

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 2, Jour 1, 04 Juin 2021

ASCO

En Temps Réel

2021



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

RAPPORTEURS



Dr. Narjiss BERRADA



Dr. Youssef BENSOUDA



Pr. Mouna BOURHAFOUR



Pr. FZ EL MRABET



Pr. Rhizane BELBARAKA



Dr. Fatima Az-zahra Zakkouri



Dr Nora Naqos



Dr Mounia Amzerin



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

Best of ASCO 2021

Synthèse du 05 Juin 2021

Directeur de publication

Pr. Hassaan ERRIHANI

Comité de Coordination

Pr. Hind MRABTI

Dr. Narjiss BERRADA

Comité Scientifique

Pr. Hassan ERRIHANI

Pr. Mohamed ICHOU

Comité de Rédaction

CANCERS DIGESTIFS

Pr. Hind MRABTI

Pr. Saber BOUTAYEB

Dr. Mouna KAIRAOUANI

Pr. Zined BENBRAHIM

Pr. Zohor FADOUKHAIR

CANCERS GENITO-URINAIRES

Dr. Halima ABAHSSAIN

Pr. Karima OUALLA

Pr. Mohamed FETOHI

Dr. Ghizlane RAISS

Pr. Tarik MAHFOUD

Dr. Sarah NACIRI

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Dr. Saoussane KHARMOUM

Pr. Mohamed FADLI

Pr. Rachid TANZ

Dr. Mustapha EL KABOUS

CANCERS DU SEIN

Dr. Narjiss BERRADA

Dr. Youssef BENSOUDA

Pr. Mouna BOURHAFOUR

Pr. Fatimazahra EL MRABET

Pr. Rhizlane BELBARAKA

Dr. Fatima Az-zahra ZAKKOURI

CANCERS PULMONAIRES

Pr. Ibrahim EL GHISSASSI

Pr. Yassir SBITTI

Dr. Lamya BOULAAMANE

Pr. Said AFKIR

Dr. Hind EL YACOUBI

Dr. Hamza ETTAHR

Editorial



Pr. Hassan Errihani

Chères consoeurs, chers confrères et amis

L'ASCO, l'une des plus prestigieuses et grandes manifestations en oncologie avait l'habitude de grouper plus de 45000 professionnels de santé spécialisés en oncologie s'est vu encore une fois à cause de la pandémie du COVID-19 et pour la deuxième année consécutive d'opter pour un événement en mode virtuel.

Notre engagement au sein de l'AMFROM est de favoriser le partage des connaissances et de promouvoir les soins équitables de qualité contre le cancer.

L'AMFROM saisit donc cette occasion pour accompagner ce grand congrès et le suivre pour vous en temps réel et de vous faire part des dernières actualités à travers des publications électroniques quotidiennes de notre journal le « Bulletin Marocain de l'Oncologie » (BMO) sous le thème « ASCO 2021 en temps réel ». Ces résumés synthétiques seront disponibles sur le site de l'AMFROM et seront diffusés par email à partir du 06 juin 2021.

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

Un webinar sélectionnant le best of ASCO 2021 suivra le 10 juin 2021 et sera animé par les oncologues ayant réalisé les synthèses quotidiennes.

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

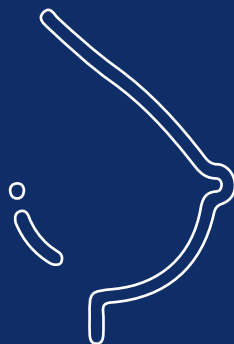
Pr Errihani Hassan
Président de l'AMFROM

Rendez-vous du
06 juin au 08 juin
pour une synthèse
journalière des
principales
communications
de l'ASCO 2021 en
temps réel.

CANCERS

DU SEIN

Cette deuxième journée était marquée par la présentation de l'update de 2 grandes études : MONALEESA-3 et PALOMA-3 ; elles démontrent clairement que l'ajout des inhibiteurs de CDK4/6 à l'hormonothérapie permet un bénéfice significatif en survie globale, ce qui les maintient toujours comme traitement standard en première et deuxième ligne.



Cancer du sein



1. Cancers du sein RH+/her2-

MONALEESA-3 : Nouvelles données en survie

L'essai de phase III MONALEESA-3 a précédemment démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG) avec l'association Ribociclib et Fulvestrant, un inhibiteur de la kinase 4/6 cycline-dépendante (CDK4/6), versus placebo plus Fulvestrant, en première ligne (1L) ou en deuxième ligne (2L) chez les patientes ménopausées avec RH+/HER2négatif (médiane, non atteinte vs 40.0 mois ; hazard ratio [HR], 0.72 ; IC 95 % : 0.57-0.92, P = 0.00455).

Récemment, l'analyse de la SG après un suivi médian supplémentaire de 16.9 mois a été effectuée, avec en plus l'évaluation de critères post-progression supplémentaires tels que la survie sans progression 2 (PFS2), le délai avant chimiothérapie (CT) et la survie sans CT. À la date limite du 30 octobre 2020, le suivi médian était de 56.3 mois. L'association RIB + FUL a continué à démontrer un bénéfice en SG (médiane, 53.7 vs 41.5 mois ; RR : 0.73 ; IC à 95 % : 0.59-0.90), quelque soit la ligne thérapeutique : 1L (médiane, non atteinte vs 51.8 mois ; RR : 0.64 ; IC à 95 % : 0.46-0.88) et 2L (médiane : 39.7 mois contre 33.7 mois ; RR : 0.78 ; 95 % IC, 0.59-1.04).

L'analyse de sous-groupes a également montré un bénéfice en SG dans la population en intention de traiter (ITT) pour la plupart des sous-groupes (avec ou sans métastases viscérales, hormonosensible ou hormonorésistant...). La PFS2, le délai avant CT et la survie sans CT dans la population en ITT étaient en faveur du bras RIB + FUL. Parmi les patientes qui ont interrompu le traitement, 81.9 % et 86.4 % ont reçu un autre traitement, tandis que 14.0 % et 30.0 % ont reçu un anti-CDK4/6 comme ligne suivante dans les bras RIB vs PBO, respectivement;

PALOMA-3 : Nouvelles données en survie

Dans cette étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, en 2ème ligne l'association Palbociclib + Fulvestrant avait significativement prolongé la survie sans progression (SSP) par rapport au placebo (PBO) + FUL (P< 0.0001) . L'analyse de la SG après un suivi médian de 44.8 mois, avait montré une amélioration non significative de la SG (SG médiane, 34.9 vs 28.0 mois ; hazard ratio, 0,814 [95 % IC, 0.644-1.029]; P = 0.09 avec un seuil requis non atteint)).

Cancer du sein



A l'ASCO 2021, les résultats de l'analyse de la SG qui est le principal critère d'évaluation secondaire, ont été présentés, après un suivi médian plus long de 73.3 mois : une amélioration de la SG, cette fois significative, continue d'être observée avec un HR de 0.806 (IC à 95 % : 0.654-0.994 ; P= 0.0221). La SG à 5 ans était de 23.3 % (IC à 95 % : 18.7-28.2) avec PAL+FUL et de 16.8 % (IC à 95 % , 11.2-23.3) avec PBO+FUL. Ce gain a été observé dans la plupart des sous-groupes, à l'exception des patientes hormonorésistantes ou étant exposées à une chimiothérapie antérieure.

L'analyse de l'ADN tumoral circulant a été effectuée à la recherche de mutations (ESR1, PIK3AKT, TP53) afin d'analyser leur impact sur la SG ; bénéfice observé indépendamment de la présence ou non de ces mutations, qui à leur tour ont une valeur pronostique péjorative lorsqu'elles sont présentes.

Dalpiciclib : un nouveau anti CDK4/6 qui fait concurrence aux autres !

Dalpiciclib, un nouvel inhibiteur de CDK4/6, en monothérapie, a démontré sa tolérance et son activité antitumorale préliminaire dans le cancer du sein avancé HR+/HER2 prétraité.

Dans cette étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, il a été évalué en association avec le Fulvestrant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2 localement avancé ou métastatique qui avaient rechuté ou progressé sous traitement endocrinien antérieur ; 60% avaient des M+ viscérales et 45% étaient en périménopause. Elles ont été randomisées 2 : 1 pour recevoir du Dalpiciclib (dalp ; 150 mg po qd, j1-21, q4w) (n = 241) ou un placebo (PBO) avec du Fulvestrant. Le critère d'évaluation principal était la SSP.

Après un suivi médian de 10.5 mois, le Dalp-Fulv a significativement amélioré la SSP (médiane, 15.7 [IC 95 % 11.1-NR] vs 7.2 [IC 95 % 5.6-9.2] mois ; HR , 0.42 [IC à 95 % 0.31-0.58] ; P < 0.0001). Le bénéfice s'est étendu au-delà de la PFS avec une amélioration du délai jusqu'à la première chimiothérapie ultérieure (HR : 0.47 [IC à 95 % 0.32-0.69] ; P < 0.0001). Les données de SG ne sont pas matures. Les EI de grade 3 ou 4 les plus courants (incidence de 3 %) avec le Dalp-Fulv étaient la neutropénie (84.2 % vs 0 %) ; l'arrêt du traitement en raison d'un EI a été signalé pour 2.5 % des patients avec le Dalp-Fulv contre 3.3 % avec le PBO-Fulv.

C'est donc une nouvelle option thérapeutique chez les patientes ayant un ABC HR+/HER2 ayant rechuté ou progressé sous hormonothérapie.



Anti BCL 2 après progression sous anti CDK4/6 : UN ESPOIR DILUÉ !

Venetoclax a été testé en association avec le Fulvestrant dans un essai de phase II VERONICA après progression sous hormonothérapie +/-anti CDK4/6, et qui malheureusement n'a pas fait preuve d'efficacité durant l'analyse préliminaire des résultats ; une analyse plus approfondie de biomarqueurs est en cours.

La protéine anti-apoptotique BCL2 est une nouvelle cible thérapeutiquesurexprimée dans 85 % des cancers du sein primitifs ER-positifs. Le Venetoclax (VEN) (molécule orale) est un puissant inhibiteur sélectif de BCL2 et qui a montré une activité clinique prometteuse chez les patientes ER-positif et BCL2-positif et qui ont déjà reçu une hormonothérapie antérieure.

L'essai VERONICA est une étude de phase II comparant VEN + FUL vs FUL. Les patientes incluses étaient atteintes d'un Kc du sein LA ER-positif et HER2-négatif et qui avaient reçu au moins 2 lignes d'hormonothérapie +/- anti CDK4/6, ou préexposées à une chimiothérapie antérieure. Les patientes ont été stratifiées selon les lignes de traitement antérieures (1 contre 2) et le statut BCL2 (élevé contre faible).

Le critère d'évaluation principal était le taux du bénéfice clinique (CBR ; réponse complète, réponse partielle et maladie stable au-delà de 24 semaines). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP) et la SG

Lors de cette analyse primaire, le CBR était similaire dans les 2 bras (VEN + FUL : 11.8 % ; FUL : 13.7 %). La SSP médiane était de 2.69 mois (IC à 95 % 1.94-3.71) dans le bras VEN + FUL vs 1.94 mois (1.84-3.55) dans le bras FUL (HR : 0.94 [IC à 95 % 0.61-1.45]). Le CBR et la PFS étaient similaires dans les sous-groupes BCL2-haut et bas par rapport à la population ITT. Plus d'événements indésirables (EI) de grade 3 à 4 ont été observés dans le bras VEN + FUL vs FUL (n = 13/50 [26 %] vs 6/51 [11.8 %]). Les données de SG n'étaient pas matures, la SG médiane était de 16.99 mois dans le bras VEN + FUL vs non atteinte dans le bras FUL (HR : 2.06 [1.04-4.09]). L'analyse préliminaire des biomarqueurs suggère un bénéfice en PFS dans le sous groupe avec PI3KCA wildtype.

Moins de neuropathie avec le Cabazitaxel et sans différence en survie versus le paclitaxel hebdomadaire en première ligne !

Le Paclitaxel est couramment utilisé comme chimiothérapie de première intention dans le cancer du sein métastatique HER2 négatif. Cependant, même avec des taux de réponse objective allant de 21.5 à 53.7 %, il existe un risque important de neuropathie périphérique.



Cet essai de phase 2 randomisé (1:1) en ouvert a comparé 6 cycles de Cabazitaxel (25 mg/m²) toutes les 3 semaines sous couverture de facteurs de croissance (G-CSF) au Paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m²) pendant 18 semaines en première ligne thérapeutique. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective (ORR ; RECIST 1.1), le temps de réponse (TTR), la survie globale (OS), la sécurité, la tolérance et la qualité de vie (QoL).

La durée médiane de traitement était de 15 semaines pour les deux bras, mais davantage de patients sous Paclitaxel ont eu un retard de traitement (61 % contre 39 %) ou une réduction de dose (37 % contre 24 %).

La SSP médiane était de 6.7 contre 5.8 mois (HR 0.84 ; IC à 95 % 0.60-1.18, P = 0.3). Il n'y avait aucune différence dans la SG, la médiane était de 19.3 contre 20.0 mois (HR 0.94 ; IC à 95 % 0.63-1.40, P = 0.7), l'ORR (42 % contre 37 %) ou le TTR (HR 1.09 ; IC à 95 % 0.68 à 1.74, P = 0.7). Des événements indésirables de grade 3 sont survenus chez 42 % des patients sous Cabazitaxel et 48 % sous Paclitaxel. La diarrhée, la neutropénie fébrile et les nausées étaient les événements de grade 3 les plus fréquents dans le bras Cabazitaxel avec des taux de 11 %, 11 % et 10 % respectivement par rapport à 1 %, 1 % et 0 % dans le bras Paclitaxel. Dans le bras Paclitaxel, les événements de grade supérieur à 3 étaient une infection pulmonaire et une neuropathie périphérique, respectivement 6 % et 5 % contre 2,5 % et 0 % dans le bras Cabazitaxel. Une neuropathie périphérique de tout grade a été rapportée par 55 % des patientes traitées par Paclitaxel contre 17 % sous Cabazitaxel. Une alopecie est survenue chez 41 % des patients sous Paclitaxel contre 27 % sous Cabazitaxel. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été plus fréquents avec le Paclitaxel (22 %) qu'avec le Cabazitaxel (14 %).

Au cours du traitement, EQ5D single index utility score (+0.05 ; IC à 95 % 0.004-0.09, P = 0.03) et le score de l'échelle visuelle analogique (+7.7 ; IC à 95 % 3.1-12.3, P = 0.001) ont été plus élevés dans le bras Cabazitaxel par rapport au Paclitaxel, suggérant une meilleure qualité de vie sous Cabazitaxel.

Conclusions : le cabazitaxel en tant que chimiothérapie de première ligne dans le MBC HER2 négatif n'améliore pas significativement la SSP par rapport au Paclitaxel hebdomadaire, bien qu'il présente un risque plus faible de neuropathie périphérique avec de meilleurs résultats de QoL rapportés par les patients.

2. Les cancers Her2+

Cette année, dans la session orale des Abstracts du cancer du sein avancé, une seule étude s'intéressant au cancer du sein Her2+ a été présentée. Au moment où le Pertuzumab intégrait le traitement standard en première ligne métastatique, avec le Trastuzumab et le Docétaxel, Les chinois se posaient la question sur l'efficacité du



Trastuzumab seul avec l'homonothérapie en première ligne pour les tumeurs RH+ Her2+. Ils sont désigné l'étude de phase III randomisée SYSUCC-002, lancé en Septembre 2013, où ils ont testé la non-infériorité du Trastuzumab + hormonothérapie au traitement standard Trastuzumab-chimiothérapie en survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient la SG, la RO et la tolérance.

Sur une période de 6 ans, 392 patientes avec cancer du sein triple positif avancé, ont été randomisées en 1:1 entre le bras standard Trastuzumab-chimiothérapie (Taxanes, Vinorelbine, Capécitabine) et le bras expérimental Trastuzumab-homonothérapie (Antioestrogènes, Antiaromatases). Les RH+ étaient définis par des RE et / ou RP ≥10%. 27% des patientes étaient métastatiques d'emblée, 50% n'avaient jamais reçu de Trastuzumab. 58% dans le bras expérimental et 60% dans le bras standard avaient des métastases viscérales. Environ 29% avaient au moins deux métastases.

La non-infériorité a été démontrée avec un HR 0.88 [95% CI 0.71-1.09] se traduisant par une SSP en Intention-de-Traiter à 19.2 mois [95% CI 16.7-21.7] dans le bras hormonothérapie versus 14.8 mois [95% CI 12.8-16.8] dans le bras chimiothérapie. Le bras avec hormonothérapie était non-inférieur au bras avec chimiothérapie dans tous les sous-groupes sauf pour les patientes qui ont rechuté dans les 24 mois suivant le premier diagnostic, chez qui la chimiothérapie faisait nettement mieux HR 1.39 [95% CI 0.97-1.98] p :0.016.

Comme attendu, les toxicités étaient bien plus fréquentes dans le bras avec chimiothérapie notamment la leucopénie, les nausées, la fatigue, les nausées-vomissements, les céphalées et l'alopecie. Il n'y a pas eu de décès toxiques dans l'essai clinique.

Cet essai sera sûrement un practice-changing dans les pays où le double blocage et le TDM-1 ne sont pas facilement accessibles, pour les patientes avec un cancer du sein triple positif, métastatique de novo ou rechutant après 2 ans du premier diagnostic.

REFERENCE :

1-Zhongyu Yuan et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 1003).

3. les cancers triple négatifs

Impassion 130 : microenvironnement tumoral et efficacité de l'atézolizumab en association au nab-paclitaxel dans les cancers du sein triple-négatifs métastatiques en première ligne.

Impassion 130 a été la première étude de phase III randomisée à montrer un bénéfice clinique de l'immunothérapie en association à la chimiothérapie chez les patientes triple négatives métastatiques PDL1+. On sait déjà que les sous-types moléculaires et l'infiltrat CD8 sont pronostiques en situation localisée des cancers du sein triple



négatifs, mais on ne connaît pas l'impact de ces caractéristiques en situation métastatique.

Cette analyse exploratoire d'Impassion 130 s'est donc intéressée à l'étude des composants du microenvironnement tumoral et à leur impact sur l'efficacité de l'atezolizumab dans cette population.

Le statut PD-L1 des tumeurs a été évalué en immunohistochimie à l'aide du clone anticorps SP142 (Ventana) et le phénotype tumoral (inflammatoire/immuno-exclu/désert immun) était défini par la densité en lymphocytes T CD8+ et leur localisation au sein de la tumeur (stroma/intra tumoral). Le sous type moléculaire transcriptomique de la tumeur (en 4 groupes selon Burstein et al Clin Cancer Res 2015), ainsi que les voies de signalisation activées dans les tumeurs (MSigDB hallmark) ont été définies grâce une analyse du séquençage des ARN messagers tumoraux (RNAseq)

La survie sans progression était améliorée dans le bras atézolizumab pour les tumeurs PDL1 IC+ inflammatoires ou immunoexclues avec un bénéfice en survie globale seulement pour les premières, avec le même constat pour les tumeurs PDL1 IC+ BLIA (basal-like avec immunité activée)

En revanche, le phénotype LAR (expression des récepteurs aux androgènes) présente plutôt une résistance à la chimiothérapie. Ces données méritent d'être étudiées et validées afin de pouvoir traiter mieux ces patientes, en fonction de leur biologie et en essayant d'adapter les thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic des sous-types agressifs.

Association du famitinib au camrelizumab plus nab-paclitaxel comme traitement de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif avancé (FUTURE-C-PLUS) : Une étude prospective, mono bras, de phase 2.

Li Chen, Shao Zhimin et al.

ABSTRACT1007

Le camrelizumab (anticorps anti-PD-1) et le nab-paclitaxel (nab-P) ont démontré une activité antitumorale prometteuse chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif (TNBC) métastatique de sous-type immunomodulateur (IM), avec un ORR de 52,6% observé chez les patientes lourdement prétraitées dans le précédent essai umbrella (FUTURE). Comme les agents antiangiogéniques sont connus pour améliorer la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, on a évalué l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle association de trois médicaments : le famitinib (inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGFR-2, le PDGFR et le c-kit), le camrelizumab et le nab-paclitaxel chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif avancé de type IM.

Méthodes :

Dans cette étude prospective, à un seul bras, de phase 2, les patients éligibles étaient



âgés de 18 à 70 ans et présentaient un TNBC de sous-type IM non résécable, localement avancé ou métastatique, n'ayant jamais reçu de traitement. Le sous-type IM était défini comme CD8+ par immunohistochimie. Les patients éligibles ont reçu du camrelizumab (200 mg iv, j1, 15, t4w) avec du nab-P (100 mg/m2 iv, j1, 8, 15, t4w) et du famitinib (20 mg po qd, j1-28, t4w). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression, le refus du patient ou la survenue de toxicité inacceptable, le nab-P devait être administré pendant un minimum de 6 cycles. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective selon la norme RECIST v1.1. On a exploré les biomarqueurs prédictifs en utilisant le séquençage ciblé avec un panel de 484 gènes.

Des réponses objectives confirmées ont été obtenues chez 39 (81,3 %) des 48 patients dans la population en intention de traiter et chez 39 (84,8 %) des 46 patients dans la population per-protocole. Le délai médian de réponse était de 1,8 mois. Avec un suivi médian de 9,0 mois, les données sur la survie sans progression (SSP) et la durée de la réponse n'étaient pas matures. Le taux de SSP à 9 mois était de 60,2%. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient les suivants : neutropénie (33,3 %), anémie (10,4 %), neutropénie fébrile (10,4 %), thrombocytopénie (8,3 %), hypertension (4,2 %), hypothyroïdie (4,2 %), protéinurie (2,1 %), septicémie (2,1 %) et myocardite d'origine immunitaire (2,1 %). L'analyse des biomarqueurs a montré que les mutations somatiques de GSK3A pourraient avoir le potentiel de prédire la réponse à l'immunothérapie.

Conclusions :

L'ajout du famitinib au camrelizumab et au nab-paclitaxel a montré une activité antitumorale prometteuse en tant que traitement de première ligne avec un profil de toxicité gérable pour les patients atteints de TNBC avancé de sous-type IM. Les résultats de l'essai contrôlé randomisé en cours FUTURE-SUPER (NCT 04395989) sont attendus avec impatience.

BMO

Bulletin Marocain de l'Oncologie

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

Supplément 2, Jour 2, 05 Juin 2021



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