

## En Temps Réel SPECIAL ASCO 2020



CANCERS GENITO-URINAIRES



CANCERS PULMONAIRES



CANCERS DIGESTIFS



CANCERS DU SEIN



CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

# Best of ASCO 2020

Synthèse du 30 Mai 2020

## Directeur de publication

Pr. Hassaan ERRIHANI

## Comité de Coordination

Pr. Hind MRABTI  
Dr. Narjiss BERRADA

## Comité Scientifique

Pr. Hassan ERRIHANI  
Pr. Mohamed ICHOU

## Comité de Rédaction

### CANCERS DU SEIN

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

### CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

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

### CANCERS GENITO-URINAIRES

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

### CANCERS DIGESTIFS

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

### CANCERS PULMONAIRES

Pr. Ibrahim EL GHISSASSI  
Pr. Yassir SBITTI  
Dr. Hamza ETTAHRI  
Pr. Said AFKIR  
Dr. Lamy BOULAAMANE  
Dr. Hind EL YACOUBI

# Editorial



Pr. Hassan Errihani

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

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

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

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

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

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

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

Pr Errihani Hassan  
Président de l'AMFROM



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

# CANCERS DU SEIN

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



## Cancer du sein



### 1. Les cancers Her2+ :

#### Stades précoces :

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

Dans l'essai prospectif WSG TP-II (3) de phase II, 207 patientes atteintes de cancer du sein précoce (EBC) HR + / HER2 + ont été randomisées à 12 semaines entre hormonothérapie (ET) associée à un double blocage en néoadjuvant ou paclitaxel (80 mg / m<sup>2</sup> hebdomadaire) + trastuzumab + pertuzumab toutes les 3 semaines.

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

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

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

### **Stades métastatiques :**

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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





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

#### Le neratinib...

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

#### Le pyrotinib...

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



### II. Triple négatives

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

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

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

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

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

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

#### ENCORE une déception ..

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

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



### Enfin, peut être du positif pour l'avenir

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

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

### Les inhibiteurs de PARP, toute une histoire..

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

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

### III. RH+/her2-

#### Stades précoces:

#### Une histoire de BIOMARQUEURS pour mieux prédire le bénéfice

##### 7.5 ans ou 10 ans, test BCI pour vous répondre

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



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

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

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

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

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

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

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

### MAF (pas la MAAF) pour ASSURER le bénéfice

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

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

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



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

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

### Oncotype et pCR pour les cancers luminaux

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

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

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

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

### Stades métastatiques Encore et toujours les inhibiteurs de CDK4/6

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



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

### Vers une nouvelle dissection moléculaires

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

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

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





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

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

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

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

## Chimiothérapie... Et si c'est la fin

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

### Références :

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# BMO

**Bulletin Marocain de l'Oncologie**

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

Supplément 1, Jour 2, 30 Mai 2020

