**Revue de presse du 19/02/2020**

**Principe :** L’équipe de la revue de presse se réunit une fois par mois.

Chaque membre se voit attribuer une revue et y sélectionne un article de son choix, qu’il a trouvé important, original, novateur …

La revue de presse n’a pas vocation à être exhaustive, mais à faire découvrir des articles et à amener discussion et réflexion.

Bonne découverte !

**Participants : Eliot Nicolas, Adrien Procureur, Léah Mailly-Giacchetti, Juliette Logeart, Matthieu Delaye**

**Articles sélectionnés :**

**Léah**

# JCO : EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma

Physiopath : Nectine-4 (N-4), protéine transmembranaire de type 1 appartenant à la famille des Ig like, permet l’adhésion cellule-cellule et l’adhésion de glycopeptides viraux, récepteurs immunitaires. Ces dernières participent aux mécanismes d’immuno-modulation, d’interaction entre pathogènes et cellule hôtes, de l’immuno-évasion  et des mécanismes de progression tumorales. Surexpression dans les tumeurs urothéliales++. Physiologiquement exprimée de manière modérée par les cellules de la peau.

Enfortumab Vedotin (EV) : anticorps monoclonal humanisé. Mode d’action : liaison spécifiques aux cellules surexprimant N-4 entrainant une internalisation du complex EV-N-4, entrainant la libération de monomethyl auristatin (MMAE) responsable d’une dégradation des microtubules de la cellule cancéreuse et donc la mort par apoptose.

Contexte : Arsenal thérapeutique limité dans les carcinomes urothéliaux métastatiques (mUC) : Doublet à base de Platine en 1ère ligne (avec une survie à 5 ans <5%) mais 50% de patients non éligibles pour le Cisplatine, Anti-PD(L)1 en 2ème ligne (avec un taux de ORR variant de 13 à 21% selon les études) . Il est donc indispensable de se pencher sur de nouvelles approches thérapeutiques pour cette pathologie.

Résumé de l’étude : phase I escalade de dose/dose expansion en 3 parties

* 201 tumeurs solides Nectine4 positive (par IHC) dont 155 mUC (vessie et voies excrétrices supérieures en majorité) autres histologies : ovaires, NSCLC, colon, appendice. Moyenne d’âge de 67 ans, 30% > ou égale à 3ème ligne, 70% PS ≥1. Principaux sites métastatiques : poumon (51%) et le foie (39%).
* Après phase escalade de dose, dose retenue de 1,25 mg/kg sur un protocole J1, J8, J15, J1=J28 : 112 patients traités à cette posologie.
* Part A (securité,tolérance,PK sur les 112 patients):  Au moins 1 EI lié au ttt chez 94%, dont 34% de grade ≥3. Principaux EI: fatigue, perte appétit, alopécie, nausée, prurit, diarrhée, neuropathie périphérique sensitive (1er EI ayant entrainé une discontinuation de traitement). Hyperglycémie sévère de grade 4 a été observé chez 5% de patients. Les EI cutanés prévus dans le protocole, 45% des patients ont eu recours à un ttt contre le rash grade IV (dermatite bulleuse).
* Part B : toujours en cours de recrutement, phase de dose expansion sur mUC, ovaire et NSCLC
* Part C (89 patients): dose expansion pour les mUC en progression sous anti-PD(L)1
* Résultats des CJS (112 patients) : suivi total 16,5 mois avec 36% de patients vivants. PFS médiane 7,5mois, OS médiane 12,3 mois et Obejctive Response Rate de 43%. Résultats similaires dans les sous groupes >75ans et atteinte des voies excrétrices supérieures (pronostic péjoratif)
* Résultats partie C : PFSm 6,6mois, OSm de 12,3 mois ; résultats similaires pour les 35% de métastatiques hépatiques. 4 décès par toxicités mais probablement d’origine mixte

Conclusion/Commentaire :

* Toxicité qui semble être acceptable, mais dans une population probablement très selectionnée : peu de patients PS 1 en 3ème ligne d’un carcinome urothélial en pratique clinique
* Résultats en survie prometteurs, pour rappel OS médiane dans KEYNOTE 045 (Pembrolizumab en L2 des UCm) était de 10,3 mois. Aujourd’hui pas de standard pour les progressions sous anti-PD(L)1
* Phase II est actuellement en cours de recrutement (EV-201; ClinicalTrials.gov identifier: NCT03219333) et une phase I/II en cours évalue l’efficacité de EV associé à d’autres molécules notamment Pembrolizumab (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03288545).
* A noter phase III ouverte comparant EV versus Chimiothérapie mUC : pas de patients recrutés ce jour. Comparaison à l’immunothérapie serait plus pertinente.

**Matthieu :**

 **JAMA oncology: Association of Germline Genetic Testing Results With Locoregional**

**and Systemic Therapy in Patients With Breast Cancer. Kurian and al.**

La recherche d’anomalies génétiques tumorales est de plus en plus fréquentes, et notamment dans le cancer du sein (BRCA 1 et 2, PALB2, TP53 …).

L’objectif est, avant toute chose, de pouvoir dépister les apparentés, et de surveiller l’apparition d’un second cancer chez le cas index. Mais désormais, ces anomalies peuvent orienter la prise en charge, avec l’intérêt démontré des inhibiteurs de PARP.

Les auteurs rappellent que les recommandations actuelles proposent une chirurgie mammaire controlatérale dans le cas de certains variants de BRCA, PTEN et TP53 uniquement (pas d’essai randomisé néanmoins).

Que la découverte d’une anomalie de modifie par le traitement de radiothérapie sauf éventuellement en cas d’anomalie de TP53.

Et que le traitement systémique des stades localisé n’est pas différent.

Dans cet essai, les auteurs cherchent à observer si, dans la pratique actuelle, la découverte d’une anomalie génétique modifie la prise en charge chirurgicale, radiothérapeutique ou systémique chez des patientes atteintes d’un cancer du sein, jusqu’au stade III.

Pour ce faire, les auteurs ont analysé les données des registres de deux états américains et ont cherché les déviations aux recommandations selon la présence ou non d’une anomalie génétique identifiée.

Sur 120 000 patientes, 20 600 avaient eu une recherche.

La mastectomie controlatérale était réalisée dans 66% des cas en mutation BRCA et 43% en cas d’autres anomalies et 24% lorsqu’aucune anomalie était retrouvée.

La radiothérapie n’était réalisée que dans 51 % des cas si BRCA muté contre 85% si test négatif.

Le statut BRCA faisait également varier les indications de traitements systémiques.

Il n’y avait pas de données sur le taux de récidive ou de survie.

Les anomalies génétiques modifient donc la prise en charge thérapeutique dans les deux Etats analysés, avec beaucoup d’écart aux recommandations, et notamment une tendance à sous-traiter les patientes (radiothérapie post tumorectomie) et à inclure la génétique comme facteur indiquant la chimiothérapie adjuvante.

Pourtant, à part pour TP53, les données sur l’irradiation chez les patientes ayant une mutation identifiées sont rassurantes.

De même, les données sont discordantes quant à l’intérêt d’inclure le statut BRCA comme argument pour décider d’une chimiothérapie adjuvante.

L’analyse génétique est monnaie courante dans le cancer du sein, mais l’adaptation de la prise en charge en fonction de ses résultats doit se limiter à ce qui a fait la preuve de son intérêt, au risque sinon de sous ou sur-traiter ces patientes.

**Juliette:**

**NEJM: Overall survival with Ribociclib plus Fulvestran in advanced Breast Cancer.**

Les essais MONALEESA d’intéressent au Ribociclib, un inhibiteur de CDK 4/6, dans le cancer du sein.

Il s’agit ici de la 2e analyse intermédiaire de l'étude MONALEESA 3, s'intéressant aux données préliminaires dde survie globale (OS)

Pour rappel :

- La première analyse montrait allongement de la PFS avec l'ajout du Ribociclib

- Seule l’étude MONALEESA 7 avait montré un bénéfice en OS ; et ce, chez les patientes en pré ou péri-ménopause.

Ici : il s’agissait d’une étude randomisée en double-aveugle multicentrique.

Ratio 2:1, 484 patients dans le bras Ribociclib+Fulvestran, 242 patientes dans le bras Placebo+Fulvestran

A noter que les cross-over n’étaient pas autorisés.

Résultats :

* bénéfice significatif en OS en faveur du Ribociclib :

L’OS estimée à 42 mois est de 57,8% pour le Ribociclib et de 45.9% pour le placebo (HR 0.72, p = 0,00455)

Ce bénéfice est retrouvé dans les différents sous-groupes

* Mise à jour des données de PFS en 1e ligne : 33,6 mois pour Ribociclib, 19,2 mois pour placebo
* Effets secondaires principaux : neutropénie, toxicité hépato-biliaire, allongement du QT.

Commentaires :

* Pas de cross over possible, seules 25 % des patientes du groupe contrôle recevait un inhibiteur de CDK4/6
* 11 % des patientes dans le bras Ribociclib recevaient un autre inhibiteur de CDK4/6 dans leur histoire oncologique. Quelle efficacité de ces traitements en « re-challenge ? »

**Eliott :**

**Lancet oncology : Radiation-induced cystitis with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART) : a randomised, controlled, phase 2-3 trial.**

Comment gérer les toxicités vésicales sévères secondaires à la radiothérapie (Irradiation des cancers de prostate, du rectum, du col utérin…) ?

Les atteintes, et notamment les saignements, sont beaucoup plus diffus que dans les rectites radiques, ce qui rend moins facile et efficace l’utilisation de traitements locaux.

Dans cet essai, on utilise l’oxygénothérapie hyperbare chez des patients ayant des symptômes de grade 3 ou plus (cystite irritative ou saignements)

Le traitement est fait en 40 séances sur 6 semaines (1h30 par jour)

Rationnel : les dégâts vésicaux sont dues à des micro-thromboses avec rôle de l’hypoxie dans les lésions et leur entretien.

Les résultats sont concluants : on gagne un grade de CTCAE en moyenne.

L’essai est évidemment en ouvert.

Remarques :

Dans cette étude, il est relevé 15 à 20 % de cystites radiques, en lien avec les techniques de radiothérapie utilisées  (2D ou 3D champs fixes)

Aujourd’hui on n’observe plus ces taux ( dans les derniers essais de radiothérapie stéréotaxique dans le cancer de la prostate : 1 à 2 %)

Le traitement par oxygénothérapie reste quand même lourd et contraignant et est peu accessible en France.

Mais il peut devenir une option dans les situations vraiment complexes.

**Intéressé par la revue de presse ? N’hésite pas à contacter l’AERIO.**

**A bientôt !**