N.I. Khushalani³, V. Divi⁴, E. Ruiz⁵, E.J. Lipson⁶, F. Meier⁷, Y.B. Su⁸, P.L. Swiecicki⁹, D. Rischin¹ and al *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S651-S700. 10.1016



TUMEURS MALIGNES CÉRÉBRALES

TUMEURS CÉRÉBRALES

Gliomes de haut grade (grade 3 et 4).

1. Chimiothérapie dans la maladie localisée

Le glioblastome (gliome grade IV) : Les glioblastomes primaires, fréquents chez les adultes autour de la soixantaine, sont les tumeurs cérébrales malignes les plus courantes. Le traitement standard inclut une chirurgie complète, une radiothérapie encéphalique associée au temozolomide (témoradiation) et six cycles mensuels de temozolomide adjuvants.

Ce schéma thérapeutique a prouvé sa supériorité par rapport à une radiothérapie seule, avec un gain de survie médiane de 2,5 mois et une diminution relative du risque de décès [1].

Les patients présentant une méthylation du promoteur du gène MGMT, entraînant ainsi l'absence d'expression de ce dernier, bénéficient davantage de la chimiothérapie.

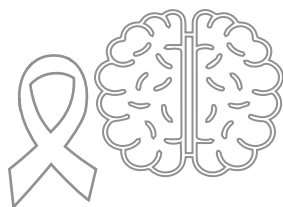
Radiochimiothérapie adjuvante associée à du Temozolomide de 75 mg/m²/J pendant toute la durée d'irradiation.

Chimiothérapie adjuvante à la RCC 6 cycles de Temozolomide tous les 28 jours, 150mg/m²J pendant 05 jours le premier cycle puis 200mg/m²/J pendant 05 jours les cinq cycles restants.

Les gliomes anaplasiques (grade III) :

Le traitement actuel repose sur l'exérèse chirurgicale, suivie dans le cas des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes anaplasiques avec la co-délétion 1p-19q, d'une radiothérapie suivie d'une chimiothérapie basée sur le protocole PCV (6 cycles). Ces recommandations sont étayées par les résultats d'un essai de phase III démontrant un bénéfice significatif en termes de survie globale avec la combinaison de la radiothérapie et du protocole PCV par rapport à la radiothérapie seule dans cette catégorie de gliomes anaplasiques [2].

Cependant, en raison de la complexité du protocole PCV, il pourrait être substitué par le Temozolomide, en suivant le schéma de Stupp utilisé dans les glioblastomes.



TUMEURS MALIGNES CÉRÉBRALES

- Le protocole recommandé PCV, à suivre après la radiothérapie dans le cas des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes anaplasiques avec la co-délétion 1p-19q, est le suivant :
- Jour 1 : Lomustine (CCNU) : 110 mg/m² par voie orale.
- Jours 8 et 29 : Vincristine 1,4 mg/m² (2 mg au maximum) par voie intraveineuse.
- De Jours 8 à 21 : Procarbazine 60 mg/m² par voie orale, chaque jour.
- Nombre de cycles : 6 avec un intervalle de 6 semaines.

Les gliomes grade II:

La résection chirurgicale «Safe» constitue la pierre angulaire du traitement, si elle est réalisable. En cas contraire, une résection subtotale serait envisagée. Dans les deux scénarios, cette intervention chirurgicale serait suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie si le patient est considéré à haut risque (âge supérieur à 40 ans, résection subtotale +/- taille tumorale importante, présence d'un déficit neurologique, statut IDH sauvage) [3], conformément aux modalités décrites précédemment [4].

Radiothérapie + PCV en adjuvant

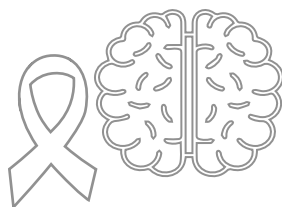
Radiothérapie + Temozolomide en adjuvant

Radichimiothérapie concomittante à base de Temozolomide suivie de Temozolomide en adjuvant

Pour les patients bas risque, un traitement adjuvant à base de PVC ou de Temozolomide Serait discuté. [5]

2. Chimiothérapie dans la maladie récidivante

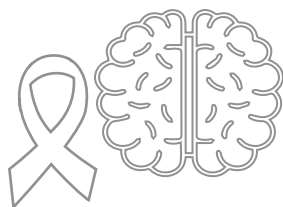
La chirurgie et/ou la radiothérapie seraient proposées en fonction de la résécabilité et de l'irradiation antérieure. Les protocoles couramment utilisés dans les gliomes en rechute comprennent principalement le Temozolomide, le PCV et le Bevacizumab.



TUMEURS MALIGNES CÉRÉBRALES

Les protocoles recommandés sont les suivants :

- Temozolomide (TMZ) à dose standard [6]: 150 mg/m² au premier cycle, puis 200 mg/m²/jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines.
- Temozolomide sous forme métronomique :
 - # TMZ : 75 100 mg/m²/jour pendant 21 jours sur 28, avec le premier cycle à 75 mg/m²/jour pendant 21 jours et des numérations formule sanguine hebdomadaires.
 - # TMZ : 150 mg/m²/jour de J1 à J7 et de J15 à J21, suivi d'une reprise à J28.
 - # TMZ continu : 50 mg/m²/jour.
- Bevacizumab + Irinotécan [7,8]:
Irinotécan : 125 mg/m² tous les 14 jours pour les patients non sous traitement anti convulsivant, ou 340 mg/m² tous les 15 jours pour ceux recevant un traitement anti convulsivant. + Bevacizumab : 10 mg/kg tous les 14 jours.
- Bevacizumab [8]: 10 mg/kg tous les 14 jours.
- Carboplatine [9]: AUC souvent égal à 5 ou 6 toutes les 4 semaines.
- Etoposide + Cisplatine toutes les 4 semaines pendant 3 cycles, puis toutes les cinq semaines pendant 3 cycles, puis toutes les six semaines pendant 3 cycles (maximum 10 cycles, soit une dose totale de 750 mg/m² de Cisplatine et de 3000 mg/m² d'Etoposide) 10].
- Etoposide : 100 mg/m²/jour de J1 à J3 par voie intraveineuse.
- Cisplatine : 25 mg/m² de J1 à J3 par voie intraveineuse.
- Carmustine IV [11]: 30 mg/m²/jour pendant 3 jours toutes les 6 semaines, avec surveillance de la fonction respiratoire (risque de fibrose pulmonaire, la dose cumulée maximale étant de 1200 mg/m²).
- Fotémustine IV[11], deux schémas :
 - 100 mg/m² à J1, J7 et J14, suivi d'un repos thérapeutique de 4-5 semaines, puis entretien par 100 mg/m² toutes les 3 semaines.
 - 80 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 5 fois, puis toutes les 4 semaines.



TUMEURS MALIGNES CÉRÉBRALES

En cas de présence de fusion du gène NTRK:

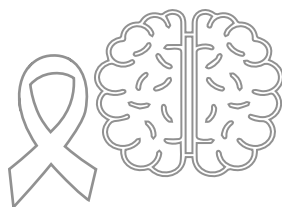
LAROTRECTINIB 100mg deux fois par jour par voie orale. [12]

ENTRECTINIB : 600 mg une fois par jour par voie orale. [13]

En cas de présence de la mutation BRAF V600E:

Association DABRAFENIB et TRAMETINIB : 150 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) de DABRAFENIB en association avec 2mg une fois par jour de TRAMETINIB par voie orale. [14,15]

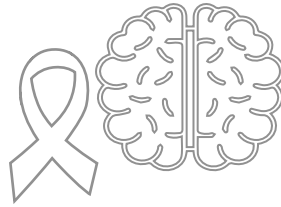
Association VEMURAFENIB et COBIMETINIB : 960mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 1920 mg) en association avec 60mg une fois par jour de COBIMETINIB par voie orale. [16,17]



TUMEURS MALIGNES CÉRÉBRALES

Références :

1. Stupp, R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987.
2. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):337-43.
3. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:218-224.
4. Shaw EG, Wisoff JH. Prospective clinical trials of intracranial low-grade Glioma in adults and children. *Neuro Oncol* 2003; 5: 153-160.
5. Shan EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012; 30:3065-3070.
6. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of Temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 646-651.
7. Vredenburgh JJ et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25:4722.
8. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4733-4740.
9. Murray LJ, Bridgewater CH, Levy D. Carboplatin chemotherapy in patients with recurrent high-grade glioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 Feb;23(1):55-61. doi: 10.1016/j.clon.2010.09.007. Epub 2010 Oct 16.
10. Massimino M, Spreafico F, Riva D, et al. A lower-dose, lower toxicity Cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma. *J Neurooncol* 2010.
11. Prados M, Rodriguez L, Chamberlain M, Silver P, Levin V. Treatment of recurrent gliomas with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and alpha-difluoromethylornithine. *Neurosurgery.* 1989 Jun;24(6):806-9.
12. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Geoerger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectinib in patients with TRKfusion-positive solid tumors: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):531-540.



TUMEURS MALIGNES CÉRÉBRALES

13. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumors: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271-282.
14. Brown NF, Carter T, Kitchen N, Mulholland P. Dabrafenib and trametinib in BRAFV600E mutated glioma. *CNS Oncol.* 2017 Oct;6(4):291-296.
15. Marks AM, Bindra RS, DiLuna ML, Huttner A, Jairam V, Kahle KT, Kieran MW. Response to the BRAF/MEK inhibitors dabrafenib/trametinib in an adolescent with a BRAF V600E mutated anaplastic ganglioglioma intolerant to vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 May;65(5):e26969.
16. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, Hofheinz RD, Hidalgo M, Chan E, Schuler M, Lasserre SF, Makrutzki M, Sirzen F, Veronese ML, Tabernero J, Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):726-36.
17. Kaley T, Touat M, Subbiah V, Hollebecque A, Rodon J, Lockhart AC, Keedy V, Bielle F, Hofheinz RD, Joly F, Blay JY, Chau I, Puzanov I, Raje NS, Wolf J, DeAngelis LM, Makrutzki M, Riehl T, Pitcher B, Baselga J, Hyman DM. BRAF Inhibition in BRAFV600-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. *J Clin Oncol.* 2018 Dec 10;36(35):3477-3484.



SOINS DE SUPPORT

THROMBOSE ET CANCER

L'association maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et cancer a été largement décrite en pratique clinique. Elle regroupe la thrombose veineuse profonde, les thromboses sur cathéter et l'embolie pulmonaire.

La survenue d'une thrombose veineuse profonde est très fréquente au cours de l'évolution du cancer (observée chez 10 à 15% des patients). Par ailleurs la survenue d'une thrombose idiopathique conduit à la découverte d'une maladie cancéreuse dans 10 à 20% des cas.

Les facteurs de risque thrombotique au cours du cancer :

Plusieurs études ont permis de définir des facteurs de risque qui sont liés soit au patient, soit aux traitements, soit au cancer lui-même (tableau 1)

| LIÉS AU PATIENT | LIÉS AUX TRAITEMENTS | LIÉS AU CANCER |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Age > 65 ans• Obésité• Thrombocytose• Hyperleucocytose• Hémoglobine < 10g/dl• Antécédents de MTEV• Co-morbidités (infections; immobilisation prolongée, mauvais état général) | <ul style="list-style-type: none">• Hospitalisation• Chirurgie majeure• Chimiothérapie• Agents stimulants l'érythropoïétine• Hormonothérapie (tamoxifène)• Traitement antiangiogénique• Chambre implantable | <ul style="list-style-type: none">• Type histologique• Localisation : pancréas, cerveau, rein, estomac, poumon• Stade avancé ou métastatique |

Traitement curatif de la MTEV au cours du cancer :

La prise en charge curative de la MTEV repose essentiellement sur l'introduction en urgence d'HNF ou d'HBPM.



SOINS DE SUPPORT

Durant la phase initiale du traitement (10 premiers jours), il est recommandé d'utiliser l'HBPM à dose curative :

- Tinzaparine : 175 UI/kg/jour
- Enoxaparine : 150 UI/kg/jour
- Dalteparine : 200 UI/kg/jour pendant un mois puis 150 UI/Kg/jour

Au-delà de la phase initiale du traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement à base d'HBPM à dose curative pendant une durée minimale de 3 mois voire une durée optimale de 6 mois.

En cas de refus ou impossibilité de continuer le traitement par HBPM pour une durée de 3 mois, on peut proposer un relais précoce par AVK pour une durée minimale de 3 mois, avec un INR cible entre 2 et 3.

Un traitement par les anticoagulants oraux directs (Apixaban et Rivaroxaban) reste une option, en tenant compte du risque d'interaction (pharmacocinétique ou pharmacodynamique) avec certains traitements anti-tumoraux.

On peut arrêter le traitement après 6 mois s'il s'agissait d'un premier événement thrombo-embolique veineux et en l'absence de maladie cancéreuse active ou en cours de tout traitement complémentaire.

En absence de donnée concernant la poursuite de traitement au-delà de 6 mois, on peut proposer un traitement à base d'HBPM à dose prophylactique (Enoxaparine: 4000 UI/jour; Daltaparine: 5000 UI/jour), ou à base d'anticoagulants oraux directs tant que le cancer est évolutif.

En cas d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine <30 ml/min, il est recommandé d'initier un traitement curatif par HNF avec un bolus de 5000 UI IVD puis 450 à 500 UI/kg/j, et un contrôle de TCA 4 h après le début du traitement.



SOINS DE SUPPORT

En cas de récurrence thromboembolique sous AVK ou anticoagulants oraux directs bien conduit, un traitement à base d'HBPM est recommandé.

Pas de surveillance de plaquettes en l'absence de chirurgie, d'exposition préalable aux héparines ou de traumatisme, dans les cas contraires ou en cas de manifestation évoquant une thrombopénie induite par l'héparine, une numération plaquettaire 2 fois par semaine est recommandée pendant un mois.

Pour les anticoagulants oraux directs, une surveillance de la clairance et des transaminases est conseillée.

Si le taux de plaquettes est $<50000/\text{mm}^3$: il est recommandé de réduire de moitié la dose du traitement anticoagulant curatif.

Si le taux de plaquettes est $<30000/\text{mm}^3$: il est recommandé d'interrompre le traitement anticoagulant; et discuter un filtre cave temporaire.

Thromboses et cathéters veineux centraux (CVC) :

L'incidence de thromboses de CVC est variable, sa survenue peut avoir des conséquences importantes notamment la survenue d'embolie pulmonaire.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés chez les patients porteurs de CVC :

- Site d'insertion (insertion à gauche)
- Position distale de l'embout
- Cathéter de gros diamètre
- Grosse masse tumorale thoracique
- Ponctions veineuses multiples pour implanter le CVC



SOINS DE SUPPORT

Le traitement de thrombose de CVC repose un traitement anticoagulant à doses curatives (de préférence HBPM).

En cas de syndrome cave supérieur, il faut discuter la thrombolyse en milieu spécialisé. Si le CVC est laissé en place, la durée de traitement anticoagulant à dose curative est de 3 à 6 mois ; si CVC retiré un traitement par HBPM pendant 6 semaines si cancer non évolutif ; et de 3 à 6 mois si le cancer est toujours actif.

Références :

11. NCCN guidelines Version 1.2021.
Cancer Associated Venous Thromboembolic Disease
2. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. C Kearon. *Chest* 2008; 133:454–545S.
3. Hull et al: Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062–72
4. Meyer G et al: Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled étude. *Arch Intern Med*; 2002 162:1729–35
5. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoiakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, Barba M, Yosico VE, Schünemann H, Akl EA. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun19
6. Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*; 2018; 16(9):1891-1894



SOINS DE SUPPORT

LES FACTEURS DE CROISSANCE GRANULOCYTAIRES

La neutropénie fébrile (NF) est une complication fréquente chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique. Elle est associée à une morbidité et mortalité importantes, une hospitalisation, l'utilisation d'antibiothérapie, ainsi un retard thérapeutique et une diminution de dose de chimiothérapie.

D'où l'intérêt de l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) qui ont permis de réduire l'incidence de la neutropénie fébrile.

L'utilisation des G-CSF dans le traitement curatif de la NF a permis de réduire la durée de la neutropénie ainsi que la durée de l'hospitalisation. Ils sont indiqués en cas de :

- Neutropénie prolongée plus de 10 jours
- Age > 65 ans
- Sepsis sévère
- Infection fongique invasive
- Neutropénie < 100 éléments/mm³

La prophylaxie primaire, qui a pour but de diminuer les risques de NF dès le 1er cycle de chimiothérapie, est indiquée pour des protocoles de chimiothérapie à risque élevé de neutropénie fébrile (risque supérieur à 20%). En cas de risque intermédiaire (10 à 20%), les G-CSF seraient recommandés en présence d'un facteur aggravant le risque, notamment un âge supérieur à 65 ans, un indice de performance altéré, un dysfonctionnement rénal (clairance de créatinine < 50 ml/min) ou hépatique (bilirubine > 20 mg/l), une forte dose-intensité, une radio-chimiothérapie, un champ étendu d'irradiation, un envahissement médullaire par la tumeur, une dénutrition ou une infection non contrôlée.

La prophylaxie secondaire ayant pour but de diminuer les risques de NF après un événement neutropénique (≥ 2ème cycle de chimiothérapie) ; permet de respecter l'intervalle inter-cure ainsi que l'utilisation de la chimiothérapie à des doses curatives sans réduction.



SOINS DE SUPPORT

Les G-CSF disponibles au Maroc

- Filgrastim : 0,5 MUI (5 µg)/kg/jour en sous-cutanée, à débiter 24 heures après la fin de la chimiothérapie pour une durée de 7 à 10 jours. Il est indiqué dans le traitement préventif de la NF ainsi qu'en curatif
- Lénograstim : 150 µg/m²/j en injection sous-cutanée (en pratique : Lénograstim 34 chez l'adulte) à débiter 24 heures après la fin de la chimiothérapie pour une durée de 7 à 10 jours.
- Pegfilgrastim : 1 dose unique de 6 mg 24h à 36h en SC chaque cycle après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.

Références :

1. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Dec;120:163-179
2. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines. Version 4. 2021.



SOINS DE SUPPORT

ERYTHROPOIÉTINE EN CANCÉROLOGIE:

L'anémie est une complication hématologique fréquente chez les patients cancéreux. Elle concerne 60 % des patients avec cancer. Sa fréquence peut atteindre 90% en cas de traitement par chimiothérapie. Elle est souvent multifactorielle (insuffisance médullaire, inflammation, hémorragie, hémolyse, déficit nutritionnel, insuffisance rénale, traitement par chimiothérapie et radiothérapie).

La prise en charge de l'anémie au cours de traitement anticancéreux fait intervenir 3 moyens thérapeutiques : transfusion, chélation de fer et les Agents Stimulants l'Erythropoïèse.

Plusieurs molécules sont disponibles au Maroc (EPO recombinante humaine): Les Epoetins alpha, et bêta, la darbepoetine alpha et une forme pégylée d'EPO (methoxy PEG Epoetin beta).

L'objectif principal d'un traitement par EPO est l'amélioration de la qualité de vie des patients cancéreux via une correction de l'anémie et la réduction de l'incidence des transfusions et des complications liées à celles-ci.

Les sociétés savantes ont bien codifié l'utilisation des EPO vue une inquiétude sur leur innocuité (augmentation de la mortalité, complications thrombo-emboliques, progression tumorale, accidents vasculaires).

Trois méta-analyses ont mis en évidence une augmentation significative du risque de décès chez des patients cancéreux traités par EPO alors que 2 autres n'ont pas trouvé de corrélation entre l'utilisation de l'EPO et la progression de la maladie ainsi que la mortalité.

La prescription d'EPO n'est actuellement justifiée qu'en cas d'anémie survenant chez des patients en cours de chimiothérapie myélotoxique. Néanmoins les sociétés savantes recommandent de ne pas prescrire l'EPO lorsque la chimiothérapie est indiquée en situation curative.

Avant de démarrer un traitement par l'EPO, il faut d'abord Corriger les causes d'anémie autre que la chimiothérapie, notamment une carence martiale.



SOINS DE SUPPORT

L'EPO doit être prescrite lorsque l'Hb descend sous le seuil de 10g/dl, et l'objectif est d'atteindre 12g/dl.

La dose recommandée d'EPO est de 450 UI/kg/semaine pour l'époétine et de 2,25µg/kg/semaine ou 500 µg/3 semaines pour la darbépoétine. Si l'hémoglobine augmente à moins d' 1 g/dl en 4 semaines, la dose devra être doublée. Si par contre l'Hb augmente de plus de 2g/dL sur une période de 4 semaines, la dose devra être réduite de 25 à 50%.

L'EPO doit être arrêtée définitivement en cas d'arrêt de la chimiothérapie, de non réponse après 8 semaines d'utilisation, ou temporairement lorsque le taux d'Hb dépasse 12g/dl.

Références :

Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:11S-26S

Tonelli M et al.: Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. CMAJ, 2009, 180:E62-E71

Bohlius J et al.: Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer : a metaanalysis of randomised trials. Lancet, 2009,373:1532-42

Rizzo J.D. et al. : American Society of Clinical Oncology/ American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. J Clin Oncol, 2010, 28:4996-5010



SOINS DE SUPPORT

TRAITEMENT DES MÉTASTASES OSSEUSES

L'apparition de métastases osseuses est fréquente au cours de l'évolution clinique de nombreux cancers. Ces métastases sont responsables d'événements osseux secondaires représentés par les fractures pathologiques, les compressions médullaires, l'hypercalcémie; et peuvent engager le pronostic vital. Elles nécessitent une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir la radiothérapie, la chirurgie, les différentes techniques de radiologie interventionnelle et les traitements systémiques notamment les inhibiteurs de résorption osseuse.

On compte 2 catégories des agents anti-résorptifs:

LES BIPHOSPHONATES :

Ils ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite du tissu osseux. Ils diminuent la résorption osseuse par inhibition de recrutement des ostéoclastes, inhibition de l'adhésion cellulaire des ostéoclastes à la matrice cellulaire, Ils induisent l'apoptose des ostéoclastes.

Ils ont montré leur efficacité dans plusieurs études cliniques, essentiellement dans le cancer du sein, le cancer de la prostate et le myélome multiple, avec une diminution du risque de survenue des événements osseux.

Il faut privilégier la voie intraveineuse ; Les biphosphonates de référence sont :

- L'acide zoledronique : 4mg /3 à 4 semaines
- Pamidronate : 90 mg / 3-4 semaines
- L'ibandronate : 50 mg/mois par voie orale est une alternative thérapeutique si l'abord veineux est difficile ou si le patient la préfère

Leurs effets secondaires sont représentés par une possible réaction aiguë de type pseudo-grippale après la première injection, une hypocalcémie/hypophosphorémie souvent asymptomatique, une néphrotoxicité ainsi qu'une toxicité osseuse à type d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le traitement nécessite une surveillance de la fonction rénale avant chaque cure de biphosphonate et adapter le traitement en fonction de la clairance de la créatinine, un contrôle de la calcémie tous les 3 mois et un suivi bucco-dentaire avant de débuter le traitement puis tous les 6 mois.



SOINS DE SUPPORT

LE DENOSUMAB :

Le ligand du récepteur activateur de NF- κ B (RANKL) est un médiateur clé de la formation et de l'activité des ostéoclastes. Les cellules tumorales augmentent la sécrétion de RANKL et diminuent celle d'ostéoprotégérine. L'anticorps monoclonal humain anti-RANK ligand (Denosumab) interrompt le cercle vicieux de l'ostéolyse.

Le Dénosumab a montré sa supériorité par rapport aux biphosphonates en termes de prévention d'événements osseux.

Il est administré par voie sous cutanée à la dose de 120 mg/4 semaines

Les effets secondaires du Dénosumab sont l'ostéonécrose de la mâchoire, et l'hypocalcémie qui nécessite une supplémentation calcique continue.

Les avantages pratiques du Dénosumab sont l'administration sous-cutanée, l'absence d'une éventuelle réaction pseudo-grippale à la première exposition par rapport à l'acide zoledronique et surtout l'absence d'adaptation de dose à la fonction rénale.

Recommandations :

- Maladie osseuse oligo-métastatique : proposer l'acide zoledronique chaque 3 mois ; en cas de rémission complète ou une bonne réponse partielle, discuter un arrêt du traitement après 24 mois, et reprendre en cas de progression.
- Métastases osseuses diffuses :initier un traitement par Dénosumab ou acide zoledronique chaque 3 à 4 semaines ; en cas de rémission complète ou une bonne réponse partielle, continuer l'acide zoledronique chaque 3 mois.
- Les doses préconisées sont :
Acide Zoledronique : 4mg IVL à adapter en fonction de la clairance de créatinine.
Dénosumab 120mg en SC



SOINS DE SUPPORT

Références :

1. *Françoise Debais, Agents ciblant le remodelage osseux : les bisphosphonates, Bulletin du Cancer, Volume 100, Issue 11, 2013, Pages 1199-1206*
2. *Saad F, Gleason DM, Murray R, A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68*
3. *Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med 1996;335:1785-91.*
4. *Jean-Jacques Body, L'inhibition du RANK Ligand dans le traitement médical des métastases osseuses, Bulletin du Cancer, Volume 100, Issue 11, 2013, Pages 1207-1213*
5. *Karim Fizazi, Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study, The Lancet, Volume 377, Issue 9768, 2011, Pages 813-822,*
6. *Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Coleman, R. et al. Annals of Oncology, Volume 31, Issue 12, 1650 - 1663*



SOINS DE SUPPORT

PRISE EN CHARGE DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS

Les nausées et vomissement constituent les principales toxicités digestives liés à la chimiothérapie. C'est une expérience très agaçante pour les malades. Le mauvais contrôle des NVCI a un impact majeur sur la qualité de vie peuvent être responsables de complications métaboliques graves. L'incidence et l'évolution des nausées et vomissements varient entre les patients et parfois chez un même patient en cours de traitement ; les patients jeunes vomissent plus que les patients plus âgés ; les femmes vomissent plus que les hommes ; l'alcool constitue un facteur protecteur individuel.

Les types de vomissement :

- Nausées et vomissements aigus : durant les 24 premières heures après l'administration de la chimiothérapie.
- Vomissements retardés : après la 24ème heure de l'injection de chimiothérapie.
- Vomissements anticipés: avant l'administration du traitement médicamenteux, déclenchés par l'anxiété, le souvenir d'un traitement antérieur marqué par d'importantes nausées et vomissements.

Selon la conférence de consensus de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) les drogues de chimiothérapie ont été classées en 4 grandes catégories en fonction de leur potentiel émétogène intrinsèque en l'absence d'une prophylaxie efficace : Très faiblement émétisant (risque < 10%), faiblement émétisant (risque entre 10 et 30%), moyennement émétisant (risque entre 30 et 90%) et hautement émétisant (risque > 90%).

Les moyens thérapeutiques :

- Sétrons : antagonistes des récepteurs 5HT₃ à la sérotonine : Granisetron (orale, injectable, patch) ; Ondansetron (orale, injectable) ; Palonosetron (injectable).
- Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (les antiNk 1) : Aprepitant (orale) ; Fosaprepitant (injectable), Rolapitant (injectable) ; NEPA (combinaison de netupitant et palonosetron) ; la combinaison Fosnetupitant 235 mg / Palonosetron 0.25 mg.
- Les corticoïdes : de préférence la dexaméthasone, mais on peut utiliser les autres formes des corticoïdes notamment le prédnisone/prédnisolone ; l'hydrocortisone ; méthylprednisolone (Pas de différences entre corticoïdes à posologies équivalentes).
- Antagoniste de la dopamine : Métopimazine (orale, suppositoire, injectable) ; Métoclopramide (orale, suppositoire, injectable).
- Psychotropes : Benzodiazépines (ex : alprazolam) ; Neuroleptiques (Olanzapine).



SOINS DE SUPPORT

LES RECOMMANDATIONS :

Chimiothérapie hautement émétisante :

- Vomissements aigus : une association de sétron ; un antiNK 1 ; corticoïdes et olanzapine en cas de nausées importantes.
- Vomissements retardés: corticoïdes (J2 à J4), si l'aprépitant a été donné à J1 il faut le continuer à J2 et J3 ; metoclopramide (J2-J4), olanzapine (J2 et J4) en cas de nausées importantes.

Chimiothérapie à base d'anthracyclines et cyclophosphamide :

- Vomissements aigus : une association de sétron ; un antiNK 1 ; corticoïdes et olanzapine en cas de nausées importantes ; si pas de possibilité d'utiliser un antiNK 1, le palonosétron est le sétron le plus préféré.
- Vomissements retardés : corticoïdes (J2 à J4), si l'aprépitant a été donné à J1 il faut le continuer à J2 et J3, olanzapine (J2 et J4) en cas de nausées importantes.

Chimiothérapie moyennement émétisante :

- Vomissements aigus : une association de sétron et de corticoïdes
- Vomissements retardés : si le patient reçoit une chimiothérapie moyennement émétisante avec un potentiel de vomissement retardé (ex : oxaliplatine ; anthracycline, cyclophosphamide), il faut continuer les corticoïdes à J2 et J3.

Chimiothérapie à base de carboplatine :

- Vomissements aigus : une association de sétron, un antiNK 1 et de corticoïdes.
- Vomissements retardés : si l'aprépitant a été donné à J1 il faut le continuer à J2 et J3 ; si un autre anti NK1 a été utilisé à J1 aucune prophylaxie supplémentaire n'est suggérée.

Chimiothérapie faiblement émétisante :

- Vomissements aigus : une monothérapie à base de sétron, ou de corticoïdes, ou un Antagoniste de la dopamine comme le Métopoclopramide.
- Vomissements retardés : aucune prophylaxie supplémentaire n'est suggérée.



SOINS DE SUPPORT

Références :

1. Blower PR. The role of specific 5-HT₃ receptor antagonism in the control of cytostatic drug-induced emesis. *Eur J Cancer*. 1990;26 Suppl 1:S8-11.
2. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Sep;17(9):1441-9.
3. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2290-300.
4. F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt, et coll. MASCC and ESMO Consensus Guidelines for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting: ESMO Clinical Practice Guidelines Updates in 2019



SOINS DE SUPPORT

TRAITEMENT DE LA DOULEUR

La douleur est un symptôme très fréquent chez le malade cancéreux. Une douleur persistante rebelle et chronique a des répercussions physiques, familiales et socio-professionnelles. 57% des patients cancéreux sont douloureux, parmi eux 69% ont des douleurs fortes; 30% n'ont pas de traitement de la douleur et 51% ont un traitement de la douleur inadapté.

Chez le patient cancéreux il n'y a pas une douleur mais des douleurs. On distingue :

- Une douleur nociceptive : chez $\frac{3}{4}$ des patients, liée à un excès de stimulation des nocicepteurs (envahissement tumoral, inflammation)
- Une douleur neuropathique : chez $\frac{1}{4}$ des malades, liée à une atteinte des fibres nerveuses par compression ou destruction tumorale ou une toxicité des traitements anticancéreux.
- Une douleur psychogène.

La première étape de la prise en charge de la douleur consiste à évaluer l'intensité de la douleur, afin de donner un traitement adapté et pouvoir évaluer par la suite son efficacité.

Deux méthodes d'évaluations utilisées chez le malade cancéreux :

- Méthodes d'auto-évaluation : c'est le malade qui s'évalue, technique à privilégier ; les plus utilisées sont : l'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle numérique (EN).
- Méthodes d'hétéro-évaluation : basée sur le comportement verbal et non verbal, essentiellement utilisées chez les enfants, sujet très âgé, non communicant ; réalisée par un observateur, mais elles sous évaluent toujours la douleur du patient.

Principe de prise en charge : interroger-évaluer-examiner-traiter-réévaluer.

Le traitement de la douleur cancéreuse repose sur un traitement symptomatique et un traitement étiologique.



SOINS DE SUPPORT

TRAITEMENT DE LA DOULEUR NOCICEPTIVE :

La douleur nociceptive d'origine cancéreuse se caractérise par une douleur de fond stable et persistante dans le temps, et des accès douloureux transitoires.

Principes de traitement :

- * Voie orale de préférence
- * Contrôle de la douleur sur le nycthémère
- * Horaires fixes sans attendre la plainte des patients
- * Respect des paliers de l'échelle de l'OMS
- * Douleur intense : envisager le palier 3 d'emblée
- * Réévaluation périodique pluriquotidienne
- * Prise en compte des accès douloureux.

Définition d'un traitement antalgique efficace :

- * Douleur de fond absente ou d'intensité faible
- * Un sommeil respecté
- * Moins de 4 accès douloureux par jour
- * Des traitements prévus pour les accès douloureux d'une efficacité supérieure à 50 %
- * Des activités habituelles, possibles ou peu limitées par la douleur
- * Des effets indésirables des traitements mineurs ou absents

Les antalgiques :

- **Palier I** : indiqué en cas de douleur légère à modérée (Acide acétylsalicylique ; paracétamol ; AINS).
- **Palier II** : Douleur modérée à sévère et / ou échec du niveau 1 (association paracétamol et codeine ; association paracétamol et tramadol ; tramadol)
- **Palier III** : Douleur sévère et/ou échec du niveau 2 (morphine orale à libération prolongée (LP) et immédiate (LI) ; hydromorphone ; oxycodone LP et LI ; Fentanyl (transmuqueux, comprimé sub-lingual, comprimé gingival, Film orodispersible, spray nasal) ; Morphine parentérale ; oxycodone parentéral; fentanyl transdermique).



SOINS DE SUPPORT

Titration per os par MLI

MLI :10 mg/4heures (5mg pour les personnes fragiles)
Si douleurs mal soulagées, interdoses de 5 à 10mg /heure
Ne pas dépasser 4 prises successives en 4 heures



Une fois la consommation de MLI stable, passer à la MLP en fractionnant la dose sur 2 prises espacées de 12 heures ; interdose possible de 10% de la dose journalière



Si plus de 3 ou 4 interdoses par jours, intégrer ces interdoses dans la dose totale
Quotidienne de morphine après 1 à 2 jours de traitement

Titration per os par MLP :

Environ 1mg/kg en 2 prises espacées de 12 heures + interdose de 5 à 10 mg de MLI
(10% de la dose journalière) toutes les heures ; Ne pas dépasser 4 prises successives
en 4 heures

Si plus de 3 ou 4 interdoses par jours, intégrer ces interdoses dans la dose totale
quotidienne de morphine après 1 à 2 jours de traitement



SOINS DE SUPPORT

Titration IV :

2mg/2 minutes jusqu'à l'obtention de soulagement



Relais par MLP

Dose de MLP des 24h=dose titrée IV x6 puis conversion en forme orale

Ratio IV/per os=1 :3

Sauf si dose totale titration IV >10 mg ratio IV/per OS=1 :2

Notion de la rotation des opioïdes :

Changement d'un opioïde par un autre. L'indication principale de la rotation des opioïdes est la survenue d'effets indésirables rebelles malgré un traitement symptomatique adéquat. L'autre indication de la rotation est le phénomène de résistance aux opioïdes, défini par absence d'efficacité de l'opioïde malgré une augmentation massive et rapide des doses de l'opioïde.

Gestion des effets secondaires des opioïdes :

Quel que soit l'opioïde, ils sont non spécifiques, et toujours rechercher une autre cause (hypercalcémie, HTIC, une méningite, un syndrome subocclusif).

- Constipation: Hygiène de vie, traitement préventif par des laxatifs osmotiques, traitement curatif par des laxatifs péristalgène et des lavements évacuateurs
- Nausées/ vomissements: anti-émétiques à action périphérique, ou centrale ; les sétrons sont inutiles et aggravent la constipation
- Somnolence : transitoire, parfois « dette de sommeil » ; si persiste, rechercher, surdosage, insuffisance rénale, anomalie métabolique discuter l'adaptation des doses.
- Syndrome confusionnel : transitoire. Rechercher systématiquement une étiologie, diminuer les doses d'opioïdes. S'il persiste, éventuellement HALDOL à 2mg / mL ; 2 gouttes, 3 fois par jour.
- Surdosage : rare, rechercher une cause spécifique, se manifeste par une somnolence, un myosis serré et une diminution de la fréquence respiratoire ; il nécessite hospitalisation pour surveillance, Naloxone: à éviter !

GUIDE DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES EN ONCOLOGIE

6^{ème} Edition / Avril 2024



SOINS DE SUPPORT

TRAITEMENT DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE :

Repose sur les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques

Co-antalgiques :

- Corticostéroïdes à visée décompressive et anti-inflammatoire (HTIC) compression médullaire ou nerveuse périphérique, douleurs viscérales (métastases hépatiques, carcinose péritonéale...)
- Antispasmodiques : douleur abdominale
- Myorelaxants: douleur musculaire
- Antidépresseurs : dépression ou anxiété associée à la douleur
- Biphosphonates : douleurs osseuses

Références :

Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*. 1995 Apr 22;310(6986):1034-7

Standards, Options and Recommendations: SOR organising committee: FNCLCC, Paris. *Br J Cancer*. 2003;89(Suppl 1):S117-S131

M. Binhas et coll. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 26 (2007) 502–515



SOINS DE SUPPORT

TRAITEMENT DE LA MUCITE

Les mucites, ou inflammation des muqueuses bucco-pharyngées et gastro-intestinales, font partie des effets indésirables les plus fréquents des traitements anticancéreux et peuvent nuire au bon déroulement du traitement et altérer la qualité de vie des malades.

Les mucites chimio-induites se présentent en général comme les mucites radio-induites sous la forme d'une inflammation douloureuse de la cavité buccale avec un érythème, puis d'ulcérations irrégulières et de grande taille pouvant s'étendre et se surinfecter.

Les mucites sous thérapies ciblées sont différentes. Celles liées aux inhibiteurs de mTOR correspondent quasi exclusivement à des ulcérations de type aphtoïdes, arrondies, de petites tailles (le plus souvent <1cm), on parle dans ce cas de stomatite.

La prise en charge des mucites bucco-pharyngées repose essentiellement sur la prévention afin d'éviter ou retarder l'apparition de mucites avec des mesures d'hygiène relativement simples et l'application de soins localisés. L'hygiène bucco-dentaire est nécessaire :

- Utiliser une brosse à dents souple après chaque repas, qui sera rincée après chaque usage.
- Usage de bâtonnets, glycérinés ou non, si le brossage des dents est impossible
- Entretien des prothèses dentaires
- Éviter les traumatismes : pas d'utilisation de brosse à dent électrique, ni de cure dents.
- Utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additifs.
- Hydrater les lèvres (application de lubrifiant gras tel que lanoline, vaseline ou beurre de cacao).
- Sucrer des glaçons (après 5FU +++), de la glace pilée, des glaces à l'eau et des sorbets, des bonbons à la menthe.
- Prendre en charge la sécheresse buccale : augmenter l'hydratation (au moins 2 litres par jour) et l'utilisation de chewing-gums ou bonbons sans sucre, de substituts salivaires et de sialagogues peut être conseillée.
- Bain de bouche systématique au bicarbonate de sodium 1,4%, 4 à 6 fois par jour.
En cas de traitement par everolimus : bains de bouche à base de 0,5 mg / 5ml de dexaméthasone pendant les 8 premières semaines de traitement



SOINS DE SUPPORT

Le traitement curatif :

- Il est important de pouvoir dépister une mucite dès que possible pour la prendre en charge et éviter une progression vers des hauts grades
- Il repose sur l'hygiène buccodentaire, l'utilisation locale de corticoïdes, d'anesthésiques, d'antalgiques et d'anti-ulcéreux. Ce traitement doit également être adapté en fonction de la sévérité de la mucite :

Grade 1 : Asymptomatique ou symptômes légers : Alimentation normale,
Douleur, érythème
Antalgiques de pallier I et II
Bains de bouche au sucralfate (ULCAR®), bains de bouche froids, glace.

Grade 2 : Douleur modérée ; érythème, ulcères, alimentation solide possible;
adaptation du régime alimentaire indiquée
Antalgiques de pallier II,
Bains de bouche au sucralfate, bains de bouche : bicarbonate à 1,4% +
40 mg de méthylprédnisolone (SOLUMEDROL®) + 1/2 flacon de lidocaïne
(XYLOCAINE® 1%),
Badigeonnage avec des compresses de lidocaïne visqueuse 2%
(2 heures avant de manger ou boire).

Grade 3 : Douleur sévère ; ulcères, alimentation liquide seule possible
Antalgiques de pallier III,
Bains de bouche : bicarbonate à 1,4% + 120 mg méthylprédnisolone + 1/2
flacon de lidocaïne ou 2 ampoules de procaine ; ou aspégic 1000 mg
en bain de bouche 3 fois par jour.

Grade 4 : Pronostic vital engagé ; Alimentation per os impossible ; intervention
en urgence indiquée
Bains de bouche locaux ci-dessus, traitement des complications associées,
nutrition artificielle.
Une corticothérapie générale peut être proposée en cas d'inflammation
importante responsable de dysphagie.



SOINS DE SUPPORT

La surinfection peut être prise en charge par: des traitements antifongiques à action locale (Miconazole 7 jours en absence d'atteinte systémique) ou systémique (Fluconazole si douleurs rétrosternales évoquant une atteinte oesophagienne ou signes de candidose systémique), des traitements antiviraux, ou une antibiothérapie selon le cas (antibiotique adapté à l'antibiogramme).

Références :

(1) D. E. Peterson, C. B. Boers-Doets, R. J. Bensadoun And J. Herrstedt. Management Of Oral And Gastrointestinal Mucosal Injury: Esmo Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2015) 26 (Suppl 5): V139-V151.

(2) Mucites Et Candidoses. Référentiels De L'association Francophone Des Soins Oncologiques De Support Afsos 2015. [Www.afsos.org](http://www.afsos.org)



SOINS DE SUPPORT

TOXICITÉ CUTANÉE

Syndrome main pied

Correspond à l'atteinte inflammatoire bilatérale des paumes des mains et/ou des plantes des pieds survenant avec certaines chimiothérapies, notamment la capécitabine et doxorubicine pégylée (50 % des cas) et thérapies ciblées (Sorafénib, Sunitinib..).

L'atteinte typique correspond à un érythème inflammatoire diffus palmo-plantaire, douloureux et bilatéral. Des complications secondaires peuvent survenir, notamment des fissures ou des érosions post-bulleuses. Contrairement à l'atteinte chimio-induite, le sd main pied secondaire à la thérapie ciblée est hyperkératosique et évolue par phases.

Classification

Grade I : érythème discret, gonflement ou desquamation n'interférant pas avec la vie quotidienne.

Grade II : érythème avec petites ampoules et/ou crevasses, douleur, gonflement, gênant mais n'empêchant pas les activités de la vie quotidienne.

Grade III : ampoules et ulcérations interférant avec la marche et les activités quotidiennes, xérose importante et douleur vive.

Grade IV : processus diffus ou local entraînant des complications infectieuses ou un alitement ou une hospitalisation.

Le traitement repose sur des traitements antalgiques et anti-inflammatoires topiques ou systémiques.

- Crèmes émollientes :
- Crèmes cicatrisantes
- Dermocorticoïdes : fort, ou très fort : 1 à 2 applications / j sur l'érythème.
- Mesures associées (bains tièdes +++)
- Mesures particulières :

• **Syndrome main pied sous thérapie ciblée :**

- Kératolytiques (sur hyperkératose si installée) :



SOINS DE SUPPORT

A base d'acide salicylique : si formes modérées ou Vaseline Salicylée 30% si formes sévères
A base d'urée concentrée (formes sévères), utilisation possible sous occlusion (sous film alimentaire plastifié pour les pieds) la nuit pendant 3 jours

- Patch de lidocaine 5%
- Solutions antiseptiques si fissures

• **Syndrome main pied sous chimiothérapie :**

- Anti-COX-2 de type célécoxib x2 /j si traitement par capécitabine
- infusion. Réduction progressive à 4mg x2 par j (1j) puis 4mg/j (1j)) si traitement par Doxorubicine Liposomale Pégylée

En cas de toxicité de grade 2 intolérable ou de grade 3-4 il est recommandé de réévaluer après 2 semaines ; si les signes s'aggravent ou ne s'améliorent pas, une réduction de dose ou un arrêt selon le protocole peut être nécessaire

L'éducation du patient est fondamentale pour la prévention du sd main-pied (mesures de refroidissement, éviter les traumatismes répétés, porter des chaussures adaptée, maintien d'une hydratation cutanée suffisante par une application bi quotidienne d'une crème à base d'urée, Celecoxib 200mg x2 par si traitement par capécitabine...).

Folliculite :

Il s'agit d'une toxicité fréquente et très caractéristique des thérapies ciblées inhibant les récepteurs HER, et plus spécifiquement le récepteur EGFR. L'incidence globale varie entre 25 et 85 % en fonction des molécules, mais elle est un peu plus élevée avec les anticorps monoclonaux (cétuximab, panitumumab). Les lésions apparaissent assez précocement, classiquement au cours du premier mois.



SOINS DE SUPPORT

Classification :

Grade I : Papules et/ou pustules couvrant moins de 10% de la surface cutanée.

Grade II : Papules et/ou pustules couvrant de 10% à 30% de la surface cutanée, avec ou sans symptômes, limitant les activités quotidiennes instrumentales.

Grade III : Papules et/ou pustules couvrant plus de 30% de la surface cutanée, avec ou sans symptômes, limitant les activités quotidiennes indispensables, avec surinfection locale.

Grade IV : Papules et/ou pustules sans notion de surface, avec surinfection étendue, menaçant le pronostic vital.

Traitement

Grade 1-2 :

Doxycycline 100 mg x2/j ou Minocycline 50mg x2/j x 6 semaines
Dermocorticoïdes d'activité forte

Grade 3-4 :

Doxycycline 100 mg x2/j ou Minocycline 50mg x2/j x 6 semaines
Dermocorticoïdes d'activité forte
Prednisone oral 0.5-1 mg/kg x7j
+/- isotretinoin (20-30 mg/j)

En cas de toxicité de grade 2 intolérable ou de grade 3-4 il est recommandé de réévaluer après 2 semaines ; si les signes s'aggravent ou ne s'améliorent pas, une réduction de dose ou un arrêt selon le protocole peut être nécessaire

Prévention

- Toilette avec pain surgras sans savon type
- Photo protection
- Bonne hydratation cutanée (glycerol vaseline paraffine 2 fois par jour)
- Ne pas utiliser de topiques comédogènes



SOINS DE SUPPORT

Toxicité unguéale

Inflammation de la peau du pourtour de l'ongle (paronychies ou périonyxis) pouvant survenir après un mois de traitement, chez 10 à 25 % des patients. Elles sont douloureuses pouvant empêcher les activités manuelles de la vie quotidienne et parfois le port de chaussures.

Le traitement repose sur des bains de pied antiseptique (à la Betadine), un dermocorticoïde d'activité très forte avec ou sans occlusion et si surinfection : antibiotique local ou per os. Dans les formes pyogéniques, une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire, visant notamment à corriger la courbure de la tablette

La prévention repose sur l'éviction de microtraumatismes :

- Pas de manucures excessives
- Port de chaussures larges confortables
- Pédicure avant traitement



SOINS DE SUPPORT

LES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES CHIMIO-INDUITES

Les neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI) sont caractérisées par des symptômes neurologiques très invalidants, et elles ont un impact considérable sur les traitements anticancéreux conduisant à la réduction ou à l'arrêt de la chimiothérapie. C'est le 2ème facteur limitant la thérapeutique après la toxicité hématologique surtout après sels de platine, taxanes, alcaloïdes de pervenche. Ces symptômes peuvent continuer à se développer et à progresser pendant plusieurs mois après la chimiothérapie, et peuvent persister pendant des périodes allant de plusieurs mois à quelques années après la fin du traitement.

Les symptômes cliniques classiques des CIPN impliquent le système nerveux périphérique et conduisent à une neuropathie périphérique avec une distribution typique en « gants et chaussettes » caractérisée essentiellement par des altérations sensitives telles que des paresthésies, des dysesthésies, un engourdissement et des douleurs neuropathiques, voire même des déficits fonctionnels et moteurs dans les cas plus grave.

Les NPCI posent le problème de leur détection précoce d'où l'intérêt majeur du questionnaire DN4 pour la caractérisation de l'origine neurologique de la douleur et le questionnaire TNS pour l'évaluation quantitative de l'atteinte.

La prise en charge de la NPCI est très complexe. Malheureusement, il n'existe aucun traitement préventif ou curatif réputé efficace. De nombreuses études ont évalué l'efficacité de plusieurs agents, pharmacologiques ou non, dans le traitement préventif ou curatif des NPCI.

La duloxétine, antidépresseur inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, représente la meilleure option qui s'offre actuellement aux cliniciens.

- **Duloxétine 30 mg/j une semaine puis 60mg/j**

Il semble également raisonnable de proposer, en cas d'intolérance ou d'incompatibilité médicamenteuse à la duloxétine :

* Un autre antidépresseur tel que la Venlafaxine (50mg/j puis 37,5mg x2/j)

* ou un anticonvulsivant tel que la gabapentine (dose cible 2700 mg/j) ou la prégabaline (dose cible 300mg/j).



SOINS DE SUPPORT

Le menthol, en usage topique 2x/j pendant 6 semaines pourrait être proposé également (amélioration du score de la douleur chez des patients atteints de NPCI)

En termes de prévention des NPCI, aucune molécule testée n'a réellement démontré son efficacité dans cette indication.

Références :

B. Jordan, A. Margulies, F. Cardoso, G. Cavaletti, H. S. Haugnes, P. Jahn et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO/ EONS/ EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1306-1319.

Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 20 juin 2014;32(18):1941

A.A. Argyriou et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update Crit Rev Oncol Hematol(2012)



الجمعية المغربية للبحث والتكوين في طب الأورام السرطانية

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

Dépôt légal :

ISSN : 2028-005X