

Association pour l'Enseignement et la
Recherche des Internes en Oncologie

RiO



Revue des Internes en Oncologie

Numéro

Hors-série

Octobre
2023



Un an de la revue de presse de l'AERIO

Sélection d'articles marquants

P.10

**Essais de phase
précoce**

P.18

**Microbiote et
immunothérapie**
Une meilleure efficacité
chez les patients obèses ?

P.25

Oncologie urologique
Cancer de la prostate
localement avancé :
Où en sommes nous ?



THÉRANOSTIQUE en médecine nucléaire personnalisée

au service des médecins et des patients



SOMMAIRE

DIAGNOSTIQUE

Produit radiopharmaceutique diagnostique permettant

LA LOCALISATION DES CELLULES TUMORALES



Administration d'un traceur diagnostique radioactif au patient



Fixation du produit sur les cellules tumorales



Imagerie par TEP-scan*



Diagnostic, suivi et/ou décision de traitement

THÉRAPEUTIQUE

Produit radiopharmaceutique thérapeutique permettant

LA DESTRUCTION DES CELLULES TUMORALES



Administration du médicament radiopharmaceutique au patient



Fixation du produit sur les cellules tumorales



Internalisation et destruction des cellules tumorales

LA THÉRANOSTIQUE EST BASÉE SUR UNE DOUBLE APPROCHE FONDÉE SUR LE CIBLAGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES CELLULES CANCÉREUSES.

* TEP-scan : Tomographie à Emission de Positons

Références :

- INCA. La tomographie par émission de positons-tomodensitométrie. MAJ le 09/02/2021. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Examens/TEP-TDM-et-cancer>. Consulté le 08/06/2023.
- IRSN. Rapport d'expertise Nouveaux radionucléides et perspectives d'utilisation clinique en France. Rapport IRSN N°2021-00083.
- Maecke HR & André JP. ⁶⁸Ga-PET Radiopharmacy: A Generator-Based Alternative to ¹⁸F-Radiopharmacy. *Ernst Schering Research Foundation Workshop*. 2007;(62):215-42.



AAA-NP-FR-0068-23 Juillet 2023

04 **Mot du rédac'chef**

05 **Edito**

Publications des internes en oncologie

06 **Oncologie gynécologique**

- Survival and modelled cancer antigen-125 ELIMination rate constant K score in ovarian cancer patients in first-line before poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor era

10 **Essais de phase précoce**

- Clinical efficacy of the optimal biological dose in early-phase trials of anti-cancer targeted therapies
- Profil et données d'efficacité des phases I modernes

13 **Nutrition**

- Évolution des pratiques de nutrition parentérale dans un Centre de Lutte Contre Le Cancer

15 **Oncologie urologique**

- Utilité clinique du séquençage de l'ADN tumoral circulant dans le cancer urothélial métastatique

18 **Microbiote et immunothérapie**

- Le microbiote pourrait-il expliquer la meilleure réponse à l'immunothérapie observée chez les patients obèses ?

Sélection d'articles marquants, revue de presse

20 **Onco-néphrologie**

- Revue systématique des protocoles d'hydratation et impact de la supplémentation de magnésium sur la prévention de la néphrotoxicité du cisplatine

22 **Onco-psychiatrie**

- Incidence, Timing, and Factors Associated With Suicide Among Patients Undergoing Surgery for Cancer in the US

25 **Oncologie urologique**

- Cancer de la prostate localement avancé : prostatectomie, radiothérapie, intensification... Où en sommes-nous ?
- Résultats à très long terme de l'essai PROTECT : chirurgie, radiothérapie ou surveillance pour le cancer de prostate localisé ?
- La fin de la cystectomie ? Pas pour tout de suite...
- Everolimus adjuvant après chirurgie dans le carcinome rénal
- Pembrolizumab + Lenvatinib en 1^{ère} ligne dans les cancers du rein non à petite cellule avancés

33 **Sénologie**

- Cisplatine with veliparib or placebo in metastatic triple negative breast cancer and BRCA mutation-associated breast cancer

37 **Oncologie gynécologique**

- Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer
- Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer
- Relacorilant 1 Nab-Paclitaxel in Patients With Recurrent, Platinum-Resistant Ovarian Cancer

41 **Oncologie digestive**

- Cancer du rectum, avancée dans la stratégie péri-opératoire avec l'essai PROSPECT ?

AERIO (Association pour l'Enseignement et la Recherche des Internes en Oncologie)

E-mail : aerio.oncologie@gmail.com

Editeur et régie publicitaire : Réseau Pro Santé | M. Tabtab, Directeur - 14, Rue Commines - 75003 Paris

Tél. : 01 53 09 90 05 - E-mail : contact@reseauprosante.fr - Site : www.reseauprosante.fr

Fabrication et impression en UE. Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire. Les annonceurs sont seuls responsables du contenu de leur annonce.



MOT DU RÉDAC' CHEF



Chères lectrices et chers lecteurs,

Voici le fruit de l'été, ce nouveau numéro spécial de la RIO, mettant en avant les travaux et publications des internes d'oncologie. Vous avez été nombreux à participer à l'élaboration de ce numéro par la rédaction de synthèses très claires sur une sélection d'articles récemment publiés dans la littérature. Le but de ce numéro étant de faire un tour d'horizon des nouvelles publications qui ont attiré votre attention.



Un grand merci à la team des internes d'urologie, passionnés d'oncologie, qui ont répondu présent après de belles rencontres lors de la soirée de formation sur le cancer du rein tenue en mai dernier.

Merci aussi à Lucie Houdou, interne d'oncologie-radiothérapie pour sa collaboration régulière à la RIO. Vous retrouverez sa patte dans la rubrique « Histoire de la Médecine » des prochains numéros réguliers de la RIO.

Rappelons que cette aventure éditoriale est ouverte à tous ceux qui désirent s'y impliquer. Vos idées, vos contributions et votre passion sont les bienvenues et participent à l'épanouissement continu de la RIO.

Bonne lecture,

Paul MATTE
Rédacteur en chef de la RIO



EDITO

Alors, ose.



Cher collègue,

Bienvenue dans ce 3^{ème} numéro hors-série de la RIO, revue de internes en oncologie.

Pour la deuxième année consécutive, une partie de ce numéro est dédiée aux travaux de publication des internes, où des internes (ou désormais jeunes chefs) vous présentent eux-mêmes un de leur travail, réalisé durant l'internat.



L'objectif n'est pas tant de mettre en avant une publication en tant que telle, car la publication n'est pas une fin en soi, mais plutôt de valoriser l'idée, le projet et le travail qu'il y a derrière.

Se lancer dans un (ou des) projet (s) durant l'internat peut à la fois être un défi (vu l'exigence et le temps que demande déjà l'activité d'interne) mais aussi une véritable bouffée d'air frais dans le quotidien difficile de l'internat. Il peut s'agir d'un projet de recherche, d'un projet associatif, d'un projet organisationnel dans une structure de soin, d'un projet entrepreneurial ou d'un projet personnel ; et peut être en lien avec l'oncologie/ la médecine ou non. Les projets sont souvent l'occasion de rencontrer et de travailler avec des personnes différentes du quotidien, d'avoir un rôle moteur et une liberté de réalisation, de découvrir et d'apprendre de nouvelles choses, et surtout ils donnent une autre perspective à l'internat : nouveaux objectifs, nouvelles thématiques et nouvelle temporalité.

Il existe aujourd'hui de nombreuses opportunités, quel que soit le thème et quel que soit notre lieu d'exercice, la crise de la COVID ayant grandement ouvert les frontières régionales. Donc pas de précipitation : plus question de s'engager dans des projets qui ne nous plaisent pas et sans encadrement adapté. De plus, de nombreuses personnes sont prêtes à aider (nous les premiers) pour peu qu'elles soient sollicitées. Enfin, de plus en plus de services ont compris qu'un interne qui peut réaliser ses projets est un interne plus épanoui, et sont donc à l'écoute et peuvent aider à leur réalisation.

N'hésite donc pas à te renseigner autour de toi, et à nous contacter, ou contacter ton association de région, si tu souhaites discuter de cela et être accompagné.

De nombreux projets n'attendent que toi pour être réalisés, comme le dit si bien la chanson : « alors ose ».

Matthieu DELAYE
Président de l'AERIO



PUBLICATIONS DES INTERNES EN ONCOLOGIE



ONCOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

Par **Pauline CORBAUX**

Article commenté : *Survival and modelled cancer antigen-125 ELIMination rate constant K score in ovarian cancer patients in first-line before poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor era: A Gynaecologic Cancer Intergroup meta-analysis. Corbaux et al., Eur J Cancer Oxf Engl 1990. July 4, 2023;191:112966.*



La prise en charge initiale des carcinomes de l'ovaire de haut grade repose sur l'association d'une chirurgie de cytoréduction (première ou intervallaire) et d'un traitement systémique comportant une chimiothérapie à base de sels de platine, suivi d'une maintenance par thérapie ciblée. Si la valeur pronostique du stade FIGO et du caractère complet de la chirurgie de cytoréduction sont établis, des indicateurs de chimiosensibilité tumorale permettraient d'évaluer l'impact pronostique relatif du succès du traitement médical. Le critère de réponse du GCIg (Gynecologic Cancer Intergroup), basé sur le pourcentage de diminution du CA-125, n'est

en effet validé qu'en situation de rechute (1).

Le paramètre modélisé d'élimination du CA-125 KELIM (K ELIMination rate) a été développé dans l'objectif d'évaluer la chimiosensibilité tumorale intrinsèque des cancers de l'ovaire. Ce paramètre est déterminé par modélisation de la cinétique longitudinale du CA-125, à partir d'un minimum de 3 mesures plasmatiques pendant les 100 premiers jours de traitement systémique (chimiothérapie première ou adjuvante (2-3)). Il représente une sorte de clairance du CA-125 sous chimiothérapie. Plus le KELIM d'une patiente est élevée, plus l'élimination du CA-

125 est rapide, plus la tumeur peut être considérée comme chimiosensible. Le paramètre KELIM a ainsi été identifié, à partir de l'analyse rétrospective de 7 essais thérapeutiques indépendants et d'un registre national de patientes, regroupant au total plus de 7000 patientes (4-9), comme associé à la survie sans progression et à la survie globale des patientes.

Dans cette étude, la cinétique du CA-125 plasmatique a été modélisée à partir d'une méta-analyse sur données individuelles (c'est-à-dire une méta-analyse pour lesquelles les données de chaque patient sont disponibles, et non seulement les données

résumées relatives à chaque essai). Les essais constituant cette méta-analyse étaient des essais thérapeutiques randomisés ayant évalué différents schémas de chimiothérapie dans le traitement initial des carcinomes de l'ovaire, avant l'avènement des inhibiteurs de PARP (10). Les objectifs de cette analyse étaient de confirmer et de quantifier la valeur pronostique du KELIM, et d'en évaluer la valeur substitutive par rapport aux critères de survie. La modélisation cinétique-pharmacodynamique du CA-125 consiste à représenter de manière schématique l'effet de la chimiothérapie sur le CA-125 plasmatique. À partir des dates d'administration des chimiothérapies des patientes, des valeurs et des dates de CA-125 plasmatiques renseignées dans le modèle, on peut déterminer des paramètres cinétiques de population (dont le KELIM) et des paramètres de variabilité interindividuelle, à partir desquels il est ensuite possible d'inférer une valeur de KELIM pour chaque patiente.

Parmi les 11 029 patientes de la méta-analyse, 5 884, issues de 8 essais randomisés, remplissaient les critères de détermination du KELIM. La base de données a été séparée en une cohorte d'apprentissage et une cohorte de validation selon un ratio 1:2 (respectivement 1 962 et 3 922 patientes). Le paramètre KELIM a été estimé dans la cohorte d'apprentissage, puis calculé dans la cohorte de validation à partir des paramètres de population déterminés dans la première cohorte. Pour chaque patiente, la valeur individuelle

de KELIM a été standardisée par la valeur médiane dans la cohorte d'apprentissage, de manière à définir un KELIM score, favorable (≥ 1.0) ou défavorable (< 1.0).

Dans la cohorte d'apprentissage, tout comme dans la cohorte de validation, le KELIM score était significativement associé à la survie globale : la médiane atteignait 78.8 mois dans le groupe de patientes ayant un KELIM score favorable, contre 28.4 mois dans le groupe avec un KELIM score défavorable (cohorte de validation). En analyse multivariée, le KELIM score était

“ Cette étude a permis de confirmer la valeur pronostique hautement significative du paramètre KELIM ”

toujours associé à la survie globale, de même que le stade FIGO et que le résultat de la chirurgie de cytoréduction. Le hazard ratio (HR) du KELIM score était de 0.46 (IC95 %, 0.41-0.50), traduisant une réduction de plus de 50 % de la probabilité de décès chez les patientes ayant une maladie chimiosensible définie par un KELIM score favorable. De même, le KELIM score était associé à la survie sans progression, dont la médiane atteignait 30.5 mois dans le groupe avec un KELIM score favorable, contre 9.8 mois dans le groupe défavorable, avec un HR à 0.49 (IC95 % 0.45-0.54). En combinant le KELIM score et le résultat de la chirurgie de cytoréduction (optimale dans le cas d'un résidu tumoral < 1 cm, suboptimale dans

le cas contraire), trois populations de patientes au pronostic bien distinct ont été identifiées : la survie globale médiane atteignait 105.1 mois dans le groupe avec un KELIM score favorable et une chirurgie de cytoréduction optimale, 45 mois environ dans les groupes avec l'un des deux paramètres favorable, l'autre défavorable, et 22.1 mois chez les patientes avec à la fois un KELIM score défavorable et une chirurgie de cytoréduction suboptimale (Figure 1). De même pour la survie sans progression, avec des médianes respectives de 58.1 mois, ~15 mois et 8.0 mois (Figure 2).

La valeur substitutive du KELIM score par rapport aux critères de survie n'a pu être établie. Dans les essais inclus, le traitement expérimental n'avait pas d'effet thérapeutique par rapport aux groupes contrôles respectifs. Or, la détermination de la valeur substitutive d'un paramètre repose sur l'identification d'une corrélation entre l'effet du traitement sur le critère clinique à substituer, et l'effet du traitement sur le paramètre candidat à la substitution.

Cette étude a permis de confirmer la valeur pronostique hautement significative du paramètre KELIM par rapport à la survie globale et à la survie sans progression. Le KELIM score apparaît comme un paramètre complémentaire à la prise en compte des résultats de la chirurgie de cytoréduction dans l'estimation du pronostic des patientes prises en charge pour un cancer de l'ovaire. L'identification de trois populations de pronostic bien distinct lors de

la prise en compte combinée de ces deux facteurs souligne l'importance de la prise en charge à la fois chirurgicale et médicale des cancers de l'ovaire de haut grade, et la nécessité de proposer une intensification et des innovations thérapeutiques aux patientes dont le pronostic est le plus réservé. L'analyse rétrospective des essais GOG-0218 (11) et ICON-75 a notamment montré que ce sont ces patientes qui

étaient proposées dans l'essai ICON-87. Ce dernier sera évalué de manière prospective dans l'essai thérapeutique européen SALVOVAR, qui évaluera chez les patientes ayant un KELIM score défavorable après 3 cures de chimiothérapie standard (carboplatine-paclitaxel/21 jours) et sans chirurgie de cytoréduction complète, le schéma dose-dense hebdomadaire par rapport à la poursuite du schéma standard.

En pratique, le KELIM score d'une patiente peut être calculé dès lors que l'on dispose d'au moins 3 valeurs de CA-125

durant les 100 premiers jours (ou 3 premiers cycles) de chimiothérapie, sur le site internet <https://www.biomarker-kinetics.org/>, qui propose également une interface mobile. Le KELIM score fait effectivement désormais partie des éléments de décision cités par les recommandations de Nice Saint Paul de Vence 2023 (12), pour orienter le choix de la maintenance chez les patientes sans anomalie de la recombinaison homologue vers le bévacizumab en cas de score défavorable, par rapport au niraparib.

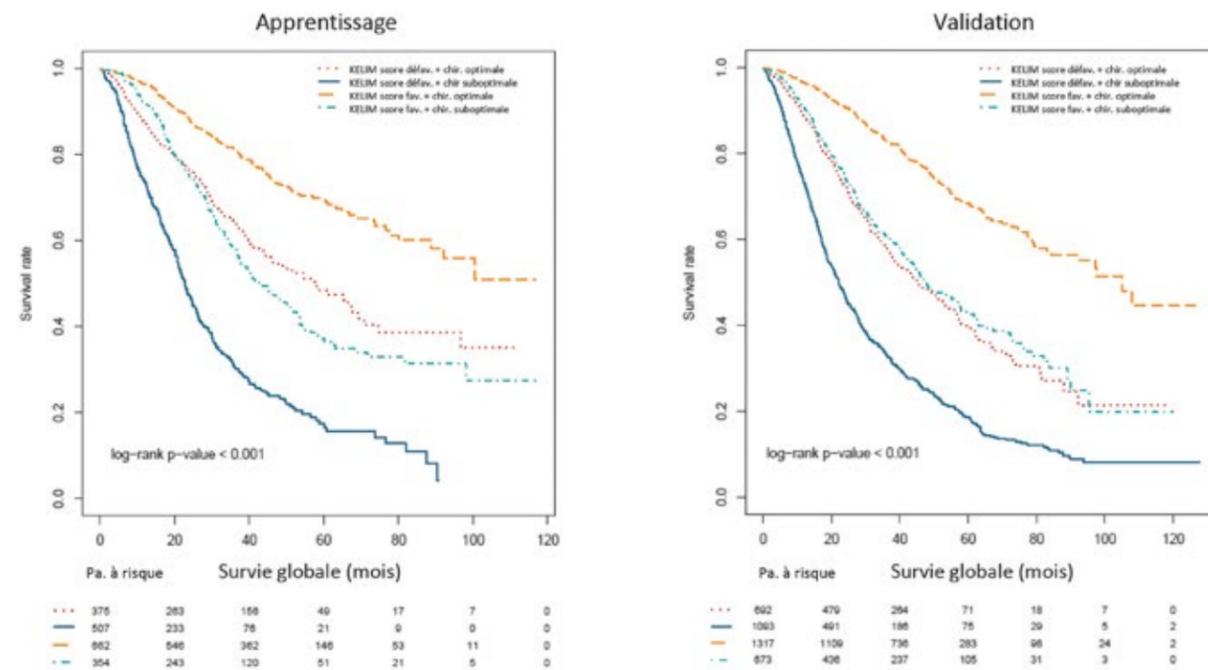


Figure 1 : Survie globale selon le KELIM score (favorable ou défavorable) et le résultat de la chirurgie de cytoréduction (optimale ou non), dans les cohortes d'apprentissage et de validation.

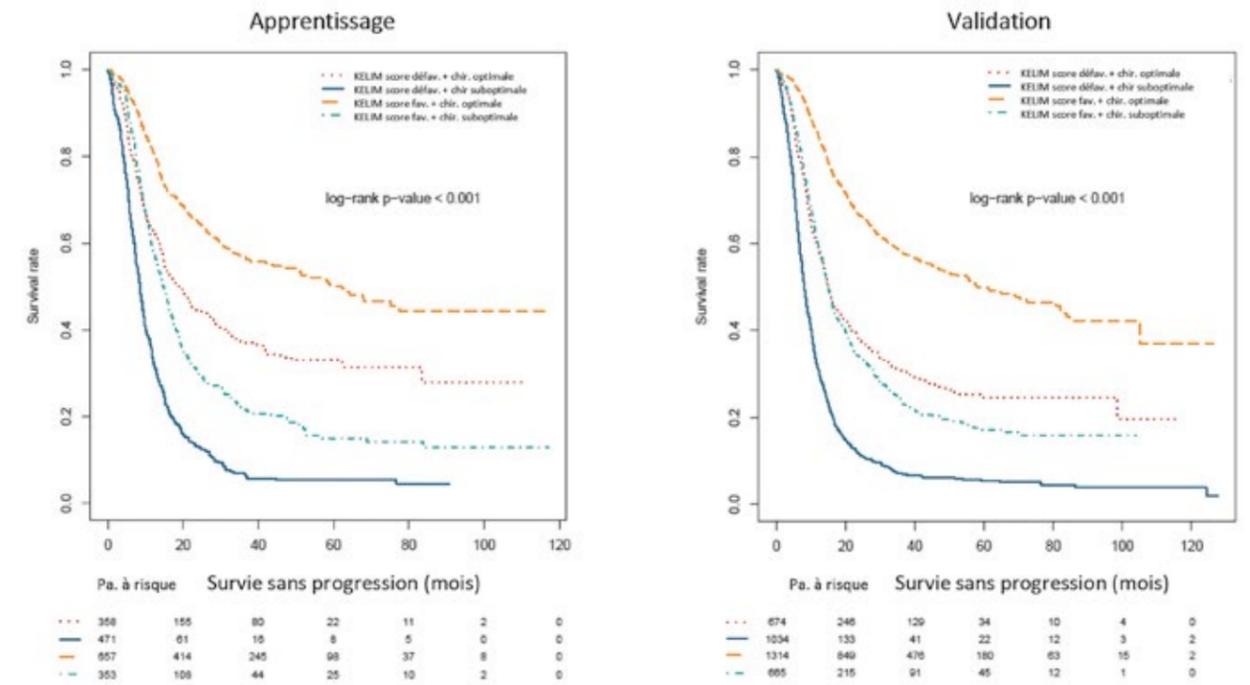


Figure 2 : Survie sans progression selon le KELIM score (favorable ou défavorable) et le résultat de la chirurgie de cytoréduction (optimale ou non), dans les cohortes d'apprentissage et de validation.

Références

- Rustin GJS, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* February 2011;21 (2):419-423.
- You B, Freyer G, Gonzalez-Martin A, Lheureux S, McNeish I, Penson RT, et al. The role of the tumor primary chemosensitivity relative to the success of the medical-surgical management in patients with advanced ovarian carcinomas. *Cancer Treat Rev.* September 15, 2021;102294.
- Lauby A, Colombaro O, Corbaux P, Peron J, Van Wagenveld L, Gertych W, et al. The Increasing Prognostic and Predictive Roles of the Tumor Primary Chemosensitivity Assessed by CA-125 Elimination Rate Constant K (KELIM) In Ovarian Cancer: A Narrative Review.
- Colombaro O, Tod M, Leary A, Ray-Coquard I, Lortholary A, Hardy-Bessard AC, et al. Early Modeled Longitudinal CA-125 Kinetics and Survival of Ovarian Cancer Patients: A GINECO AGO MRC CTU Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* September 1, 2019;25 (17):5342-5350.
- Colombaro O, Tod M, Peron J, Perren TJ, Leary A, Cook AD, et al. Bevacizumab for Newly Diagnosed Ovarian Cancers: Best Candidates Among High-Risk Disease Patients (ICON-7). *JNCI Cancer Spectr.* June 2020;4 (3):pkaa026.
- You B, Robelin P, Tod M, Louvet C, Lotz J-P, Abadie-Lacourtoisie S, et al. CA-125 ELIMination rate constant K (KELIM) Is A Marker Of Chemosensitivity In Patients With Ovarian Cancer: Results from the Phase II CHIVA trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* March 24, 2020.
- Colombaro O, Clamp A, Cook A, McNeish IA, You B. Benefit From Fractionated Dose-Dense Chemotherapy in Patients With Poor Prognostic Ovarian Cancer: ICON-8 Trial. *JCO Clin Cancer Inform.* April 2023;7:e2200188.
- You B, Colombaro O, Heywood M, Lee C, Davy M, Reed N, et al. The strong prognostic value of KELIM, a model-based parameter from CA 125 kinetics in ovarian cancer: data from CALYPSO trial (a GINECO-GCIg study). *Gynecol Oncol.* August 2013;130 (2):289-294.
- You B, Van Wagenveld L, Tod M, Sonke GS, Horlings HM, Kruitwagen RFP, et al. Low probability of disease cure in advanced ovarian carcinomas before the PARP inhibitor era. *Br J Cancer.* March 31, 2022.
- Paoletti X, Lewsley L-A, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, et al. Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 03 2020;3 (1):e1918939.
- You B, Purdy C, Copeland LJ, Swisher EM, Bookman MA, Fleming G, et al. Identification of Patients With Ovarian Cancer Experiencing the Highest Benefit From Bevacizumab in the First-Line Setting on the Basis of Their Tumor-Intrinsic Chemosensitivity (KELIM): The GOG-0218 Validation Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* October 17, 2022;JCO2201207.
- Recommandation Saint Paul de Vence 2023 [Internet]. [cited August 15, 2023]. Available at: <https://arcagy.org/gineco/2659>.

ESSAIS DE PHASE PRÉCOCE

Par **Pauline CORBAUX**

Article commenté : *Clinical efficacy of the optimal biological dose in early-phase trials of anti-cancer targeted therapies. Corbaux et al., Eur J Cancer Oxf Engl 1990. October 2019;120:40-46.*



L'avènement des thérapies ciblées en oncologie a profondément modifié les stratégies de prise en charge des tumeurs solides et des hémopathies malignes au cours des vingt dernières années. Les thérapies ciblées (anticorps monoclonaux, '-mabs' et petites molécules inhibitrices, '-ibs') désignent des molécules développées à partir de l'identification d'une anomalie moléculaire actionnable, que l'on cherche à cibler.

Les spécificités pharmacologiques de ces agents thérapeutiques remettent en question les paradigmes de développement des agents thérapeutiques anticancéreux au cours des essais de phase 1, traditionnellement basés sur la recherche de la dose maximale tolérée (DMT) au travers d'escalades de doses. Il n'existe en effet pas de relation linéaire entre la dose, la toxicité et l'efficacité des thérapies ciblées, contrairement aux chimiothérapies cytotoxiques. Dès lors, la toxicité ne peut représenter un critère de substitution de l'efficacité, et la détermination de la dose recommandée pour les essais de phase 2 (RP2D) ne

peut pas reposer uniquement sur la détermination de la DMT. Celle-ci n'est d'ailleurs atteinte pour moins de la moitié des thérapies ciblées (48 %) contre 89 % des chimiothérapies cytotoxiques (1). Ainsi, Jardim et al. (2) ont mis en évidence que si la RP2D correspondait à la dose évaluée dans les essais de phase III ayant conduit au remboursement par la FDA pour 97 % des chimiothérapies cytotoxiques, cela n'était le cas que pour 58 % des thérapies ciblées.

La dose biologique efficace, aussi appelée dose biologique optimale (optimal biological dose, biologically effective dose), est la dose minimale associée à un effet biologique optimal prédéterminé en fonction de l'activité de l'agent thérapeutique évalué. Il peut s'agir de paramètres pharmacodynamiques, comme la mesure de l'inhibition directe ou indirecte de la cible, ou de l'évaluation du pourcentage d'occupation de la cible. La détermination d'une dose biologique efficace pourrait représenter une alternative aux critères classiques de toxicité pour définir la RP2D des thérapies ciblées.

Une revue de la littérature a été menée dans l'objectif de déterminer la pertinence clinique de la dose biologique efficace, c'est-à-dire dans quelle mesure la dose biologique efficace déterminée dans les essais de phase précoce était retrouvée au cours du développement ultérieur des molécules, jusqu'à leur autorisation de mise sur le marché. L'ensemble des thérapies ciblées approuvées par la FDA (Food and Drug Administration) pour des cancers solides ou des hémopathies malignes jusqu'en juillet 2018 ont été analysées. Les essais de phase précoce ayant étudié les molécules correspondantes en monothérapie dans lesquelles une dose biologique efficace avait été déterminée ont été identifiés, et la dose biologique efficace a été comparée à la dose approuvée par la FDA, considérée comme dose cliniquement pertinente.

L'étude a ainsi porté sur 87 essais de phase précoce, correspondant aux 81 agents ciblés approuvés par la FDA jusqu'en juillet 2018. La DMT n'avait pas été atteinte pour 59 % (19/32) de ces molécules (47 % des '-ibs'

et 77 % des '-mabs'). Une dose biologique efficace avait été déterminée et rapportée pour 32 (40 %) des molécules (respectivement 19 '-ibs' et 13 '-mabs'), et était strictement inférieure à la DMT dans 77 % des cas. La dose biologique efficace avait été choisie comme RP2D pour 56 % de ces molécules (18/32), et correspondait à la dose approuvée par la FDA dans 83 % de ces cas.

L'exemple du niraparib est assez illustratif de l'impact potentiel de la dose biologique efficace dans le développement du médicament. La dose de niraparib approuvée suite aux résultats de l'essai NOVA (3) pour la maintenance des cancers de l'ovaire sensibles aux sels de platine, correspond à la dose maximale tolérée de 300 mg/j, qui avait été choisie comme RP2D. Cependant, cette dose a rapidement été reconnue comme toxique en pratique clinique courante pour un grand nombre de patientes. Il est

désormais recommandé de réduire la dose initiale de niraparib à 200 mg/j en fonction du poids et du taux de plaquettes des patientes (4). En reprenant l'essai de phase I du niraparib, la dose biologique efficace avait été établie à 80 mg/j, à partir de la mesure de l'inhibition des PARP

“
L'exemple du niraparib est assez illustratif de l'impact potentiel de la dose biologique efficace dans le développement du médicament.
”

reuses, alors même qu'elle n'était déterminée que pour 40 % de ces molécules. L'identification de la dose biologique efficace permettrait d'optimiser la dose du médicament, et ainsi de limiter le risque de toxicités tardives et cumulées, mais aussi d'accélérer le développement des molécules et d'en réduire le coût. La sélection et les méthodes d'évaluation des effets biologiques représentent toutefois un enjeu majeur, de même que la détermination de la dose des molécules administrées en association. Du moins, la dose biologique efficace doit trouver une place dans les nouvelles stratégies de développement des thérapies ciblées anticancéreuses, comme les essais de phase 0 (6), les essais de phase I multiparamétriques (7) ou encore les essais de phase II type window trials (8) (mesure de l'activité biologique d'une molécule administrée en néoadjuvant sur la pièce opératoire).

dans les cellules mononucléées sanguines (5).

Cette analyse a permis de suggérer la pertinence clinique de la dose biologique efficace, qui apparaît comme un paramètre pharmacologique complémentaire aux critères conventionnels de détermination des doses dans les essais de phase précoce des thérapies ciblées anticancé-

Références

1. Penel N, Adenis A, Clisant S, Bonnetterre J. Nature and subjectivity of dose-limiting toxicities in contemporary phase 1 trials: comparison of cytotoxic versus non-cytotoxic drugs. *Invest New Drugs*. December 2011;29 (6):1414-1419.
2. Jardim DL, Hess KR, LoRusso P, Kurzrock R, Hong DS. Predictive Value of Phase I Trials for Safety in Later Trials and Final Approved Dose: Analysis of 61 Approved Cancer Drugs. *Clin Cancer Res*. January 15, 2014;20 (2):281-288.
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 01 2016;375 (22):2154-2164.
4. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. August 1, 2018;29 (8):1784-1792.
5. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. August 2013;14 (9):882-892.
6. Marchetti S, Schellens JHM. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to Phase 0 trials. *Br J Cancer*. August 2007;97 (5):577-581.
7. Puszkiel A, You B, Payen L, Lopez J, Guitton J, Rousset P, et al. A PK-PD model linking biomarker dynamics to progression-free survival in patients treated with everolimus and sorafenib combination therapy, EVESOR phase I trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. May 2023;91 (5):413-425.
8. Ratain MJ. Bar the windows but open the door to randomization. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. July 1, 2010;28 (19):3104-3106.

Par Emily ALOUANI

Profil et données d'efficacité des phases I modernes

Article commenté : *Profile and outcome of cancer patients enrolled in contemporary phase I trials.* Alouani, E., Gazzah, A., Mercier, S., et al., 2023. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 188, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.006> (sous forme d'un QR code si possible).



Les essais de phase I consistent à administrer un médicament expérimental, seul ou en association avec d'autres médicaments, pour la première fois chez l'humain. Historiquement, les essais de phase I concernaient des patients lourdement prétraités pour lesquels il n'existait plus d'option thérapeutique standard. Les résultats escomptés pour les patients participant aux essais de phase I étaient généralement médiocres, avec des taux de réponse objective inférieurs à 10 % et une survie globale inférieure à neuf mois. Les essais de phase I soulèvent donc des questions éthiques et ont longtemps été perçus comme n'ayant guère d'autre avantage que celui d'établir le profil de toxicité de nouveaux médicaments thérapeutiques. Cependant, la conception et la conduite des essais de phase I ont évolué au cours des dix dernières années. Les essais de phase I modernes sont plus complexes, avec des essais de plus grande envergure incluant plusieurs types de tumeurs, des cohortes « baskets » basées sur des biomarqueurs et évaluant principalement la sécurité de l'association de médicaments expérimentaux avec des médicaments efficaces déjà couramment utilisés dans la pratique clinique pour d'autres indications. Par conséquent, les essais de phase I sont désormais largement considérés et ne visent plus seulement à déterminer le profil de sécurité des médicaments, mais sont éga-

lement importants pour obtenir des données préliminaires sur l'activité antitumorale et l'efficacité clinique. Il existe peu de données concernant le profil et les résultats d'efficacité des patients inclus dans les essais de phase I modernes.

Dans cette étude, nous avons rétrospectivement revus tous les patients inclus dans un essai de phase I à Gustave Roussy de 2017 à 2021. Les données concernant les caractéristiques démographiques des patients, les types de tumeurs, les types de traitements ainsi que les résultats d'efficacité ont été collectées.

Au total, 9482 patients ont été adressés pour des essais de phase précoce : 2478 pts ont été screenés, parmi lesquels 449 (18.1 %) ont été screenfails. Finalement, 1693 patients ont reçu au moins une dose de traitement dans le cadre d'un essai de phase I. L'âge médian des patients était de 59 ans (18 à 88 ans) et les types de tumeurs les plus fréquents étaient les cancers gastro-intestinaux (25.3 %), les maladies hématologiques (15 %), les cancers pulmonaires (13.6 %), génito-urinaires (10.5 %) et gynécologiques (9.4 %). Il y avait 201 essais en cours de recrutement pendant la période d'évaluation, 118 (58.7 %) évaluant un seul médicament expérimental et 83 (41.3 %) évaluant un médicament expérimental en association avec un ou plusieurs autres médicaments. Les

essais de phase I impliquaient principalement des agents immunomodulateurs (52.7 %) et des thérapies ciblées (40.8 %). Cent cinquante-deux (9 %) patients ont participé à au moins deux essais de phase I au cours de cette période. Parmi tous les patients traités et évaluables pour la réponse (1634 patients), le taux de réponse objective était de 15,9% et le taux de contrôle de la maladie était de 45,4 %. Les réponses objectives duraient en médiane 34.1 mois (IC 95 %, 27.6 ; 39.9). La survie médiane sans progression et la survie globale étaient respectivement de 2.6 mois (IC 95 %, 2.3 ; 2.8) et de 12.4 mois (IC 95 %, 11.7 ; 13.6).

Par rapport aux données historiques, notre étude montre que les résultats d'efficacité des essais modernes de phase I se sont améliorés et que ces essais constituent aujourd'hui une option thérapeutique sûre et valide qui doit être considérée, parfois précocement, dans l'arsenal thérapeutique de chaque patient en oncologie. Parallèlement à la modernisation des essais de phase I, l'adoption rapide du séquençage de nouvelle génération promettant un profil moléculaire tumoral à la majorité des patients et des critères d'inclusion de phase I moins restrictifs, soutenus par l'équilibre favorable entre efficacité et toxicité, permettront, espérons-le, d'améliorer la prise en charge de nos patients.

NUTRITION

Par Alexandre PEINOIT

Article commenté : *Évolution des pratiques de nutrition parentérale dans un Centre de Lutte Contre Le Cancer : Évaluations des Pratiques Professionnelles comparatives,* Peinoit et al., *Bull Cancer* (2023).



Introduction

La dénutrition touche 20 à 70 % des patients atteints de cancer, selon l'âge du patient, le type et le stade du cancer. Les conséquences de cette dénutrition sont majeures notamment l'impact négatif sur le pronostic et l'état général. La Nutrition Parentérale (NP) est une tech-

nique de nutrition artificielle fréquemment utilisée en oncologie malgré ses potentiels effets secondaires, la lourdeur de sa prescription et de son suivi clinico-biologique. Deux Évaluations des Pratiques Professionnelles (EPP) ont été réalisées en 2016 et en 2019 afin d'évaluer

les pratiques de la NP du Centre de Lutte Contre Le Cancer de Rennes, Eugène Marquis (CEM). L'objectif de cette deuxième EPP était de vérifier l'amélioration ou non des pratiques depuis la première EPP.

Méthodes

Les dossiers des patients adultes hospitalisés, qui ont reçu de la NP entre le 1^{er} janvier 2018 et le 30 avril 2019 ont été analysés rétrospectivement. Les pratiques du CEM ont été évaluées selon les vingt critères d'éva-

luations des pratiques professionnelles en nutrition clinique concernant la nutrition parentérale chez l'adulte, établis par la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme. Nous avons effectué des analyses sta-

tistiques à l'aide du test de Fisher pour comparer les résultats de chaque critère d'évaluation entre les deux EPP. Une valeur $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Entre le 1^{er} Janvier 2018 et le 30 Avril 2019, 86 hospitalisations avec une prescription de NP ont été analysées. Sur les 69 patients, 66 % étaient des femmes, l'âge moyen et médian était de 60 ans. Il s'agissait le plus souvent de patients d'oncologie médicale en soins palliatifs.

Les tumeurs gynécologiques et digestives représentent les deux principales localisations tumorales. Le syndrome occlusif et la prise en charge pour soins palliatifs étaient les deux motifs principaux d'hospitalisation. Les critères de démarche qualité institutionnels, les modalités

de prescriptions, les indications justifiant sa prescription ainsi que l'ajout de micronutriments et de vitamines ont été améliorés. Cependant, l'évaluation du statut nutritionnel, les apports énergétiques totaux, la surveillance et la durée de la NP restent associés à de mauvais résultats.

Discussion

Notre étude semble objectiver une amélioration de la pertinence de l'indication de la NP, de la prescription et du suivi des patients grâce à l'informatisation de la prescription et de la formation des professionnels. Les systèmes informatiques pourraient être encore améliorés : renseignement obligatoire des données cliniques et biologiques pré-thérapeutiques lors d'une prescription, alerte de l'équipe référente en NP, organisation automatique du suivi clinique et biologique. La NP reste trop souvent prescrite en situation

palliative exclusive. La NP garde une place importante si le patient risque davantage de décéder de dénutrition que de la progression du cancer, par exemple dans le cas d'une carcinose péritonéale avec syndrome occlusif. L'intérêt de la NP sur la qualité de vie reste controversé. Nous devrions décider de l'intérêt de la NP dans les situations palliatives au sein d'une réunion multidisciplinaire avec une équipe de référence en nutrition artificielle. Des essais prospectifs randomisés devraient être réalisés chez des patients atteints d'un can-

cer de stade avancé, avec des groupes de patients plus homogènes, stratifiés en fonction du type de cancer et du traitement, afin d'évaluer dans quelles situations cliniques, l'utilisation de la NP serait bénéfique. Nous devons poursuivre nos améliorations, en particulier, l'évaluation clinique et biologique initiale ainsi que la surveillance. Il faut une équipe de référence pour améliorer la prise en charge des patients traités par NP. Une nouvelle EPP pourrait être effectuée après la mise en œuvre de mesures correctives.

Références

1. Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. August 2021;32 (8):1025-33.
2. Som M, Chelle F, Vauleon E, et al. Évaluation des pratiques professionnelles (EPP) en nutrition parentérale au Centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC) de Rennes. *Nutr Clin Métabolisme*. September 2016;30 (3):290-6.
3. Bozzetti F. The role of parenteral nutrition in patients with malignant bowel obstruction. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. Dec 2019;27 (12):4393-9.
4. Bouleuc C, Anota A, Cornet C, et al. Impact on Health-Related Quality of Life of Parenteral Nutrition for Patients with Advanced Cancer Cachexia: Results from a Randomized Controlled Trial. *The Oncologist*. May 2020;25 (5):e843-51.
5. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nutr Clin Métabolisme*. Dec 2012;26 (4):151-8.

ONCOLOGIE UROLOGIQUE

Par Clara HELAL

Utilité clinique du séquençage de l'ADN tumoral circulant dans le cancer urothélial métastatique, Poster ASCO 2023.



Introduction

Le cancer de vessie, dixième cancer le plus répandu dans le monde, est le cancer urologique le plus fréquent après la prostate. Le cancer urothélial des voies excrétrices supérieures représente quant à lui 5 à 10 % de tous les cancers urothéliaux. Parmi ces deux localisations, 90 % sont des carcinomes urothéliaux. Au diagnostic, 25 % des patients sont atteints d'une TVIM localement avancée ou métastatique, de pronostic sombre (1).

Bien que le traitement standard de première intention repose sur une poly-chimiothérapie à base sels de platine, le paysage thérapeutique des carcinomes urothéliaux métastatiques a rapidement évolué au cours de la dernière décennie (2). Des inhibiteurs de check-point immunitaire (ICI) sont désormais disponibles pour les patients PD-L1 positifs (atezolizumab) et unfit pour la chimiothérapie à base de platine (pembrolizumab), avec une survie médiane de 12 à 16 mois. L'entretien par ICI (avelumab) est recommandé pour les patients dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothé-

rapie à base de platine, avec une médiane de survie passant de 14 à 21 mois. Dans le cas contraire, le pembrolizumab est disponible comme traitement de deuxième intention. L'anticorps conjugué (ADC) enfortumab vedotin ciblant la Nectine-4 a montré une amélioration de la survie globale en troisième ligne. Enfin, chez les patients précédemment traités par chimiothérapie à base de platine et immunothérapie, l'inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR), l'erdafitinib, a récemment démontré une amélioration de la survie globale chez les patients porteurs de mutations FGFR3 ou de fusions du FGFR2/3.

Outre le FGFR, d'autres altérations moléculaires potentielles pourraient être ciblées, car le carcinome urothélial est caractérisé par une fréquence de mutations somatiques nettement plus élevée que d'autres tumeurs solides. Le développement des techniques de biologie moléculaire et en particulier l'essor du séquençage ont constitué une étape essentielle

dans la compréhension de la carcinogénèse urothéliale. Ainsi, au sein des TVIM, des altérations génétiques récurrentes ont été identifiées, impliquant notamment les voies de réparation de l'ADN, la régulation épigénétique et le cycle cellulaire, ou encore la voie RTK/RAS/PI3K. Une nouvelle classification dite « moléculaire » basée sur ces altérations génomiques est désormais utilisée pour stratifier les patients, servant de véritable biomarqueur pour l'orientation du traitement (3). Compte tenu de ces applications, chaque patient devrait aujourd'hui pouvoir bénéficier d'une caractérisation génomique. Toutefois, le tissu tumoral de la tumeur primitive peut être difficile à récupérer rapidement, et prélever une nouvelle biopsie d'une lésion métastatique est un geste invasif, rarement réalisable sans risque.

Chez les patients atteints de cancer de l'ADN tumoral circulant (ADNct) peut être détecté dans le plasma au moyen de biopsies dites « liquides », y compris chez les patients atteints

de carcinome urothélial. Cette approche présente l'avantage d'être moins invasive qu'une biopsie tissulaire classique et permet, en s'affranchissant des

Matériel et méthode

Les patients atteints de cancers urothéliaux métastatiques ont été inclus prospectivement dans l'étude STING (NCT04932525) de l'Institut Gustave Roussy, au sein de laquelle l'ADN tumoral circulant a été séquencé à l'aide du Foundation One Liquid CDx

étapes nécessaires au traitement et à la conservation du tissu tumoral, d'obtenir rapidement les résultats de l'analyse génomique.

Assay (comprenant 324 gènes, la détection de la charge mutationnelle tumorale (TMB), et le statut d'instabilité des microsatellites). Chaque rapport génomique a été examiné et discuté au sein d'un comité multidisciplinaire hebdomadaire, dans le

Néanmoins, très peu de données sont disponibles concernant la valeur clinique de l'ADNct dans la prise en charge du cancer urothélial en situation métastatique.

but d'élaborer des suggestions de traitement. Ainsi, les patients inclus dans l'étude et pour lesquels une altération moléculaire a été identifiée ont pu bénéficier de la thérapie adaptée au sein d'essais cliniques de phase I en cours à Gustave Roussy.

Résultats

Entre janvier 2021 et juin 2022, 140 patients ont été séquencés. Le délai médian d'obtention des résultats du profilage moléculaire était de 20 jours (IC95 : [20-21]). Le profil génomique rapporté par l'analyse de l'ADN tumoral circulant était similaire au profil génomique somatique déjà rapporté dans des cohortes sur tissu tumoral. La concordance intra-patient d'échan-

tillons sériels d'ADN tumoral circulant était forte ($r = 0,843$ IC95 : [0,631-0,938], $p < 0,001$). Au moins une cible actionnable a été détectée chez 63 patients (45 %) avec un total de 35 altérations ciblables, dont le TMB élevé (≥ 12 mutations/Mb) (N= 39, 21,1 %), et des altérations FGFR3 (N= 20, 10,8 %), et HRD (N= 14, 7,6 %). Le comité multidisciplinaire a recommandé une thé-

rapie ciblée pour 63 patients (45,0 %). Au total, huit patients (5,7 %) ont été traités, avec un taux de réponse global de 50 % (IC95 : 15,70-84,30) et une SSP médiane de 5,2 mois (IC95 : 4,1 - NR). Les altérations FGFR3 ont été associées à une SSP plus courte chez les patients traités par immunothérapie.

Discussion

Dans notre étude, nous avons observé que le paysage des altérations moléculaires obtenu à partir d'ADNct est cohérent avec de précédentes études ayant identifié les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, l'épigénétique, la régulation du cycle cellulaire ou la voie RTK/RAS/PI3K comme étant les gènes les plus fréquemment mutés dans le carcinome urothélial métastatique (3,4). Nous avons également montré que l'utilisation de l'ADNct offre de nouvelles possibilités de thérapie ciblée. En troisième ligne,

le taux de réponse global est de 10 % avec la monochimiothérapie (taxanes ou vinflunine), d'environ 30 à 40 % avec l'ADC et de 40 % avec l'erdafitinib (inhibiteur du FGFR) (5). Par conséquent, le taux de réponse de 50 % observé dans notre cohorte semble prometteur, en particulier chez ces patients lourdement prétraités. La détection de cibles exploitables chez 45 % des patients est encourageante, car elle suggère qu'une proportion significative de patients pourrait bénéficier de thérapies adaptées aux alté-

rations génomiques. On constate néanmoins que la proportion de patients ayant effectivement reçu le traitement suggéré est faible. Ainsi, seuls huit des 63 patients ont reçu la thérapie recommandée, ce qui signifie que 55 patients étaient « unfits » pour un essai clinique. Ceci souligne l'importance de réaliser une biopsie liquide dès le diagnostic de maladie métastatique.

L'abondance de l'ADNct varie selon les patients, les types de cancer et les stades cliniques. Dans notre cohorte, nous avons

mis en évidence que l'abondance d'ADNct était corrélée au nombre de sites métastatiques. Ces résultats suggèrent, tout comme de précédentes études, qu'un niveau élevé d'ADNct est associé à une maladie plus agressive (6-9). Toutefois, en ne considérant que les 43 patients ayant bénéficié d'une biopsie liquide en première ligne et en utilisant un modèle multivarié incorporant le score de Bajorin, nous n'avons pas observé d'association entre l'abondance de l'ADNct et la survie globale. Ce résultat pourrait être dû à un

manque de puissance (en raison du petit nombre de patients inclus dans notre étude) puisque l'abondance de l'ADNct s'est avérée être un facteur pronostique indépendant pour la SG en première ligne dans une cohorte précédente (10).

Enfin, l'analyse de l'ADNct effectuée sur des biopsies liquides pratiquées de façon séquentielle a montré une reproductibilité intra-patient remarquable. Bien qu'il existe des données contradictoires (11), nos observations soutiennent l'idée que l'ADNct

est un test reproductible en pratique clinique quotidienne.

L'ADNct peut néanmoins présenter des résultats faussement négatifs ou ne rapporter qu'une hématopoïèse clonale (12). L'une des limites de notre étude est l'absence de biopsie tissulaire appariée pour valider et comparer nos résultats génomiques sanguins. D'autres limites sont la conception rétrospective et le fait que les biopsies liquides ont été réalisées à des moments différents dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Conclusion

Dans l'ensemble, notre analyse démontre que le profilage génomique via le séquençage d'ADN tumoral circulant des

patients atteints de cancers urothéliaux métastatiques est une technique reproductible et fiable pour initier rapidement

une thérapie ciblant les altérations moléculaires génomiques détectées.

Références

1. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet*. 3 déc 2016;388 (10061):2796-810.
2. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. mars 2022;33 (3):244-58.
3. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 19 oct 2017;171 (3):540-556.e25.
4. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. avr 2020;77 (4):420-33. 17. Weinstein JN, Akbani R, Broom BM, Wang W, Verhaak RGW, McConkey D, et al. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. mars 2014;507 (7492):315-22.
5. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 25 juill 2019;381 (4):338-48.
6. Pol Y van der, Mouliere F. Toward the Early Detection of Cancer by Decoding the Epigenetic and Environmental Fingerprints of Cell-Free DNA. *Cancer Cell*. 14 oct 2019;36 (4):350-68.
7. Corcoran RB. Circulating Tumor DNA: Clinical Monitoring and Early Detection. *Annual Review of Cancer Biology*. 2019;3 (1):187-201.
8. Bredno J, Lipson J, Venn O, Aravanis AM, Jamshidi A. Clinical correlates of circulating cell-free DNA tumor fraction. *PLoS One*. 25 août 2021;16 (8):e0256436.
9. Shohdy KS, Villamar DM, Cao Y, Trieu J, Price KS, Nagy R, et al. Serial ctDNA analysis predicts clinical progression in patients with advanced urothelial carcinoma. *Br J Cancer*. févr 2022;126 (3):430-9.
10. Vandekerckhove G, Lavoie JM, Annala M, Murtha AJ, Sundahl N, Walz S, et al. Plasma ctDNA is a tumor tissue surrogate and enables clinical-genomic stratification of metastatic bladder cancer. *Nat Commun*. 8 janv 2021;12 (1):184.
11. Barata PC, Koshkin VS, Funchain P, Sohal D, Pritchard A, Klek S, et al. Next-generation sequencing (NGS) of cell-free circulating tumor DNA and tumor tissue in patients with advanced urothelial cancer: a pilot assessment of concordance. *Ann Oncol*. 1 oct 2017;28 (10):2458-63.
12. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumor DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. août 2022;33 (8):750-68.

MICROBIOTE ET IMMUNOTHÉRAPIE

Par **Matthieu DELAYE**

Le microbiote pourrait-il expliquer la meilleure réponse à l'immunothérapie observée chez les patients obèses ?

Article commenté : *Obesity, cancer, and response to immune checkpoint inhibitors: Could the gut microbiota be the mechanistic link?. Delaye M et al. Pharmacol Ther.*



L'obésité a longtemps été considérée comme un facteur de mauvais pronostic des cancers, notamment à cause des comorbidités associées, des complications opératoires plus fréquentes et de la production hormonale par le tissu adipeux (pour les cancers hormono-dépendant)... Cependant, les données récentes semblent modérer ce propos. Premièrement, la définition même des patients obèses pose question. Une définition uniquement basée sur l'IMC est réductrice et ne différencie par exemple pas la population particulière des patients obèse-sarcopéniques, à haut risque de toxicité de traitement et de mauvais pronostic. Deuxièmement, plusieurs études ont montré que les patients obèses avaient une meilleure réponse et survie sous immunothérapie (cohorte rétrospective dans le mélanome, analyse secondaire poolée de plusieurs essais cliniques dans le cancer bronchique ...). Plusieurs hypothèses sont formulées dans les articles, mais ne reposent sur aucune donnée: meilleure exposition aux anticorps monoclonaux car moins métabolisés au

niveau hépatique du fait de la NASH chez les patients obèses, « dysfonction immunitaire » chez le patient obèse que l'immunothérapie inverserait ...

L'idée de cet article est née il y a deux ans, lors d'une revue de presse de l'AERIO. Nous avons discuté successivement de deux articles : le premier présentait les résultats d'une analyse secondaire d'un essai clinique d'immunothérapie, qui trouvait qu'un IMC élevé était associé à des meilleurs résultats, et notamment une meilleure survie globale des patients de l'essai, donc dans la lignée des articles présentés ci-dessus. Le second, était un vaste article de revue systématique de la littérature, qui récapitulait les données concernant les profils de microbiote digestif associés ou non à la réponse aux immunothérapies. De plus en plus de données suggèrent en effet que certains profils de microbiote et même certains taxa sont associés à des meilleures réponses aux immunothérapies. Il a longtemps été discuté si ces observations étaient uniquement incidentielles : micro-

biote uniquement témoin d'un état immunitaire prédisposant la réponse à l'immunothérapie ou microbiote véritable acteur de la réponse immunitaire ? Aujourd'hui, les données mécanistiques et les premières données cliniques sont plutôt en faveur de la seconde hypothèse.

Ainsi, les patients obèses semblent mieux répondre à l'immunothérapie, et le microbiote digestif semble pouvoir influencer la réponse à l'immunothérapie ; sachant qu'il était décrit depuis plusieurs années que les patients obèses avaient un profil de microbiote particulier, nous nous sommes demandés s'il existait des arguments dans la littérature pour penser que la meilleure réponse à l'immunothérapie observée chez les patients obèses ou en surpoids pouvait être expliquée par leur microbiote particulier.

Pour cela, nous avons d'abord résumé les hypothèses mécanistiques qui supporteraient l'hypothèse évoquée. Un des mécanismes potentiel concerne la leptine. En effet, le microbiote pourrait moduler les taux



de leptine qui sont associés à l'expression de PDL1 et à la production de macrophages pro-inflammatoires. De plus, certaines bactéries sur-représentées chez les patients obèses pourraient moduler le ratio LT CD4/LT helper et moduler les réponses Th1 et Th17. Enfin, il existe une réactivité croisée des cellules T avec certaines bactéries présentes dans le microbiote des patients obèses.

Ensuite, nous avons croisé les données descriptives du microbiote dans les travaux étudiant le microbiote des sujets obèses avec les données des études étudiant le microbiote des répondeurs/ non répondeurs aux immunothérapies. Si certaines espèces sont bien retrouvées à la fois chez les patients obèses et les répondeurs à l'immunothérapie (*Lactobacillus* spp, *B. fragilis*...) c'est l'inverse pour d'autres espèces (*Blautia hydrogenotrophica* ou *Ruminococcus obeum* associées à l'obésité et à une

mauvaise réponse à l'immunothérapie). De plus, les bactéries pour lesquels l'association avec la réponse aux immunothérapies est la mieux documentée (*Akkermansia muciniphila* et *Faecalibacterium prausnitzii*) sont plutôt surreprésentées chez les patients normopondérés que chez les patients en surpoids.

Enfin, nous avons cherché des données cliniques supportant l'hypothèse, mais dans les essais qui mettent en évidence la meilleure réponse des patients obèses à l'immunothérapie il n'y avait pas d'étude du microbiote, et les essais étudiant l'influence du microbiote sur la réponse à l'immunothérapie ne rapportaient quasi jamais les IMC des patients.

Ainsi, il existe un rationnel mécanistique pour lier obésité, microbiote et réponse à l'immunothérapie ; mais le croisement des données de microbiote des patients obèses et des patients

répondeurs à l'immunothérapie sont contradictoires et les données cliniques actuellement trop limitées.

Il est en revanche certain que les patients obèses représentent une population particulière sur le plan pharmacologique et immunitaire, et que l'explorer plus en avant permettra probablement de mieux décrypter les paramètres et mécanismes influençant la réponse à l'immunothérapie. Il est également certain que le microbiote est acteur important de l'immunité et de la réponse aux traitements. Son étude est en revanche complexe et à haut risque d'erreur, et les efforts récents de standardisation des analyses et d'études mécanistiques permettront probablement de corriger le tir.

Quant à nous, nous espérons que des équipes se saisiront de notre hypothèse et pourront nous dire dans quelques années si nous avons tort ou raison.

SÉLECTION D'ARTICLES MARQUANTS, REVUE DE PRESSE



ONCOLOGIE NÉPHROLOGIE

Par Elise DOMINJON

Article commenté : *Revue systématique des protocoles d'hydratation et impact de la supplémentation de magnésium sur la prévention de la néphrotoxicité du cisplatine publié par Juanjuan et al, Clinical and Experimental Nephrology, août 2023.*



Les diminutions de dose de cisplatine sont majoritairement dues à sa toxicité rénale.

Le cisplatine est éliminé par voie urinaire. Il s'accumule dans les cellules tubulaires rénales en y entrant via les récepteurs Ctr1 et OCT2. La formation d'adduits, c'est-à-dire des ponts inter ou intra-brin d'ADN (ADN-platine-ADN) par le cisplatine se fait au niveau de l'ADN notamment mitochondrial qui a des capacités réduites de réparation. Les cellules tubulaires ont une densité importante de mitochon-

dries expliquant une sensibilité particulière au cisplatine.

La fuite de magnésium rénale est un des premiers marqueurs de la toxicité tubulaire induite par cette chimiothérapie. Le cisplatine bloque également l'absorption gastrique du magnésium. Ces 2 mécanismes provoquent des hypomagnésémies importantes. Certaines études (Cf. sources) ont montré que le magnésium et le calcium sont impliqués dans le fonctionnement des transporteurs actifs d'efflux du cisplatine des cellules tubulaires rénales. Les

hypomagnésémies augmentent donc la concentration du cisplatine dans les cellules tubulaires et donc leur nécrose et/ou apoptose.

La prévention de la néphrotoxicité est évidemment primordiale lors de l'utilisation de ce sel de platine. À ce jour, la seule recommandation pour la prévention de la toxicité rénale du cisplatine est l'hyperhydratation pour diminuer la demi-vie, le temps de transport tubulaire et la concentration urinaire du cisplatine. Il n'existe pas de préconisation de volume ou de durée d'hydratation.

Les auteurs présentent leur article en 2 temps : revue des protocoles d'hydratation puis méta-analyse sur l'efficacité de la supplémentation en Mg²⁺ dans la néphroprotection :

Revue systématique des protocoles d'hydratation

Les auteurs ont sélectionné 33 articles (issus de Cochrane, PubMed et Embrase) publiés avant septembre 2020. Le critère de jugement principal des études devait être la survenue d'une néphrotoxicité induite par le cisplatine. Les patients ont reçu différents protocoles d'hydratation péri-cisplatine, sans critère de dose.

5 protocoles principaux d'hydratation ont été identifiés dans les études choisies

Hydratation per os	Hydratation courte	Diurèse forcée	Hydratation de bas volume	Hydratation supplémentation en magnésium :
2 études incluses : 1 randomisée, 1 rétrospective	9 études incluses : 1 prospective et 8 rétrospectives	7 études incluses : 5 rétrospectives, 1 prospective + 1 randomisée	2 études incluses : 2 rétrospectives	13 études incluses : 2 randomisées, 1 prospective et 10 rétrospectives
500 ml minimum jusqu'au maximum possible par le patient	Entre 1000 ml et 2050 ml en 4 à 6H IV	Utilisation de furosémide et/ou mannitol ou acétazolamide	1700 ml à 2500 ml IV et une partie PO	Supplémentation IV avec dose différente +/- supplémentation oral
2 études indiquent que la voie orale est aussi sûre que la voie IV.	Toutes concluent que ce protocole est sûr même avec des doses jusqu'à 100 mg/m ²	Les conclusions divergent : absence de bénéfice, aggravation (pour l'étude randomisée) ou amélioration de la toxicité rénale	Conclusion : Ce protocole est sûr et réalisable sans sur-risque rénale.	Conclusion : à l'unanimité, la supplémentation permet de prévenir toxicité rénale du cisplatine

Méta-analyse concernant la survenue de néphrotoxicité chez les patients hydratés avec ou sans supplémentation de magnésium

Cette analyse inclut 11 études rétrospectives. Le critère de jugement principal était la néphrotoxicité définie par la diminution du DFG ou diminution de la clairance de la créatinine ou augmentation de la créatinine ou augmentation de l'urée.

L'ensemble des études conclut à une diminution de la toxicité rénale lors de la supplémenta-

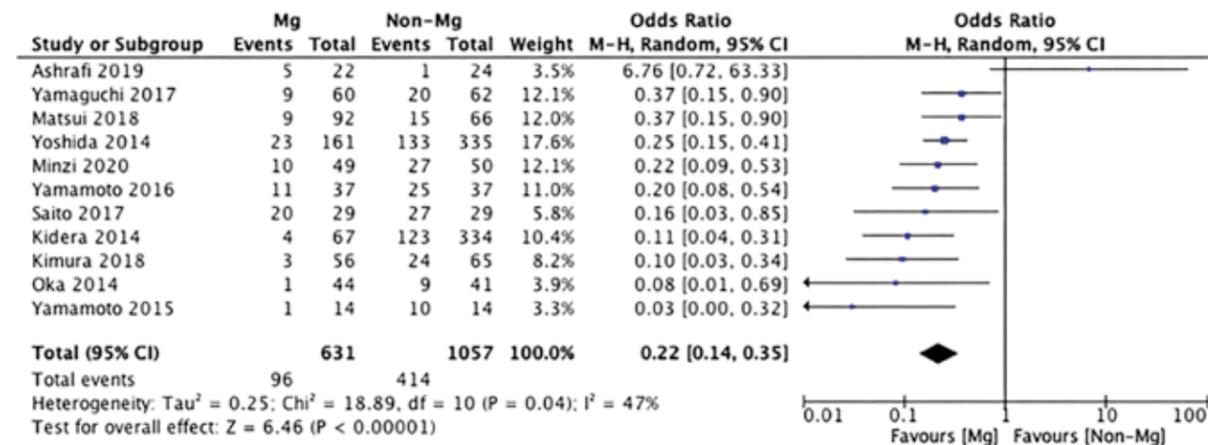
tion en magnésium quelle que soit la dose et en particulier pour les petites dose (< 40 mg/m²).

Les principales limites de cette méta-analyse sont une hétérogénéité importante des études sélectionnées avec un indice² de 47 % ainsi que l'inclusion d'études rétrospectives de faible niveau de preuve uniquement.

Pour conclure, les auteurs présentent la supplémentation en magnésium comme un moyen sûr et peu coûteux pour améliorer la néphroprotection à faire entrer dans les recommandations officielles.

Fig. 3

From: [A systematic review for prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity using different hydration protocols and meta-analysis for magnesium hydrate supplementation](#)



Relationship between use of magnesium supplementation with cisplatin-induced nephrotoxicity (forest plot)

Sources :

- Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (17): 2608-14. doi:10.1016/j.ejca.2008.08.005. PubMed PMID:18796350.

- Sobrero A, Guglielmi A, Aschele C, et al. Current strategies to reduce cisplatin toxicity. *J Chemother* 1990;2:3-7.

ONCOLOGIE PSYCHIATRIE

Par Adrien ROUSSEAU

Article commenté : Potter AL, Haridas C, Neumann K, et al. Incidence, Timing, and Factors Associated With Suicide Among Patients Undergoing Surgery for Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 2023;9 (3):308-315. doi:10.1001/jamaoncol.2022.6549.



Jusqu'à présent, aucune étude récente n'a évalué l'épidémiologie du suicide chez les patients ayant subi une chirurgie carcinologique, alors qu'un nombre important rapportent des troubles de l'humeur après une chirurgie.

Il s'agit d'une étude observationnelle sur base médico-administrative, avec pour objectifs d'évaluer l'incidence du suicide après une chirurgie carcinologique, examiner la temporalité des suicides et les facteurs de

risque associés. Elle repose sur la base de données du SEER (surveillance, epidemiology and end results program), recoupant 18 registres étatsuniens représentant 28 % de la population des USA. Il s'agit de données indivi-

duelles, sur les caractéristiques des patients, de leur tumeur, des traitements et des causes de mortalité.

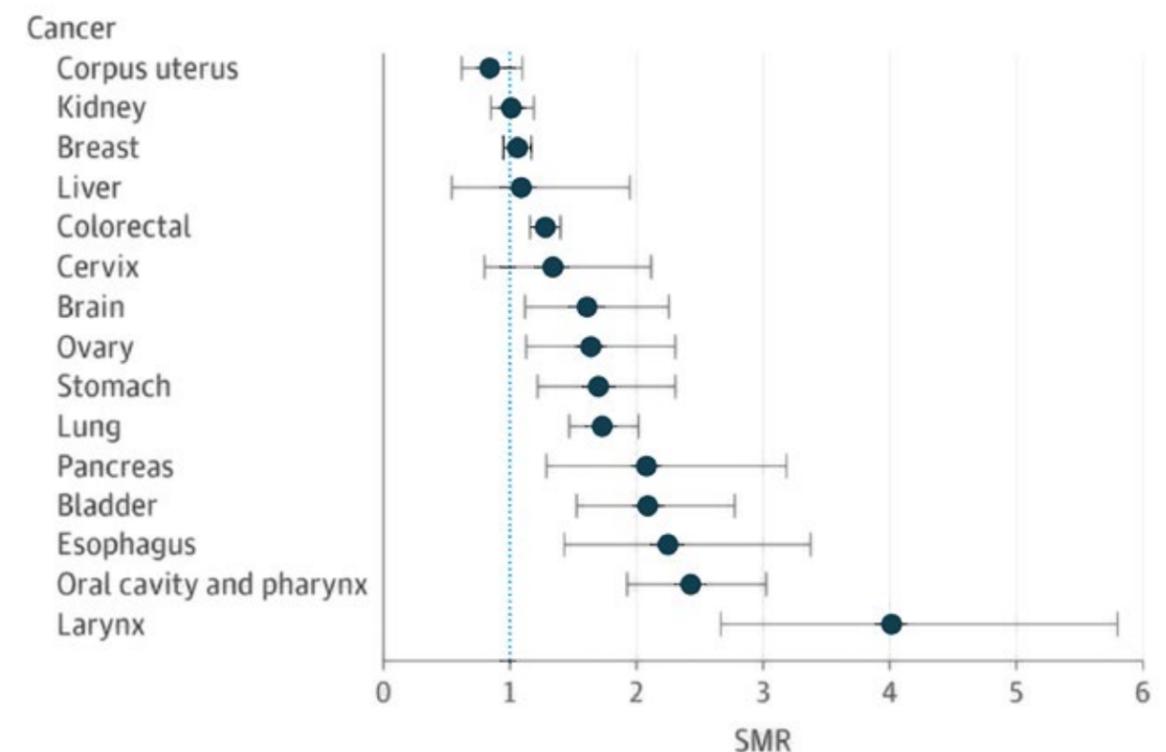
17 cancers ont été sélectionnés (cerveau, sein, col utérin, colon, endomètre, oesophage, rein, larynx, foie, poumon, cavité oral, ovaire, pancréas, pharynx, rectum, estomac, vessie). La période d'intérêt était de 2000 à 2016 et le critère d'inclusion était d'avoir une chirurgie pour un de ces 17 cancers, identifiés par code ICD. Les patients avec de multiples tumeurs étaient exclus. Des ratios de mortalité standardisé (SMR)

ont été calculés et comparés à l'incidence de suicide dans la population générale américaine. La standardisation était sur l'âge, le sexe, l'éthnie et l'année de décès. Pour les patients inclus de 2000 à 2011, un taux de survie globale à 5 ans était calculé par cancer. Une association entre ce taux et la durée médiane au suicide par cancer était étudiée, à l'aide d'une régression linéaire pondérée par le nombre de suicide par site de cancer. Une analyse pour recherche des caractéristiques associée à l'augmentation du risque de suicide était également recherchée, à l'aide d'un modèle

multivarié de Fine & Gray avec risques compétitifs (suicide vs décès d'autre cause). Un facteur d'interaction a été ajouté entre le sexe et le statut marital. La sélection des variables pour le modèle multivarié et le choix d'intégrer un facteur d'interaction ne sont pas justifiés par les auteurs.

L'analyse a porté sur 1 811 397 patients, dont 1494 (0.08 %) sont décédés par suicide. Les patients de moins de 50 ans représentaient environ 20 % de la population et les femmes environ 75 %. Les sujets étaient en majorité caucasiens (81 %),

Figure 1. Standardized Mortality Ratios (SMRs) of Suicide by Cancer Site



The SMRs of suicide compare the incidence of suicide among patients undergoing cancer-directed surgery with the incidence of suicide in the general US population. The SMRs were standardized by age, sex, race, and year of death. Error bars indicate 95% CIs.

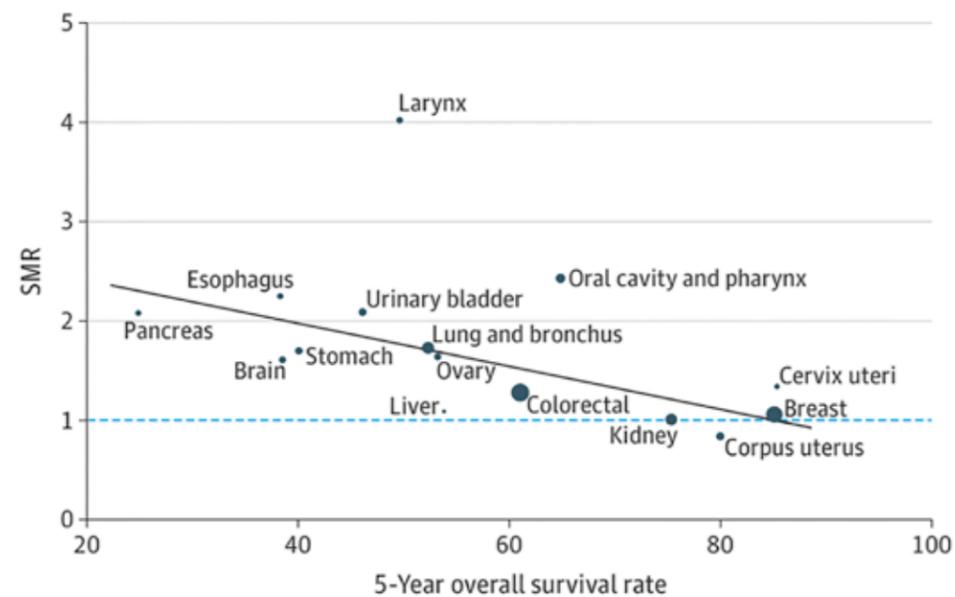
mariés (56 %) et avec un cancer localisé (56.6 %). Le cancer du sein était le plus fréquent (41 %), sans chimiothérapie (63.7 %) et sans radiothérapie (67.8 %). Le registre californien était le plus représenté (39.8 %). L'incidence standardisée du suicide dans cette population était plus élevée

que dans la population générale (SMR, 1.29; 95 % CI, 1.23-1.36). Les SMR étaient significativement élevés pour les cancers suivants : cerveau, vessie, colon, rectum, oesophage, larynx, poumon, cavité orale, pharynx, ovaire, pancréas et estomac. Ils n'étaient pas significativement élevés dans

les cancers suivants : sein, col utérin, endomètre, rein et foie.

L'incidence standardisée du suicide était inversement corrélée avec le taux de survie à 5 ans, autrement dit plus le pronostic de la tumeur était péjoratif, plus l'incidence de suicide était élevée.

Figure 2. Scatterplot of the Standardized Mortality Ratio (SMR) of Suicide for Each Cancer Site vs the 5-Year Overall Survival for Each Cancer Site



The SMRs were standardized by age, sex, race, and year of death. The size of each point corresponds to the number of suicides for each cancer site. The line of best fit was calculated using linear regression weighted by the number of suicides for each cancer site.

Au niveau du timing du suicide, 3 % survenait dans le premier mois, 21 % dans la première année et 50 % dans les 3 ans suivant la chirurgie. Le temps médian au suicide variait selon la localisation, passant de 11.5 mois pour les tumeurs cérébrales à 78.0 mois. Plus le SMR de suicide était élevé et plus celui-ci intervenait précocement.

Dans l'analyse multivariée, les facteurs associés avec un plus grand risque de suicide étaient : caucasien, âge jeune, sexe masculin, divorcé ou célibataire. Il existait une interaction entre le sexe et le statut marital : les femmes veuves n'avaient pas de risque augmenté par rapport aux femmes mariées, alors que les hommes veufs avaient

un risque augmenté par rapport aux hommes mariés. Recevoir une radiothérapie et avoir une chirurgie pour une métastase étaient associés à un risque plus faible de suicide.

Au total, ces résultats sont cohérents avec les facteurs de risque de suicide de la population générale. Les chirurgies car-

cinologiques sont associées avec une augmentation de l'incidence des suicides. Par ailleurs, plus le cancer associé est grave et plus les suicides sont fréquents et précoces. Le risque particulièrement élevé avec les cancers ORL, et on pourrait y voir un lien avec le caractère délabrant et handicapant de la chirurgie. Les cancers sénologiques et gynécologiques ne sont pas associés à une augmentation de la mortalité par suicide. On pourrait y voir plusieurs explications : bien qu'il y ait eu une standardisation sur le sexe, il s'agit de cancers quasi exclusivement féminins, population qui réalise plus de tentatives mais avec une létalité plus

faible que les hommes. Or ici ce sont les suicides et non les tentatives qui sont mesurés. Une autre explication pourrait être que la dimension « après-cancer » est mieux intégrée dans ces filières de soins, et des soutiens psychologiques pourraient être plus fréquents.

Cette étude présente des limitations. Le reporting n'est pas parfait : pas de flow-chart, procédure de sélection des variables non décrite, absence de représentation de courbes d'incidences cumulées et absence de mesure des HR risque-spécifique en plus des HR de sous distribution. On peut aussi s'in-

terroger sur la validité externe de la population, composée en majorité de californien et aux 3/4 de femmes (ce qui s'explique par l'absence du cancer de prostate dans les tumeurs étudiées). De plus, la base de données du SEER ne contient pas d'information sur les comorbidités psychiatriques et somatiques qui pourraient influencer le risque suicidaire.

Il s'agit toutefois d'une étude importante dans la prise en charge des patients de chirurgie du cancer, pour laquelle doivent être développées des filières de soins de prise en charge globale.

ONCOLOGIE UROLOGIQUE

Par Arthur PEYROTTE

Cancer de la prostate localement avancé : prostatectomie, radiothérapie, intensification... Où en sommes-nous ?

Article commenté : *How To Manage T3b Prostate Cancer in the Contemporary Era : The Benefits of Surgery ; European Urology Open Science ; 2023*



Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme et se situe au troisième rang des décès par cancer. Environ 80 % des cancers de prostate sont diagnostiqués au stade localisé. Parmi eux, le cancer à haut risque représente une entité hétérogène que les différents praticiens doivent savoir prendre en charge. Le pronos-

tic des malades atteints de CaP dépend de paramètres clinique (cT au toucher rectal), biologique (PSA), anatomo-pathologique (score ISUP, anciennement score de Gleason) et radiologique (IRM prostatique). Ces critères permettent de classer les malades selon leur risque de récurrence biochimique et d'adapter le traitement à chaque individu.

L'avènement de l'IRM multiparamétrique a permis de mieux caractériser la taille et la localisation des lésions prostatiques, ainsi que de mieux appréhender le risque d'invasion loco-régionale. Plus d'un tiers des CaP considérés comme localisés au toucher rectal seraient reclassés T3a (invasion de la capsule prostatique) ou T3b (invasion



Par Arthur PEYROTTE

Résultats à très long terme de l'essai PROTECT : chirurgie, radiothérapie ou surveillance pour le cancer de prostate localisé ?

Article commenté : *Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer ; New England Journal Of Medicine ; 2023.*

des vésicules séminales) après IRM. Ces patients présentent donc une maladie localement avancée pour laquelle un traitement curatif reste indiqué. Dans cette situation, la prostatectomie est souvent délaissée au profit de la radiothérapie par crainte d'une résection non carcinologique. Cette « idée reçue » n'est basée sur aucun niveau de preuve. En réalité, la chirurgie apparaît comme une option thérapeutique valide et ce pour plusieurs raisons.

Premièrement, les recommandations françaises (AFU 2022) et européennes (EAU 2023) placent la prostatectomie comme traitement de référence dans le cadre d'une stratégie multimodale. Bien que les patients atteints de CaP localement avancé présentent un risque accru de marges positives et d'envahissement ganglionnaire, ceux traités par chirurgie ont une survie sans maladie à 10 ans comprise entre 80 % et 95 %, en fonction du nombre de critères de mauvais pronostic (ISUP>3, >cT2 et PSA>20ng/mL). Sur la base de ces critères, leur survie ne diffère pas de celle des patients traités par radiothérapie. Par conséquent, la chirurgie ne doit pas être exclue chez des patients bien sélectionnés.

Deuxièmement, la chirurgie est la pierre angulaire du traitement multimodal. Si un traitement complémentaire est nécessaire après prostatectomie, celui-ci dépend du score ISUP, des marges chirurgicales et de la présence d'un envahisse-

ment ganglionnaire. Un certain nombre de patients atteints de CaP localement avancé ne présenteront aucun de ces critères et ne recevront jamais de radiothérapie complémentaire. Dans l'étude ARTISTIC – méta-analyse démontrant la non-infériorité de la radiothérapie différée par rapport à la radiothérapie adjuvante chez des patients ayant un risque de récurrence élevé – plus de la moitié des patients présentant un seul facteur de risque ne recevaient jamais de radiothérapie, réduisant ainsi significativement les toxicités associées.

Troisièmement, l'étendue locale de la maladie peut être surestimée par l'IRM. Soeterik et al. (2021) ainsi que Draulans et al. (2021) ont rapporté jusqu'à 20 % de «downstaging» entre l'IRM préopératoire et la pièce de prostatectomie. Ne pas proposer de chirurgie dans cette situation reviendrait à priver 1 malade sur 5 d'une option thérapeutique valide.

Enfin, si l'on se penche sur l'alternative que représente la radiothérapie, cette dernière n'est pas dépourvue de limites, notamment en ce qui concerne le choix du traitement à la rechute biologique. Alors que les traitements de rattrapage après chirurgie sont bien codifiés (radiothérapie plus ou moins associée à l'hormonothérapie), l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des CaP en récurrence initialement traités par radiothérapie est hétérogène et s'accompagne d'une toxicité urinaire et diges-

tive significative. La stéréotaxie semble réduire ces effets indésirables et pourrait jouer un rôle dans cette indication.

Il convient cependant de rappeler que tous les patients atteints d'un CaP localement avancé ne sont pas éligibles à la prostatectomie. L'essai STAMPEDE M0 a récemment démontré que les patients à très haut risque (cN1 ou présentant 2 des 3 critères suivants : PSA>40ng/mL, ISUP>3, >cT2) traités par radiothérapie bénéficiaient d'une amélioration en survie globale d'une intensification par abiraterone (HR 0,60 ; 0,48-0,73 ; p<0,0001). Les données de deux essais similaires (ENZARAD pour l'enzalutamide et ATLAS pour l'apalutamide) devraient venir confirmer ces résultats. Sur le même schéma, des essais d'intensification ont été lancés dans le contexte périopératoire : l'essai PROTEUS (apalutamide en néoadjuvant) et l'essai français SUGAR porté par l'Association Française d'Urologie, qui compare le darolutamide avant et après chirurgie au placebo.

Au total, la prise en charge du CaP localement avancé n'est pas univoque et doit faire l'objet de discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. La chirurgie garde sa place en particulier dans le cadre d'une stratégie multimodale. Les résultats de l'essai prospectif multicentrique SPCG-15 comparant la radio-hormonothérapie à la chirurgie dans ce contexte sont vivement attendus.

Les résultats à 15 ans de l'essai PROTECT (PROstate TEsting for Cancer and Treatment) ont récemment été dévoilés dans le New England Journal of Medicine. Pour rappel, il s'agit d'un essai clinique prospectif randomisé comparant la prostatectomie, la radiothérapie et la surveillance chez des patients atteints d'un cancer de prostate (CaP) localisé. Plus de 82 000 hommes âgés de 50 à 69 ans ont été screenés sur la base du PSA entre 1999 et 2009 au Royaume-Uni. Un CaP localisé a été diagnostiqué chez 2 664 d'entre eux. Parmi ces derniers, 1 643 ont été inclus, 553 dans le bras chirurgie, 545 dans le bras radiothérapie et 545 dans le bras surveillance (« active monitoring »). La surveillance comprenait un dosage du PSA tous les 3 mois la première année puis tous les 6 à 12 mois. Des examens complémentaires étaient réalisés si le PSA avait augmenté de plus de 50 % sur l'année précédente. Le critère de jugement principal était la mortalité spécifique. Les critères de jugement secondaires correspondaient à la mortalité toute cause confondue, l'apparition de métastase et la progression clinique (critère composite). D'un point de vue démographique, plus d'un tiers des patients inclus présentaient un cancer de prostate de risque intermédiaire ou élevé au moment du diagnostic.

Après une médiane de suivi de 15 ans (11-21 ans), 45 (2,7 %) patients sont décédés de leur cancer : 12 (2,2 %) dans le groupe de prostatectomie, 16 (2,9 %) dans le groupe radiothérapie et 17 (3,1 %) dans le groupe surveillance (p = 0,53). La mortalité globale était répartie de manière homogène entre les groupes avec un total de 356 (21,7 %) décès. 26 (4,7 %) patients du groupe prostatectomie ont développé des métastases, 27 (5,0 %) dans le groupe radiothérapie et 51 (9,4 %) dans le groupe surveillance. Concernant l'initiation d'un traitement médicamenteux, 69 (12,7 %) patients du groupe surveillance ont reçu une hormonothérapie au long cours, 40 (7,2 %) dans le groupe prostatectomie et 42 (7,7 %) dans le groupe radiothérapie. Parmi les 259 hommes (15,8 %) présentant une progression locale, 141 (25,9 %) étaient issus du groupe surveillance, 58 (10,5 %) du groupe prostatectomie et 60 (11,0 %) du groupe radiothérapie. Enfin, au terme du suivi, 61 % des patients initialement randomisés dans le groupe surveillance ont bénéficié d'un traitement curatif contre 90 % et 92 % dans les groupes prostatectomie et radiothérapie.

Concernant la qualité de vie, il n'y avait pas de différence entre les groupes, et ce pour tous les scores utilisés. Au bout de 12 ans

de suivi, le taux d'incontinence urinaire et de dysfonction érectiles étaient respectivement de 24 % et de 87 % dans le groupe prostatectomie, 11 % et 83 % dans le groupe surveillance, 8 % et 85 % dans le groupe radiothérapie. Le taux d'incontinence fécale était en défaveur du groupe radiothérapie (12 % contre 6 % pour les groupes surveillance et chirurgie).

Ces résultats appellent plusieurs commentaires.

Premièrement, il semble ne pas y avoir de différence en termes de mortalité par cancer de la prostate entre les différents groupes. Bien que la survenue de métastases, l'ajout d'hormonothérapie et le taux de progression soient significativement en défaveur du groupe surveillance, ces données n'ont pas de traduction en survie spécifique et en survie globale.

Deuxièmement, on pourrait penser que l'essai a inclus en grande majorité des patients à faible risque chez qui la surveillance active est l'option recommandée. En réalité, 28 à 34 % des patients étaient classés à risque intermédiaire ou élevé en fonction des critères de stratification utilisés. Dans les analyses en sous-groupe, les patients à risque intermédiaire ou élevé traités par surveillance ne décédaient pas plus de leur cancer de prostate,

que ce soit en comparaison à la chirurgie ou à la radiothérapie.

Par ailleurs, les critères de surveillance (« active monitoring ») différent de ceux dictés par nos recommandations (« active surveillance », à savoir PSA/6 mois, toucher rectal annuel, IRM annuelle et biopsies anniversaires). Malgré son intensité moins « agressive » par rapport à la surveillance active contemporaine, la survie spécifique du groupe « active monitoring » ne diffère pas de celle des traitements curatifs, renforçant l'intérêt du suivi dans ce contexte. Cette attitude de plus en plus expectative permettrait de réduire le surtraitement des patients.

Toutefois, cette étude reste critiquable sur certains aspects. D'abord sur le fait que le CaP est une maladie hétérogène qui ne peut être réduite à 3 groupes pronostiques. Bien que la part de cancers à risque intermédiaire ou élevé ne soit pas négligeable dans cet essai, il convient de

rappeler que 77 % des patients présentaient un ISUP 1 et que le PSA médian était de 4,6 ng/mL. Se pose donc la question de l'extrapolation de ces résultats à une population plus large de CaP. Ensuite sur le fait que les outils diagnostiques et thérapeutiques ont évolué depuis l'initiation de l'essai. Sur la période de recrutement de l'étude, les investigateurs n'utilisaient pas d'IRM dans le bilan diagnostique. Le patient ne pouvait donc pas bénéficier de biopsies avec fusion d'image. Or nous savons depuis les essais MRI-FIRST et PRECISION que les biopsies ciblées par IRM détectent plus de CaP cliniquement significatifs et diminuent le risque de diagnostiquer des CaP non cliniquement significatifs. Les résultats de PROTECT ne sont pas applicables à notre démarche diagnostique et thérapeutique contemporaine. Enfin, de nouvelles méthodes de stratification de risque ont vu le jour depuis l'initiation de cette étude. Au-delà du stade clinique, du PSA

et du score ISUP, des tests génomiques sont actuellement disponibles et peuvent fournir des informations pronostiques importantes. Le test STOCKHOLM-3 par exemple a prouvé son utilité dans la détection précoce du CaP et l'aide à la décision thérapeutique.

En conclusion, la survie des patients atteints de cancer de prostate localisé reste élevée après une médiane de suivi de 15 ans (96-97 %). La surveillance telle que décrite dans cet essai semble être une option valide en comparaison aux traitements curatifs. Cependant, la population était majoritairement représentée par des patients à faible risque de récurrence. Malgré cela, le groupe surveillance présentait un surrisque de développer des métastases. L'amélioration de la stratégie diagnostique et de la stratification du risque permettrait de mieux sélectionner nos malades et d'éviter un éventuel surtraitement.



Par Elliot TOKARSKI (relecture A. Peyrottes)

La fin de la cystectomie ? Pas pour tout de suite...

Article commenté : *Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis ; Lancet Oncology ; 2023.*

Zlotta et al. ont récemment publié une étude rétrospective multicentrique comparant les résultats oncologiques de la cystectomie à ceux du traitement trimodal (TMT) dans le cadre des tumeurs de vessie infiltrant le muscle (TVIM) localisées. Le TMT

associait une résection trans-urétrale de vessie (RTUV) à une radiochimiothérapie et pouvait être potentialisé par une chimiothérapie (néo)adjuvante. Les patients étaient éligibles s'ils présentaient un carcinome urothélial unique, classé cT2-T4N0M0, de moins

de 7 cm, sans hydronéphrose bilatérale et sans CIS diffus. Les autres types histologiques et l'atteinte concomitante du haut appareil urinaire représentaient des critères d'exclusion. Chaque patient était éligible aux deux alternatives thérapeutiques.

Au total, 722 patients ont été inclus, 440 dans le groupe cystectomie et 282 dans le groupe TMT.

Le critère de jugement principal était la survie sans métastases. Les critères de jugement secondaires correspondaient à la survie globale, la survie spécifique et la survie sans maladie. Les analyses ont été menées après appariement des patients à l'aide d'un

Commentaire

En 2018, le cancer de la vessie était le dixième cancer le plus fréquent dans le monde, et son traitement comptait parmi les plus coûteux. Selon GLOBOCAN, 573 000 nouveaux cas de cancer de vessie ont été diagnostiqués dans le monde en 2020, pour 213 000 décès.

La cystectomie associée à une chimiothérapie péri-opératoire à base de cisplatine représente le traitement historique (et de référence) des TVIM localisées. Les dernières décennies ont vu se développer des techniques de préservation vésicale en alternative à la chirurgie radicale.

Parmi elles, le traitement trimodal est la seule recommandée. Ce dernier comprend une RTUV maximaliste suivie d'une radiothérapie associée à une chimiothérapie potentialisatrice (Cisplatine ou association 5-FU-Mitomycine).

Les recommandations actuelles (EAU 2022, AFU 2022) préconisent un TMT comme alternative à la cystectomie chez des patients répondant à des critères stricts : lésion localisée (T2-T3N0M0), sans CIS diffus ni hydronéphrose, avec une vessie de bonne qualité. Ces directives sont basées sur des études rétrospectives qui n'ont

score de propension selon deux méthodes différentes.

Après un suivi médian plus de 4 ans, les auteurs ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux modalités de traitement. La survie sans métastases à 5 ans était de 74 % (IC95 70-78 %) pour la cystectomie et de 75 % (IC95 70-80 %) pour le TMT (HR 0,89, IC95 0,7-1,2 ;

pas montré de différence entre TMT et traitement de référence. En 2011, Krause et al. présentaient une série de 473 patients atteints de TVIM cT2/3 traités par RTUV et radio (chimio)thérapie. La survie médiane était de 57,5 mois et les survies globales à 5, 10 et 15 ans respectivement de 49 %, 30 % et 19 %. Ces chiffres semblent superposables à ceux des patients traités par cystectomie. Kulkarni a réalisé en 2017 une analyse par score de propension comparant la cystectomie au TMT chez 162 patients et n'a pas retrouvé de différence significative en termes de survie globale (TMT : HR 0,85 ; IC95 0,43-1,66 ; p=0,63) ni de survie spécifique (HR 0,92 ; IC95 0,41-2,04 ; p=0,83).

L'étude présentée ici par Zlotta s'avère être plus puissante, comprendre plus de malades et moins de biais que celles retrouvées dans la littérature. Elle présente ainsi certains atouts qu'il faut souligner.

Premièrement, tous les patients inclus pouvaient recevoir de manière équivalente le TMT ou la cystectomie. Ce respect fondamental du principe d'équipose n'est malheureusement pas observé dans toutes les études

(p=0,40). De même la survie spécifique ne différait pas entre les deux groupes avec 81 % (IC95 77-85 %) de survie spécifique à 5 ans dans le groupe cystectomie et 84 % (IC95 79-89 %) dans le groupe TMT (HR 0,72, IC95 0,5-1,04 ; p=0,071). Étonnement, la survie globale (OS) était en faveur du groupe TMT avec une OS à 5 ans (66 % vs 73 %, HR 0,70 IC95 0,53-0,92 ; p=0,010).

(les critères d'éligibilité au TMT étant stringents, certains auteurs réservent la radiochimiothérapie aux patients inéligibles à la chirurgie).

Deuxièmement, un score de propension a été utilisé afin de prendre en compte certains facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, le stade de la maladie, l'hydronéphrose, et les modalités de chimiothérapie. Rappelons que l'unique moyen de s'affranchir d'éventuels facteurs confondants est la randomisation réalisée dans le cadre d'un essai clinique. Cependant la randomisation entre cystectomie et traitement conservateur semble difficile pour le malade, souvent désireux de conserver son réservoir vésical. En 2017, Hudart et al. ont lancé l'essai SPARE6, étude de faisabilité randomisant les patients atteints de TVIM entre TMT et cystectomie. L'étude a dû être clôturée précocement faute de recrutement, la plupart des patients refusant l'intervention chirurgicale comme alternative à la radio-chimiothérapie. Le score de propension, en pondérant les résultats selon les caractéristiques de chaque patient, permet de corriger au mieux le défaut de randomisation.

Enfin, les critères d'inclusion choisis par les auteurs étaient larges (hydronéphrose, CIS, T4...) ce qui permet une meilleure extrapolabilité des résultats.

L'article présente cependant plusieurs limites.

La première, et certainement la plus importante, est le caractère rétrospectif de l'analyse. Les biais de sélection et de mesure inhérents à la nature de ce type d'étude diminuent drastiquement la validité interne des résultats. Les auteurs évoquent cette limite et se justifient en avançant la difficulté de réaliser

un essai clinique randomisé dans ce contexte.

Par ailleurs, le critère de jugement principal choisi par les auteurs (survie sans métastase) n'a pas encore été validé comme critère intermédiaire de la survie globale des TVIM localisées. De même, le suivi médian était de 4,38 ans ce qui limite l'analyse des données en survie globale, quand nous savons que l'OS à 5 ans des TVIM opérées est d'environ 55 %. Il semble donc difficile de tirer des conclusions formelles sur les résultats de cette étude.

Enfin, les patients recevant ici une cystectomie bénéficiaient

d'une chimiothérapie péri-opératoire dans 40 % des cas, tandis que la littérature rapporte une fréquence de plus de 50 %. Les résultats du groupe cystectomie peuvent avoir été sous-évalués par un traitement suboptimal.

En conclusion, cette étude rétrospective multicentrique renforce la place du traitement trimodal comme alternative à la cystectomie chez des patients atteints de TVIM soigneusement sélectionnés. Des données prospectives (et si possible randomisées) semblent toutefois nécessaires pour valider ces données à plus long terme.

Par Louise DUFFAUT (relecture A. Peyrottes)

Everolimus adjuvant après chirurgie dans le carcinome rénal

Article commenté : *Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial ; The Lancet ; 2023*



L'étude EVEREST, essai randomisé, prospectif et multicentrique de phase III mené en double aveugle, a évalué l'efficacité de l'Everolimus à la dose de 10 milligrammes per os quotidiennement pendant 54 semaines après traitement chirurgical d'un carcinome rénal.

Les patients étaient inclus s'ils présentaient un carcinome à cellules rénales confirmé histologiquement, dont la résection chirurgicale était complète (marges saines) et avec un fort risque de récurrence. Le risque de récurrence était dichotomisé en « intermédiaire-haut » si les patients présentaient une tumeur

non métastatique de stade 1b ISUP 3/4, de stade 2 quel que soit le grade ou de stade 3a ISUP 1/2 et à « très haut risque » s'ils présentaient une tumeur de stade 3a ISUP 3/4, de stade ≥ 3b quel que soit le grade ou à partir du moment où ils présentaient des métastases ganglionnaires. Les critères d'exclusion étaient représentés par les carcinomes médullaires et des canaux collecteurs (tumeur de Bellini) ou les tumeurs métastatiques. La randomisation, effectuée après chirurgie, était équilibrée en 1:1 et stratifiée sur le groupe de risque, l'histologie et le performance status.

Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence définie comme le temps entre la randomisation et la récurrence du carcinome rénal (confirmée histologiquement ou par imagerie) ou le décès du patient. Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale et les données de toxicité.

Les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les groupes. 70 % des malades présentaient une maladie classée T3 et 55 % des patients appartenaient au groupe à très haut risque de récurrence. La grande majorité des patients ont bénéficié d'une néphrectomie totale

(90 %) et seulement 17 % présentaient un carcinome non à cellules claires.

Au total, 1545 patients ont été inclus entre avril 2011 et septembre 2016, parmi lesquels 1499 ont pu être analysés (755 dans le groupe Everolimus et 744 dans le groupe placebo). 479 patients (355 dans le bras Everolimus et 124 dans le bras placebo) n'ont pas pu recevoir la totalité du schéma thérapeutique. La médiane de suivi était de 76 mois (IQR 61-92).

La survie sans récurrence était plus longue dans le groupe Everolimus (67 % de survie sans récurrence à 5 ans vs 63 % dans le groupe placebo ; HR 0,9 (0,72-1) ; p=0,05) sans atteindre le seuil de significativité préspecifié. Les analyses en sous-groupe ont montré un bénéfice de l'Everolimus dans le groupe à très haut risque avec un HR de 0,79 (0,65-0,97 ; p=0,022). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes au terme du suivi (HR 0,90 ; 0,71-1,13 ; p=0,36). Le taux de survie globale estimé à 5 ans était de 87 % (95 % CI 84-89) dans le groupe Everolimus et 85 % (82-87) dans le groupe placebo. Sur le plan de la toxicité, 343 (46 %) événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus ont été recensés dans le groupe Everolimus, contre 79 (11 %) dans le

groupe placebo. Les EI de grade ≥ 3 les plus communs étaient la mucite (14 %), l'hypertriglycémie (11 %) et l'hyperglycémie (5 %). Aucun décès toxique n'a été rapporté.

Cette étude s'inscrit dans une période où des questionnements émergent concernant l'intensification thérapeutique des tumeurs à cellules rénales présentant un risque élevé de récurrence. Historiquement, l'étude S-TRAC – essai contrôlé randomisé comparant le Sunitinib au placebo dans ce contexte – a montré un bénéfice de l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) en survie sans récurrence sans bénéfice en survie globale. Du côté de l'immunothérapie, l'étude KEYNOTE 564 comparant le Pembrolizumab à un placebo en traitement adjuvant des cancers du rein localisés opérés est, à ce jour, le seul essai à avoir montré la supériorité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI), sans avoir le recul suffisant pour l'analyse de la survie globale.

Le choix de l'Everolimus semble surprenant à l'heure où cette molécule est relayée à la 3^e ligne du traitement des cancers rénaux métastatiques en cas d'échec ou d'inéligibilité aux ITK et aux ICI (cf ESMO guidelines, EAU guidelines). Cependant, faut-il le rappeler, cette étude a

été conçue dans les années 2010 à l'époque où l'immunothérapie faisait ses débuts.

Il convient toutefois de souligner les forces de cette étude. Tout d'abord son design d'essai clinique, prospectif, multicentrique avec un schéma de randomisation bien mené et une stratification sur des critères d'intérêt en font une étude puissante. Par ailleurs, l'analyse des données de survie en intention de traiter et des données de toxicité en per protocole permet de limiter les biais statistiques inhérents aux données manquantes. Enfin, le choix des études en sous-groupe notamment basées sur les groupes à risque est intéressant et permet de mettre en lumière une population qui pourrait bénéficier de l'Everolimus en péri-opératoire. Cependant ces données sont exploratoires et les résultats de l'essai sur la population globale restent négatifs.

Au total, les résultats de l'étude EVEREST ne sont pas en faveur de l'utilisation de l'Everolimus en adjuvant chez les patients opérés d'un carcinome rénal à fort risque de récurrence. Cet essai apporte du grain à moudre à la discussion de l'intensification du traitement des cancers du reins localisés dans un contexte où son indication est plus que débattue.

Par Julie BECLIN

Everolimus adjuvant après chirurgie dans le carcinome rénal

Article commenté : KENOTE-B61 : Pembrolizumab + Lenvatinib en 1^{ère} ligne dans les cancers du rein non à petite cellule avancés.



Les cancers du rein sont une grande famille de tumeurs. On différencie aujourd'hui au moins 16 sous-types histologiques.

Le sous-type le plus fréquent est le carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) pour lequel de nombreuses études ont permis d'établir des recommandations claires sur la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs.

En revanche en ce qui concerne les Carcinomes rénaux non à cellules claires (non-ccRCC), qui représentent 25 % des tumeurs du rein, il n'existe aucune recommandation claire, car trop peu représentés dans les études.

En pratique, plusieurs options thérapeutiques sont prescrites par analogie avec les stratégies des ccRCC utilisant des TKI et des immunothérapies, seuls ou en association.

KEYNOTE-B61 est la première étude de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association du Pembrolizumab avec le Lenvatinib dans les non-ccRCC.

Cette étude a été développée dans 28 centres dans 14 pays.

158 patients ont été inclus. 71 % des patients étaient des hommes, 81 % des patients étaient caucasiens et seulement 8 % des patients étaient dans le groupe de risque IMDC défavorable.

Sur le plan histologique 59 % avaient un carcinome papillaire, 18 % avaient un carcinome chromophile, 13 % avaient un carcinome non classé, 4 % avaient un carcinome à translocation et 6 %

avaient d'autres sous-types plus rares.

Étaient exclus les tumeurs de Bellini (carcinome des canaux collecteurs) qui sont des tumeurs agressives traitées en 1^{ère} ligne par chimiothérapie à base de sels de platine et les patients avec des métastases cérébrales évolutives ou atteints d'une méningite carcinomateuse.

Les patients étaient traités par une prise quotidienne de 20 mg de lenvatinib et d'une perfusion de pembrolizumab 400 mg toutes les 6 semaines

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective, correspondant aux patients présentant une réponse partielle ou complète confirmée par 2 imageries espacées d'au moins 4 semaines.

Dans cette étude 49 % des patients ont présenté une réponse objective dont 6 % de réponse complète.

Les carcinomes à translocation avaient le meilleur taux de réponse (67 %) et les carcinomes chromophobes étaient ceux qui répondaient le moins avec seulement 28 % de réponse objective. Par ailleurs les taux de réponses étaient semblables dans les différents sous-groupes analysés (selon le sous-type histologique, le statut IMDC, ou la présence ou non d'un contingent sarcomatoïde)

39 % des patients ont progressé ou sont décédés pendant l'étude. Les durées de réponse étaient prolongées. La proportion de patient présentant une réponse d'au moins 12 mois était estimée à 75 %, la médiane de durée de réponse n'a pas été atteinte pendant l'étude. Le

profil de tolérance dans cette étude était comparable aux autres études testant cette même association.

Au total dans cette étude l'association Pembrolizumab - Lenvatinib semble être une association prometteuse dans le traitement des carcinomes rénaux non à cellules claires avec des taux et une durée de réponses supérieurs à ceux retrouvés dans les différentes études sur l'utilisation des TKI et des immunothérapies en monothérapies dans les non-ccRCC.

Les carcinomes à cellules chromophobes semblent être moins sensibles à cette association. Des précédentes études de phase 2 semblent montrer une plus grande sensibilité de ces tumeurs aux inhibiteurs de mTOR qui pourrait être une piste de traitement encourageante.

Ces résultats doivent maintenant être confirmés par des études contrôlées de phase 3, notamment dans les carcinomes papillaires où l'association cabozantinib - nivolumab a également donné de très bons résultats dans une étude de phase 2.

Actuellement la stratégie thérapeutique de ces tumeurs rares doit être discutée dans des centres spécialisés.

L'inclusion dans un essai thérapeutique reste fortement recommandée. De plus, devant le développement de la médecine moléculaire comme pour beaucoup de tumeurs rares, il est encouragé de les inclure dans les programmes de séquençage à haut débit (SEQUOIA ou AURAGEN).

SÉNOLOGIE

Par Adrien ROUSSEAU

Article commenté : Cisplatin with Veliparib or placebo in metastatic triplenegative breast cancer and BRCA mutation-associated breast cancer (S1416): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial Eve Rodler et al. *Lancet Oncology* february 2023.



Les cancers du sein triplement négatifs aux récepteurs à la progestérone, aux œstrogènes et à l'HER2 représentent 15 % des cancers du sein. Il s'agit d'un groupe pronostique avec un taux de récurrence plus fréquent et une survie après récurrence plus faible. Ce sous-type a vu de récentes avancées avec l'arrivée de la chimio-immunothérapie en phase métastatique avec l'essai KEYNOTE-355 et en phase localisée avec l'essai KEYNOTE-522 et des cytotoxiques conjugués à des anticorps (ADC) en phase métastatique avec les essais ASCENT (sacituzumab-govitecan) et DESTINY-Breast04 (trastuzumab-deruxtecan).

Méthodes

Il s'agit d'une phase II, multicentrique, avec un bras placebo et un double aveugle, comparant cisplatine-veliparib à cisplatine-placebo.

La population source était :

- Femme ou Homme d'au moins 18 ans.
- Cancer du sein métastatique ou en récurrence.
- Récepteurs aux hormones négatifs (définition ASCO2013, dont <1 %) et HER-2 négatif (définition ASCO2013).
- RH+/HER2neg mais avec mutation constitutionnelle BRCA1/2 prouvée ou suspectée.

Une autre piste d'exploration concerne la voie de la recombinaison homologue. En effet, les cancers du sein triple négatifs présentent fréquemment des déficits dans la voie de la recombinaison homologue de l'ADN (HRD), de manière constitutionnelle ou somatique. 10 à 20 % de ces patientes présenteraient des mutations constitutionnelles de BRCA1/2 et 40 à 60 % un phénotype HRD. En ce sens, l'olaparib et le talazoparib ont déjà montré une amélioration de la progression-free survival (PFS) par rapport à une monochimiothérapie dans les cancers du sein HER2 négatif métastatiques avec une mutation constitutionnelle de BRCA1/2.

- 1 seule ligne métastatique précédente autorisée.
- Pas de carboplatine pendant au moins 12 mois.
- Pas de cisplatine ou d'inhibiteurs de PARP.
- Fonction d'organe « adéquate ».
- PS 0-2.
- Métastases cérébrale et symptômes neurologiques autorisés, si contrôlés et traités localement il y a plus de 14 jours.
- Pas de neuropathie périphérique >G1 persistante, pas d'ototoxicité >G1.

Le veliparib est un inhibiteur de PARP, avec une capacité de trapping plus faible, dont l'hématotoxicité serait moindre, et qui a montré une activité clinique dans les cancers du sein et de l'ovaire métastatiques.

Cet essai, S1416, est une étude de phase II visant à mesurer si l'addition de veliparib à une chimiothérapie à base de platine, montre des signes d'activité clinique chez les patientes avec un cancer du sein triple négatif métastatique, sans mutation constitutionnelle de BRCA1/2 mais avec un phénotype BRCA-like.

La randomisation était stratifiée sur la présence d'une précédente ligne de traitement.

Le cisplatine était administré à la dose de 75mg/m² J1=J21, et le veliparib 300mgx2/j de J1 à J14. La toxicité était évaluée à la fin de chaque cycle. Une réduction de veliparib était possible, selon des critères protocolaires. Après 4 cycles, le cisplatine pouvait être arrêté, à la discrétion du praticien.

Après la randomisation, les patients ont été testés de manière centralisée pour les mutations

BRCA1/2 ou like, afin d'être classifiés entre 3 groupes : mutation BRCA1/2 constitutionnelle, BRCA-like, non BRCA-like (ainsi qu'un 4^{ème} : indéterminé).

Pour le groupe BRCA-like, 4 biomarqueurs ont été utilisés : instabilité génomique, BRCA1/2 somatique, méthylation du promoteur de BRCA1 et mutation constitutionnelle de la recombinaison homologue.

Le critère de jugement principal était la PFS dans les 3 sous-groupes présélectionnés

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Survie globale (OS).
- Toxicité liée au traitement.
- Taux de réponse objective (ORR).

3 nombres de sujets nécessaires (NSN) ont été calculés pour les groupes de biomarqueurs, avec des risques beta de 20 % et des risques alpha de 10 % en unilatéral et un effet d'attendu de HR=0.57. Un nombre initial de 235 patients était prévu, mais en raison des patients non typables, un amendement a été réalisé et le NSN élevé à 324 patients.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées en intention de traiter et les analyses de tolérance en per-protocole. Le test du log-rank a été utilisé pour l'analyse du critère de jugement principal. Les modèles de Cox ont été utilisés pour les analyses multivariées, et leurs hypothèses vérifiées avec la visualisation graphique des résidus de Schoenfeld.

Les analyses en sous-groupe ont été réalisées de manière post-hoc. Une analyse intermédiaire pour futilité et s'informer sur les nombres d'inclusion selon le groupe de biomarqueur a été réalisé.

Résultats

355 patients ont été randomisés, mais 15 étaient inéligibles et exclus des analyses. Parmi les 320 analysés, 73 étaient indéfinis au niveau moléculaire. La population d'étude consistait en une quasi-totalité de femmes, majoritairement caucasiennes. 40 % avaient

un PS de 1 ou 2, entre 2 et 7 % n'étaient pas triple négatives, 70 % étaient en première ligne métastatique, 65 % avaient une maladie métastatique viscérale. Seules 10 % avaient reçu précédemment du carboplatine et 4 % des inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Il n'y

avait pas de déséquilibre majeur entre les deux groupes.

Parmi les 294 patientes testées, 13 % avaient une mutation BRCA1/2 constitutionnelle, 34 % un phénotype BRCA-like et 38 % un phénotype non BRCA-like.

Le suivi médian était de 11.1 mois, la proportionnalité des risques était vérifiée. Les survies sans progression médianes étaient :

- 6.2 vs 6.4 mois, p=0.54, dans le groupe mutation constitutionnelle de BRCA1/2
- 5.9 vs 4.2 mois, p=0.01, dans le groupe BRCA-like
- 4 vs 3 mois, p=0.57, dans le groupe non BRCA-like

Il n'y avait pas de différence significative en survie globale ou en taux de réponse objective, bien que ces deux critères soient numériquement plus importants dans le bras veliparib pour les patientes BRCA-like.

Il y avait plus d'effet secondaire sérieux dans le groupe veliparib : 19 % de G4 vs 5 %, une augmentation portée par les

neutropénies. Aucun cas de leucémie aigüe ou de myélodysplasie n'était rapporté dans le bras veliparib.

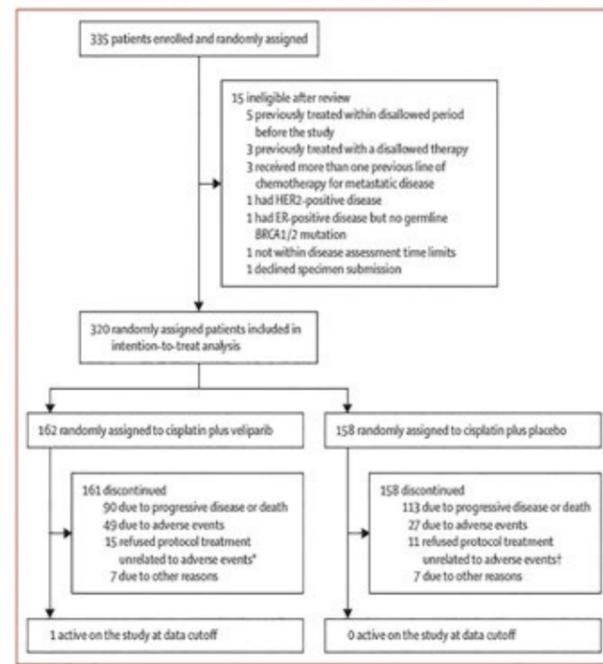


Figure 1: CONSORT profile and patient disposition
*Includes seven patients who did not receive any protocol therapy and were excluded from the safety analysis.
†All 11 patients did not receive any protocol therapy and were excluded from the safety analysis.

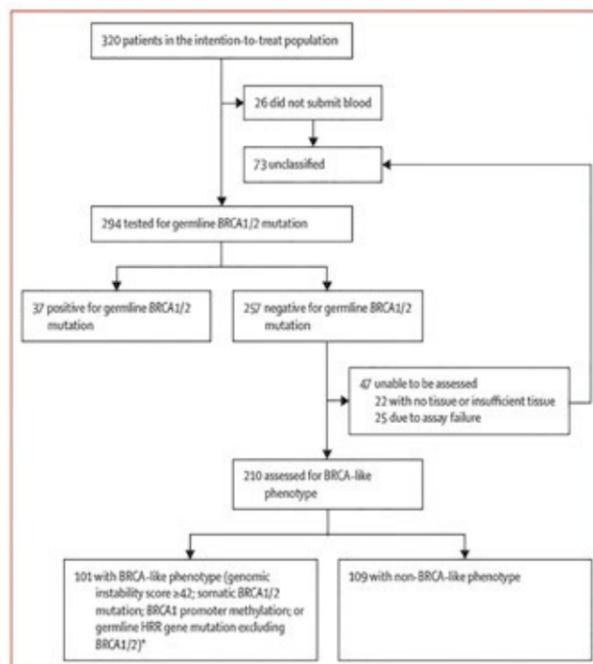


Figure 2: Distribution of patients in the predefined biomarker groups
HR23-homologous recombination repair. *Positivity for any one of the four markers placed the patient in the BRCA-like group.

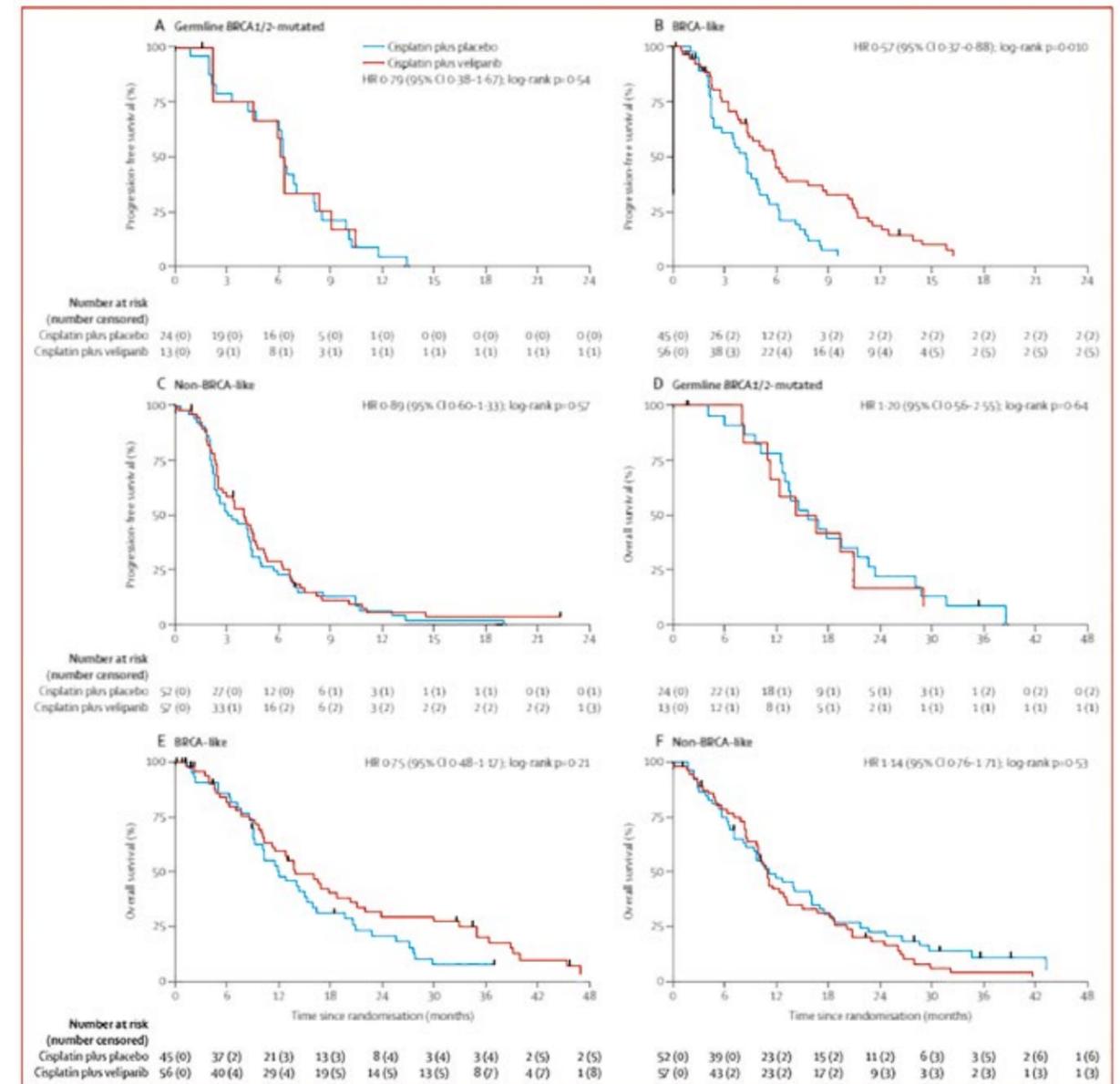


Figure 3: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (A-C) and overall survival (D-F) in the predefined biomarker groups

Discussion

Le veliparib en combinaison avec la chimiothérapie chez les patientes avec mutation BRCA1/2 constitutionnelle avait déjà montré son efficacité lors d'une phase III randomisée (BROCADE3). Cette nouvelle étude de phase II, indique une activité dans les cancers du sein BRCA-like. Il s'agit donc d'une étape positive pour évaluer l'efficacité en phase III dans cette population.

Cet essai a plusieurs points forts :

- L'effort du double aveugle qui était nécessaire car la PFS comme la tolérance sont des critères soumis à des mesures subjectives
- Les survies observées sous chimiothérapie seule ou sous inhibiteurs de PARP sont cohérentes avec les données de la littérature
- La présence de plusieurs bras avec et sans mutation permet d'affirmer le caractère prédictif du phénotype BRCA-like pour l'activité du veliparib

Cet essai a eu plusieurs défauts :

- Comparaisons multiples non prises en compte : une analyse intermédiaire et un critère de jugement principal « triple », sans ajustement du risque alpha
- Le NSN pour le groupe BRCA1/2, fixé à 63, n'a pas été atteint (37 patients), en raison de la dispo-

nibilité des inhibiteurs de PARP hors essai clinique pour ces patientes. Ainsi, on ne peut pas interpréter les résultats du groupe BRCA1/2 constitutionnelle

- Contrairement à ce qui est annoncé, l'analyse en ITT n'en est pas vraiment une, vu que tous les patients indéfinis en sont exclus. Ainsi, un biais de sélection peut être suspecté
- Contrairement à ce qui est annoncé dans le titre, il n'y pas que des triples négatifs
- Le suivi est pour l'instant trop court pour évaluer la toxicité hématologique à long terme
- Pas de précision sur une autorisation du cross-over entre les bras ? Même si cela a très peu d'influence sur l'évaluation de la PFS
- Les patientes étaient peu exposées à l'immunothérapie, contrairement au nouveau standard thérapeutique

Le design de phase II randomisée présente à la fois des avantages et des inconvénients [1]. Certains méthodologistes avancent que la randomisation assure une meilleure comparaison que les contrôles historiques et donc une meilleure chance d'avoir un succès en phase III. D'autres affirment qu'il n'y a pas d'étude ayant fait la démonstration de cette supériorité de succès en phase

III. Le design randomisé est particulièrement utile en médecine moléculaire, car permet d'avoir plusieurs bras, comme dans cette étude, et ainsi d'évaluer le caractère pronostique voir prédictif de biomarqueurs. De plus, il s'agit d'un design qui inspire plus la confiance des autorités de régulation et favorise donc un accès précoce sur le marché. En revanche, les phases II mono-bras sont plus simples à mettre en place, rencontrent moins de problèmes majeurs et vont plus souvent à complétion. Il faut environ 4 fois moins de patients, et on peut donc être plus exigeants sur les risques alpha et beta (qui sont souvent plus élevés dans les phases II randomisées). De plus, la randomisation dans une situation de petits effectifs ne garantit pas forcément l'équilibre des facteurs de confusion.

Au total cette étude est positive et va permettre la poursuite du développement en phase 3, dans la population BRCA-like. Mais plusieurs interrogations restent en suspens, comme la place après immunothérapie et surtout le positionnement vis-à-vis des ADC. Ainsi, si le bras contrôle reste le platine en monothérapie, le comparateur sera critiquable et la position du veliparib sera difficile à déterminer.

ONCOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

Par Lucie HOUDOU

Article commenté : *Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer, Mansoor R. Mirza, Dana M. Chase, Brian M et al, The New England Journal of Medicine, publié en mars 2023.*



Le cancer de l'endomètre, quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes en France, totalise près de 8000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Il s'impose comme la première cause de cancer gynécologique. En ce qui concerne les cancers de l'endomètre avancés ou récurrents, leur traitement standard repose sur un doublet de chimiothérapie composé de carboplatine et de paclitaxel. Le Dostarlimab, un anticorps monoclonal anti-PD1, a prouvé son efficacité dans le traitement des cancers de l'endomètre avancés ou récurrents dMMR-MSI-H ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. Cette étude examine l'efficacité et la sécurité du Dostarlimab en association avec le carboplatine et le paclitaxel, par rapport à un placebo combiné avec le carboplatine et le paclitaxel chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou en récurrence.

L'étude RUBY, internationale, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, a inclus des patientes atteintes de cancer de l'endomètre de stade avancé III ou IV ou en première récurrence.

Les patientes ont été aléatoirement assignées à recevoir soit du dostarlimab (500 mg), soit un placebo, en complément d'une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel, toutes les trois semaines (pour six cycles), suivi d'une administration de dostarlimab (1000 mg) ou de placebo toutes les six semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité, retrait du consentement ou décès, pour une durée maximale de trois ans.

Les objectifs principaux étaient la survie sans progression selon l'investigateur et la survie globale. Les critères de jugement secondaires incluaient la survie sans progression selon une évaluation par un comité indépendant, la réponse objective, la durée de la réponse, le temps jusqu'à la seconde progression, la qualité de vie, la tolérance, l'étude de la pharmacocinétique et l'immunogénicité.

Parmi les 494 patientes randomisées, 118 (23,9 %) présentaient des tumeurs dMMR-MSI-H. Dans cette population, la survie sans progression estimée à 24 mois était de 61,4 % dans le groupe dostarlimab contre 15,7 % dans le groupe placebo. Pour

la population globale, la survie sans progression à 24 mois était de 36,1 % avec le dostarlimab contre 18,1 % avec le placebo. La survie globale à 24 mois atteignait 71,3 % avec le dostarlimab contre 56 % avec le placebo. Nous avons observé une réduction de 72 % du risque de progression ou de décès dans la population dMMR-MSI-H et de 36 % dans la population globale.

Les effets secondaires les plus courants étaient la nausée, l'alopécie et la fatigue, avec une occurrence plus élevée d'événements indésirables sévères et graves dans le groupe dostarlimab. Les effets secondaires immuno-induits les plus fréquemment rencontrés étaient l'hypothyroïdie, l'éruption cutanée, les arthralgies et l'augmentation des ALAT.

Pour conclure, l'addition de dostarlimab à une chimiothérapie à base de carboplatine-paclitaxel a significativement amélioré la survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent, offrant un bénéfice substantiel dans la population dMMR-MSI-H.

Références

Gan HK, Grothey A, Pond GR, Moore MJ, Siu LL, Sargent D. Randomized phase II trials: inevitable or inadvisable? *J Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15):2641-7. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3343. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20406933.

Par Julie BECLIN

Article commenté : Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, et al. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer.* *New England Journal of Medicine.* 8 juin 2023.



Le cancer de l'endomètre est le 4ème cancer chez la femme, en augmentation ces dernières années. Il touche principalement les femmes caucasiennes à la ménopause.

Même si les progrès récents permettent aujourd'hui de guérir 95 % des patientes à un stade localisé, la mortalité des cancers de l'endomètre à un stade avancé reste toujours en augmentation avec 20 % de survie à 5 ans.

La biologie moléculaire est aujourd'hui un élément essentiel du diagnostic des tumeurs de l'endomètre que ce soit du point de vue du pronostic qu'au niveau de la stratégie thérapeutique.

4 groupes moléculaires se distinguent actuellement : les tumeurs POLE hypermutées de très bon pronostic, quasiment jamais métastatiques qui aujourd'hui se font poser la question d'une désescalade des traitements adjuvants, les tumeurs pMMR et les tumeurs dMMR de pronostic intermédiaire et les tumeurs mutées p53 de mauvais pronostic.

Résultats

Dans la cohorte pMMR, la survie sans progression est supérieure dans le bras pembrolizumab par rapport au bras placebo avec un HR à 0,54 et un gain en PFS de 9,4 mois.

Dans la cohorte dMMR, la supériorité du bras pembrolizumab est encore plus marquée dans

Cette étude évalue l'association du Pembrolizumab au Carboplatine - Paclitaxel, en 1ère ligne des tumeurs endométriales non opérables, soit localement avancées soit métastatiques, jusqu'alors traitées par Carboplatine-Paclitaxel seul pour 6 cycles.

Cette étude de phase 3 était multicentrique dans 4 pays, en double aveugle, contrôlée par placebo. Les patientes étaient séparées en 2 cohortes selon leur statut MMR puis randomisées en 2 bras, le bras pembrolizumab et le bras placebo.

Les patientes de l'étude recevaient Carboplatine AUC 5 - Paclitaxel 175 mg/m² - Pembrolizumab ou placebo 200 mg toutes les 3 semaines pour 6 cycles puis un traitement de maintenance par Pembrolizumab ou Placebo 400 mg toutes les 6 semaines pour 14 cycles.

Le critère de jugement principal était la PFS, les critères de jugement secondaires étaient la survie globale, la tolérance et la qualité de vie.

avec une diminution de 70 % du risque récidive ou de décès chez les patientes traitées avec pembrolizumab. Les courbes se séparent précocement avec un effet plateau qui semble se maintenir pendant toute la durée du suivi. La médiane de survie sans progression est à 8,7 mois chez les patientes du

Les patientes devaient avoir plus de 18 ans, être en bon état général, avoir eu un diagnostic de cancer de l'endomètre de stade III ou IV ou une récurrence non opérable, le statut MMR devait être disponible. Étaient exclus les carcinosarcomes et les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base de sel de platine dans les 12 mois.

Au total 591 patientes ont été incluses dans la cohorte pMMR, 295 ont été randomisées dans le bras à l'essai et 296 dans le bras placebo et 225 ont été incluses dans la cohorte dMMR, 112 ont été randomisées dans le bras à l'essai et 113 dans le bras placebo.

Les sous-types histologiques les plus représentés étaient les carcinomes endométriaux suivis des carcinosarcomes séreux.

La plupart des patientes avaient été opérées, et n'avaient jamais reçu de chimiothérapie ni de radiothérapie. Les caractéristiques initiales étaient semblables entre les 2 groupes en dehors du traitement à l'essai.

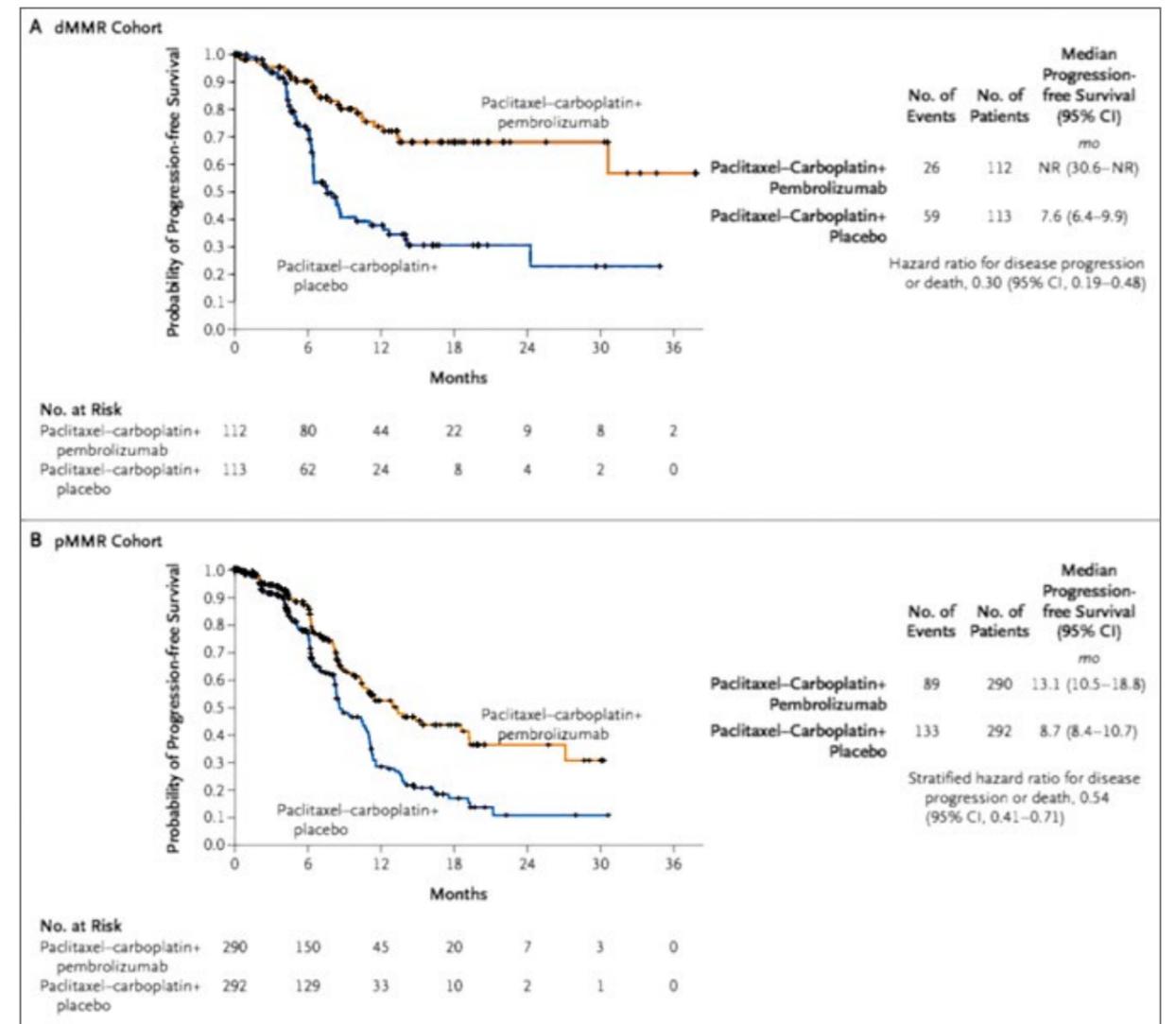
bras contrôle et n'était toujours pas atteinte à la fin de l'étude dans le bras pembrolizumab.

Ces résultats sont retrouvés dans tous les sous-groupes. Le profil de tolérance est semblable aux autres études associant de l'immunothérapie à la chimiothérapie.

Parallèlement l'essai RUBY évaluant l'association DOSTAR-LIMAB + chimiothérapie en 1ère ligne métastatique dans les tumeurs de l'endomètre a également donné de très bons résultats en PFS et en OS en popula-

tion globale (HR-OS 0.64) et en sous-groupe dans les tumeurs dMMR (HR-OS 0.3) avec aussi un effet plateau après 1 an de suivi. Au total l'ajout d'une immunothérapie à la chimiothérapie

semble très prometteur dans le traitement de 1ère ligne des tumeurs de l'endomètre métastatique, en particulier dans les tumeurs dMMR et devrait probablement faire évoluer les pratiques dans un futur proche.



ONCOLOGIE DIGESTIVE

Par Lucie HOUDOU

Article commenté : *Relacorilant 1 Nab-Paclitaxel in Patients With Recurrent, Platinum-Resistant Ovarian Cancer : A Three-Arm, Randomized, Controlled, Open-Label Phase II Study.* Nicoletta Colombo, Toon Van Gorp, Ursula A. Matulonis, et al., *Gynecologic Cancer*, 2023.



En France, le cancer de l'ovaire est une problématique de santé publique majeure, entraînant chaque année plus de 3 000 décès sur les 4 500 nouveaux cas diagnostiqués. Malgré les avancées thérapeutiques, les résultats demeurent médiocres pour les patientes atteintes de cancer de l'ovaire résistant au platine, particulièrement dans le cas des maladies initialement réfractaires au platine, pour lesquelles les essais thérapeutiques sont souvent inaccessibles. Cette étude repose sur l'idée que le cortisol, par son activation du récepteur aux glucocorticoïdes (GR), altère les mécanismes d'apoptose, diminuant de ce fait l'efficacité des traitements de chimiothérapie. Une expression élevée du GR a été constatée précédemment au sein des tumeurs ovariennes. Les inhibiteurs de microtubules tels que le nab-paclitaxel provoquent l'apoptose des cellules tumorales via les activités de BCL2 et FOXO3a, mais ces voies sont inhibées par les gènes cibles du GR. Le relacorilant, un Modulateur Sélectif du Récepteur des Glucocorticoïdes (MSRG), contrarie les effets du cortisol, permettant ainsi de rétablir les voies nécessaires à l'apoptose des

cellules tumorales induite par le nab-paclitaxel, améliorant ainsi l'efficacité de la chimiothérapie.

Cette étude de phase II, ouverte et contrôlée, inclut des femmes d'au moins 18 ans atteintes d'un cancer de l'ovaire récurrent, résistant/réfractaire au platine, de haut grade séreux ou endométrioïde de l'épithélium ovarien, du péritoine primaire, de la trompe de Fallope ou d'un carcinosarcome ovarien, ayant reçu jusqu'à quatre cycles de chimiothérapie antérieurs.

Parmi un total de 178 femmes, trois groupes distincts ont été formés aléatoirement :

- 1) nab-paclitaxel (80 mg/m²) combiné à du relacorilant intermittent (150 mg la veille, le jour et après le nab-paclitaxel).
- 2) nab-paclitaxel (80 mg/m²) combiné à du relacorilant continu (100 mg/jour).
- 3) monothérapie de nab-paclitaxel (100 mg/m²).

L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). Les critères secondaires incluaient le taux de réponse objective (TRO), la durée de la réponse (DOR), la survie globale (SG) et

la tolérance. L'association du relacorilant intermittent et du nab-paclitaxel a permis une amélioration de la SSP et de la DOR par rapport à la monothérapie de nab-paclitaxel, tandis que le TRO restait comparable entre les groupes. La SG a également été améliorée, alors que l'association du relacorilant continu et du nab-paclitaxel n'a pas amélioré la SSP par rapport à la monothérapie. La tolérance était comparable entre les trois groupes. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus couramment observés étaient la neutropénie, l'anémie, la neuropathie périphérique et l'asthénie.

Il s'agit de la première étude contrôlée et randomisée sur ce sujet. Même si l'étude n'a pas rempli son objectif majeur, l'association intermittente de relacorilant et de nab-paclitaxel a conduit à une amélioration de la SSP, de la DOR et de la SG par rapport à la monothérapie, tout en maintenant un bon niveau de tolérance. De plus, une analyse pharmaco-dynamique a validé que cette combinaison pouvait inhiber les gènes cibles du GR. Une étude de phase III en cours vise à confirmer ces résultats.

Par Adrien ROUSSEAU

Cancer du rectum, avancée dans la stratégie péri-opératoire avec l'essai PROSPECT ?



Article commenté : *Schrag D, Shi Q, Weiser MR, et al., Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer.* *N Engl J Med.* 2023 Jun 4. doi : 10.1056/NEJMoa2303269. Epub ahead of print.

Le cancer du rectum concerne 125 000 personnes en Europe chaque année. Des facteurs de risque comme l'obésité ou le diabète sont reconnus, mais 13 % des cancers du rectum seraient liés à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR). Les tumeurs à 15 cm ou moins de la marge anale sont concernées. En plus d'un examen clinique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une rectoscopie sont recommandés pour le staging. L'écho-endoscopie et l'IRM sont également indispensables. Les toutes petites tumeurs (cT1N0) peuvent bénéficier d'une

résection endoscopique, tandis que les autres tumeurs localisées bénéficieront d'une résection totale du mésorectum. A partir du stade localement avancé (T3-4 ou N1-2) la radiothérapie voire radiochimiothérapie avant chirurgie est recommandée. Les conséquences à long terme de ces traitements peuvent être des douleurs chroniques, de l'incontinence fécale et des difficultés sexuelles.

Dans cette situation de cancer du rectum localement avancé, il a été démontré que la radiochimiothérapie diminuait le risque de récidive, au prix d'une toxicité plus

élevée et que ce bénéfice était majoré en situation néo-adjuvante. Il y a également des données sur l'efficacité en termes de taux de réponse du FOLFOX dans ce schéma. Ainsi, l'essai PROSPECT a été construit pour tester l'hypothèse de la non-infériorité du FOLFOX en comparaison à la radiochimiothérapie en thérapie néo-adjuvante des cancers du rectum localement avancés éligibles à une chirurgie préservant le sphincter.

PROSPECT est un essai académique de phase II/III randomisé en ouvert, multicentrique et de non-infériorité.

Population source

- Adulte avec un cancer du rectum non traité prouvé histologiquement.
- T2N+ ou T3Nindifférent.
- Chirurgien devait considérer une radiochimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie pré-

servant le sphincter anal comme le traitement approprié - ECOG 0-1-2.

Étaient exclus :

- T4, au moins 4 N+, tumeurs dans les 3mm de la marge radiale.

- Précédente radiothérapie pelvienne ou chimiothérapie dans les 5 ans.
- Bilan biologique anormal.

Interventions

Les patients étaient évalués par IRM, mais elle n'était pas obligatoire. Une combinaison de scanner + échoendoscopie était suffisante.

Le bras contrôle était traité ainsi :
- Radiothérapie pelvienne de 50.4Gy en 28 fractions, 3D ou IMRT au choix du radiothérapeute.

- Concomitante à du 5FU en IV continue 225mg/m² par jour ou capécitabine 825mg/m² x2/j 5 jours par semaine, au choix de l'oncologue médical.

- Chimiothérapie adjuvante de 8 cycles de Folfox suggérée mais pas obligatoire.

Le bras expérimental était traité ainsi :

- 6 cycles de FOLFOX modifié : oxaliplatine 85mg/m² à J1, 5FU 400mg/m² en bolus suivi d'une

infusion sur 22h de 600mg/m², J1=J14.

- Restaging par imagerie pelvienne et rectoscopie.

- Puis chirurgie. Modalités (robot, laparoscopie, laparotomie) au choix du chirurgien.

- Si moins de 5 cycles réalisés (pour toxicité) ou diminution tu-

morale inférieure à 20 %, alors chimioradiothérapie de rattrapage (3D ou IMRT au choix du radiothérapeute).

- Si chirurgie R1 ou R2, alors chimiothérapie adjuvante recommandée. Schéma libre, mais 6 cycles de FOLFOX étaient suggérés.

Sur le plan statistique

Il s'agissait d'une phase 2 transformée en phase 3, après avis de l'Independent Data Monitoring Committee (IDMC), prévu a priori. La randomisation stratifiée sur l'ECOG. Le critère de jugement principal était la survie sans maladie (DFS). Les critères secondaires étaient : la survie globale (OS), survie sans récurrence locale.

Un amendement du protocole a eu lieu en 2016, motivé par le faible nombre d'événements. Initialement un co critère de juge-

ment principal était prévu (DFS+ taux de récurrence) mais il a été changé en DFS uniquement. Le statisticien ayant refait le design n'était pas au courant des données. Il y a eu d'autres amendements au protocole plus mineurs au cours de l'étude.

La borne de non-infériorité a été définie comme un HR à 1.29, soit une survie à 5ans inférieure de 5 % dans le bras expérimental (FOLFOX). Un panel d'une 50aine d'experts (médecins et patients)

a considéré qu'il s'agissait d'une marge acceptable lors d'un sondage interactif.

Le risque alpha unilatéral a été partagé entre l'analyse intermédiaire (0.001) et l'analyse finale (0.049). L'analyse a été réalisée en per-protocole. Un modèle de Cox à risque proportionnel a été utilisé avec comme variables d'ajustement l'âge et le statut ganglionnaire.

Population étudiée

1194 patients ont été randomisés. 46 ont retiré leur consentement dans le bras radiochimiothérapie contre seulement 5 dans le bras FOLFOX. Le suivi médian était de 58 mois.

L'âge moyen était de 57 ans, il y avait environ 2/3 d'hommes, majoritairement blancs (85 %). Près de 40 % des patients présentaient une obésité. La localisation de la tumeur était en médiane à 8 cm de la marge anale. Entre 60 et 65

% des patients avaient une maladie ganglionnaire et 15 % n'ont pas pu bénéficier d'IRM.

Les femmes étaient plus nombreuses dans le bras FOLFOX (36.9 % vs 31.9 %).

Résultats d'efficacité

L'intervalle de confiance à 90.2 % du HR de la DFS ne rejoignait pas la borne de non-infériorité, l'essai est donc positif, HR=0.92 (0.74-1.14). La survie sans maladie à 5ans était de 80.8 % dans le bras FOLFOX et de 78.6 % dans le bras radiochimiothérapie. La proportionnalité des risques était respectée et les résultats étaient reproduits dans l'analyse en ITT.

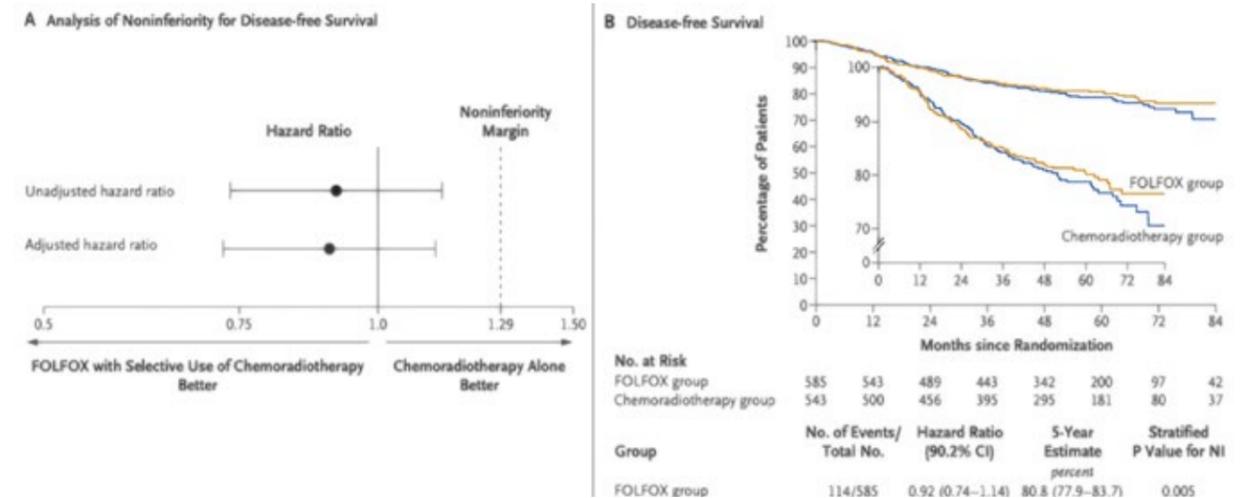
La survie globale était similaire, avec une survie à 5 ans de 89.5

% dans le bras FOLFOX» plutôt et de 90.2 % dans le bras radiochimiothérapie. Tout comme le taux de récurrence à 5 ans qui était de 1.8 % chez les FOLFOX contre 1.6 % dans le bras radiochimiothérapie.

La chirurgie intervenait en médiane 19.0 semaines après la randomisation dans le bras FOLFOX, contre 15.6 chez les radiochimiothérapie. Les résultats en termes de réponse post opéra-

toire étaient similaires. 10.4 % patients du bras FOLFOX ont dû recevoir une radiochimiothérapie néo-adjuvante, qu'ils ont quasiment tous complété en totalité.

Le taux de chimiothérapie adjuvante était similaire entre les deux groupes (74.9 % et 77.9 %). La durée médiane du traitement était de 35.6 semaines dans le bras FOLFOX contre 37.0 semaines dans le bras radiochimiothérapie.



Résultats de tolérance

Les effets secondaires sévères étaient plus fréquents dans le groupe FOLFOX (41.0 % vs 22.8 %), ce qui pourrait aussi s'expliquer par une période sous traitement plus longue (12 vs 5.5

semaines). La neuropathie tout grade était plus fréquente chez le groupe FOLFOX (82 % vs 17 %). En néo-adjuvant, les toxicités sévères les plus fréquentes du groupe FOLFOX étaient la neutropénie

(20.3 %), la douleur (3.1 %) et l'hypertension (2.9 %), tandis que pour le groupe radiochimiothérapie, il s'agissait de la lymphopénie (8.3 %), la diarrhée (6.4 %) et l'hypertension (1.7 %).

Discussion

Cet essai pourrait montrer qu'avec les schémas modernes de FOLFOX, de stadification par IRM et excision totale du mésorectum, la radiochimiothérapie n'est plus nécessaire à l'obtention d'une guérison. Pendant la conduite de cet essai, l'essai RAPIDO a été publié et a montré qu'une radiothérapie néoadjuvante de courte durée avec une chimiothérapie par par CAPOX faisait mieux en termes de récurrences locales que la radiochimiothérapie néo-adjuvante. Il est difficile d'intégrer les résultats de PROSPECT et de RAPIDO, d'autant plus que RAPIDO intégrait des patients T4. D'après la base SEER, la population de PROSPECT pourrait représenter jusqu'à 50 % des patients avec un cancer du rectum.

Dans la présente analyse, le traitement censé être moins

toxique présente deux fois plus d'effets secondaires sévères que le traitement usuel. Les données de toxicité à long terme et de qualité de vie, qui sont mesurées mais pas encore matures, seront importantes à surveiller à l'avenir.

On peut également s'interroger sur le fait que les techniques de radiothérapie et de chirurgie étaient au choix du médecin. Elles ne sont pas rapportées dans l'article, donc on ignore si les deux groupes ont eu les mêmes modalités. L'absence d'IRM systématique est également problématique. La population européenne est probablement moins obèse que la population américaine de cet essai, ce qui pourrait influencer les toxicités, qui sont pourtant l'intérêt principal de cet alternative thérapeutique.

Enfin, la borne de non-infériorité a été justifiée et fixée par une large discussion d'experts, ce qui est un point fort de l'étude. Pourtant, on peut se poser la question si accepter que le traitement soit inférieur de 29 % sur la DFS soit vraiment une marge pertinente ? D'autant plus que le risque alpha était de 0.049 en unilatéral, soit 0.098 en bilatéral classique.

En conclusion, il s'agit d'un essai bien conduit, qui établit la chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX comme une alternative à la radiochimiothérapie néo-adjuvante, dans les cancers du rectum localement avancé à l'exclusion des T4 et des N+>4. Le choix devrait se porter sur le profil de toxicité susceptible d'être le mieux accepté par le patient.

ANNONCES DE RECRUTEMENT



LE GROUPEMENT HOSPITALIER DES PORTES DE PROVENCE

(site de Montélimar)

RECRUTE : UN ONCOLOGUE À TEMPS PLEIN

Le GHPP fait partie du tout nouveau GHT Drôme-Ardèche-Vercors dont l'établissement support est le Centre Hospitalier de VALENCE avec de nombreuses possibilités d'activité partagée ou en filière. C'est un établissement de moyenne importance à taille humaine et de qualité constitué de :

- 730 lits MCO et EHPAD.
- 8 salles de bloc opératoire.
- Toutes spécialités médicales et médico-chirurgicales.
- Un plateau technique complet comprenant un laboratoire, une pharmacie centrale et un grand service de radiologie : 2 IRM polyvalentes dont 1 3-Tesla, 3 scanners, 3 salles d'échographie, des salles de radiologie conventionnelle.
- 1 service de Réanimation + de Soins Continus (18 lits).
- 1 service d'Urgences (50 000 passages par an).
- 1 service de Maternité.

L'Unité Médicale d'Oncologie est composée d'un service d'hospitalisation de jour avec 12 places, d'un service d'hospitalisation complète de 16 lits et de 4 lits en hospitalisation de semaine, d'une activité de consultations.

Prise en charge de tout type de cancer avec, pour chaque type de pathologie, des RCP spécifiques et des RCP de recours.

L'effectif médical est de 4 PH onco-hématologues avec une convention de mise à disposition de temps médical à hauteur de 20 % avec le Centre Léon Bérard de LYON et la participation du Professeur BLAY avec des consultations avancées.

Une activité de radiothérapie importante existe au sein du GHPP avec deux accélérateurs linéaires de particules (technique IMRT) ainsi qu'un scanner dédié.

Un projet ambitieux avec un nouveau Schéma Directeur Immobilier doit permettre une restructuration architecturale complète dès les prochaines années.

Montélimar est une ville de 40 000 habitants en progression constante située en Drôme Provençale, aux portes de l'Ardèche. Ce sont deux départements touristiques avec un patrimoine et une culture riches (nombreux festivals estivaux, villages de caractère, gastronomie) de nombreux attraits géographiques (Vercors, Gorges de l'Ardèche) et une belle activité sportive (VTT, trail, canyoning, ski de fond, escalade, randonnée). Idéalement située et desservie (TGV, autoroute), à proximité et égale distance (environ 1 h 30 en voiture) des grandes métropoles (Lyon, Marseille, Grenoble, Montpellier).

Ce poste est à pourvoir par mutation ou contrat.

Toute candidature sera étudiée. Temps de travail négociable, activité libérale possible, formations continues encouragées et soutenues, possibilité de participer à des travaux de recherche, facilités de logement et aide à l'installation.



Film de présentation de la structure : <https://youtu.be/kAIRqq5JKmw>

CONTACTS :

Dr BUSSEUIL, Présidente de CME
catherine.busseuil@ghpp.fr
Tél. : 04 75 53 41 93 (LD)
04 28 95 01 24 (Secrétariat)

Dr AZZEDINE, Chef de Pôle Médecine
ahmed.azzedine@ghpp.fr

Mme MAGNETTE, AAH-DAM
sandrine.magnette@ghpp.fr - Tél. : 04 75 53 41 29

CANDIDATURE (CV + LETTRE DE MOTIVATION)
À ENVOYER À : secretariat.dam@ghpp.fr



CHU
Poitiers

Le CHU de POITIERS RECRUTE

2 POSTES DE PRATICIEN HOSPITALIER,
PRATICIEN CONTRACTUEL H/F
EN ONCOLOGIE MÉDICALE
SECTEUR HÔPITAL DE JOUR
ET HOSPITALISATION COMPLÈTE



Vous souhaitez intégrer une équipe médicale dynamique et reconnue dans le domaine de l'oncologie médicale ?

Vous souhaitez pouvoir bénéficier du plateau technique, de l'expertise mais aussi de l'émulation d'un CHU ? Vous avez envie de vous installer dans une ville à taille humaine, à 1h30 de Paris, 1h30 de la mer, régulièrement bien classée dans le classement des villes où il fait bon vivre ?

Si vous répondez Oui à l'ensemble de ces propositions, ces deux postes pourraient vous intéresser.

Profil recherché : Médecin généraliste ou oncologue médical ou spécialiste ayant une spécialisation en oncologie (DESC, FST)
Date de prise de fonction souhaitée : septembre 2023
Temps de travail : temps plein ou temps partiel.

• Missions des médecins en hôpital de jour

- Consultations quotidiennes matin et après-midi (soit environ 15 patients par jour)
- Validation de la chimio du jour du patient sur état général, effets secondaires du traitement et biologie
- Gestion des patients installés dans la structure pour leur traitement (problème de chambre implantable, allergie à la chimio, infections, réactions transfusionnelles, ordonnances)

• Missions des médecins dans l'unité d'hospitalisation complète de Maillol

- Responsabilité sous-secteur de 7 lits parmi les 14 lits
- Activité d'hospitalisation conventionnelle

• Missions communes aux différents médecins de l'équipe médicale

- Participation aux RCP
- Participation à l'activité d'enseignement, notamment des internes et des externes
- Possibilité d'activité de recherche clinique en tant qu'investigateur principal ou co-investigateur
- Participation aux astreintes du service (un week-end sur 7)

Si vous êtes toujours intéressé, alors nous avons très envie de vous rencontrer. Renseignement complémentaire auprès du chef de service Pr Nicolas ISAMBERT et/ou du responsable de l'HDJ Dr Karine MOUMOUH
nicolas.isambert@chu-poitiers.fr // karine.moumouh@chu-poitiers.fr

Afin de soutenir son développement, le Centre Catalan d'Oncologie de Perpignan

<https://www.cco-perpignan.fr>

cherche à compléter son équipe médicale avec un oncologue médical expérimenté

Le CCO est l'unique centre d'oncologie du département des Pyrénées-Orientales. Les cinq associés d'oncologues radiothérapeutes et l'équipe médicale : 1 oncologue et 4 médecins généralistes prennent en charge annuellement plus de 2'200 nouveaux patients, assurent les traitements d'oncologie et de radiothérapie.

Le CCO fait partie du réseau international de centres d'oncologie « Stingray Healthcare ». Il travaille en partenariat avec la clinique Saint-Pierre du groupe ELSAN pour la gestion des patients redevables d'une hospitalisation (complète ou ambulatoire).

NOUS RECHERCHONS

- Médecin titulaire d'un DES ou DESC d'oncologie et inscrit à l'Ordre des médecins.
- Expérience de min. 2 ans (clinicat /assistantat).
- Personne dynamique, soucieuse du travail en équipe, motivée à porter des projets cliniques.
- Connaissance du système de santé français.
- Parfaite maîtrise du français. D'autres langues un atout.

VOS MISSIONS

- Prise en charge complète des patients (oncologie) activité de consultation.
- Participation à la gestion de l'hospitalisation complète et de jour.
- Participation aux RCP (binôme avec autre oncologue radiothérapeute pour partage d'expérience).
- Astreinte secteur hospitalier 1 tous les 2 mois.
- Essais thérapeutiques possibles (1 ARC à temps complet).

NOUS PROPOSONS

- Poste d'oncologue à temps plein (sur 4 jours semaine).
- Conditions d'exercice attractives, sur un site en développement (pas de déplacement).
- Une entrée en fonction courant 2023.



ENVOI CV ET LM À :

CENTRE CATALAN D'ONCOLOGIE - 80 rue pascal marie agasse - 66000 PERPIGNAN
Mail : lebaad.marion@cco-perpignan.fr

LE CENTRE HOSPITALIER DE DIGNE-LES-BAINS,
station thermale, chef-lieu du département des Alpes de Haute Provence, hôpital support du GHT 04,
implanté sur un bassin de 160.000 habitants.

Cherche



MÉDECIN ONCOLOGUE H/F

pour renforcer une équipe déjà constituée de médecins, IDE, ASH, secrétaire,
et en prévision de départs à la retraite.

Le CH de Digne-les-Bains est situé à l'entrée de la ville thermale et permet de travailler dans un cadre naturel de moyenne montagne, néanmoins proche de Marseille et Aix-en-Provence. Cette configuration permet de concilier une vie personnelle et professionnelle avec facilité (trajets réduits, contacts faciles). C'est une ville qui comprend une très importante vie associative pour enfants et adultes (sportive, culturelle, artistique, ludique, solidaire...) qui permet une intégration rapide.

La proximité avec le CHU de Marseille permet aussi une collaboration efficace avec les centres référents. L'hôpital regroupe les activités de MCO et de PSYCHIATRIE (156 lits et 42 places en MCO, 147 lits et 161 places en psychiatrie). 20 000 passages aux urgences par an. Plateau technique complet comprenant scanner et IRM, radiologie conventionnelle, échographie doppler, bloc opératoire polyvalent.

Services de spécialités disponibles : Réanimation et soins intensifs, Urgences-Samu-Smur, cardiologie, gastro-entérologie, gériatrie, pneumologie, médecine polyvalente, chirurgie orthopédique, viscérale et ophtalmologique, odontologique, gynécologie-obstétrique, équipe mobile de gériatrie, consultations mémoire, équipe territoriale de soins palliatifs, équipe mobile de nutrition. L'établissement est détenteur de l'autorisation de traitement médical des cancers.

L'ACTIVITÉ

- Est essentiellement localisée en Hôpital de jour Médecine dont l'équipe est constituée de :
 - 5 ETP IDE (tous formés à la consultation d'annonce).
 - 1 ETP de secrétariat.
 - 1 secrétaire de 3C (0,5 ETP).
 - 1 ETP ASH.
 - Soins de Supports : 1 ETP psychologue, 0,2 de socio esthéticienne, diététiciennes, Assistante Sociale, Activité Physique Adapté, une Escalier Bien être.
 - Possibilité d'hospitalisation complète dans le service de gastro-onco (16 lits), 3 LISP disponibles.
 - RCP multi organe tous les 15 jours avec les médecins de l'établissement en visio conférence avec le CH de Manosque et Aix en Provence, présence de chirurgiens du CHU. Environ 900 dossiers discutés /an.
 - Travail en coordination avec réseau ONCOPACA, et collaboration avec l'APHM, radiothérapie sur Aix.
 - Consultations externes et dans les services.
 - Un médecin PH TP avec qualification d'oncologie médicale, deux médecins contractuels temps partiel sur l'Hôpital de jour.
- PDS organisée sous forme d'astreintes opérationnelles forfaitisées au sein du pôle médecine. La formation continue, l'accès aux congrès, conférences... est organisée et privilégiée. La participation à la recherche clinique est possible. La potentialité de progresser en acquérant de l'expérience et en développant les nouvelles techniques thérapeutiques est recherchée. La possibilité de progression dans la carrière en prenant des responsabilités supplémentaires est favorisée.

STATUT

Praticien hospitalier, praticien contractuel ou assistant spécialiste. Salaire et statut négociables selon expérience. Possibilité de prime d'engagement dans la carrière hospitalière (20 000 Euros) ou contrat motif 2. Pour postuler à cette offre vous devez être titulaire d'un diplôme de médecin dans la spécialité et être inscrit à l'Ordre.

CONTACTS

Dr G. BORDES, Chef de pôle - 04 92 30 17 00 - g-bordes@ch-digne.fr
Claire AILLOUD, Directrice des Affaires Médicales du GHT04 - 04 92 73 42 10 - ailloud.c@ch-manosque.fr
et Christophe CROUZEVALLE, Directeur délégué GHT04 Nord - 04 92 30 12 88 - ccrouzevalle@ch-digne.fr

ATOUTS LOCAUX

Établissement à taille humaine, dans un cadre verdoyant, ensoleillement maximum et pureté de l'air, à 1 h d'Aix-en-Provence, 1h30 de Marseille et 40 minutes des stations de ski des Alpes du Sud.

LE CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE MANOSQUE (04)

RECRUTE

MÉDECIN ONCOLOGUE

Temps plein ou temps partiel.
Praticien hospitalier ou contractuel.

PROFIL : Intervenant ayant la pratique de l'oncologie et/ou spécialisé en oncologie intéressé pour participer aux prises en charge des patients au sein d'un HDJ (lundi au vendredi) principalement médecine générale et oncologique, mais également ouvert à d'autres prises en charge de spécialités médicales et de médecine de type intégrative.

MISSIONS : Consultations et prise en charge en HDJ de chimiothérapie, capacité à travailler en équipe, participation aux projets du service, et au travail en réseau avec CHU Nord de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Service adhérent au réseau ONCOPACA.

FORMATION : Diplôme de docteur en médecine et inscription à l'ordre des médecins comme médecin généraliste (avec pratique oncologique) ou qualification ordinaire en oncologie.

CONDITIONS FINANCIÈRES : Négociables selon ancienneté et statut (avec possibilité de prime d'exercice territorial si exercice temps partagé multisites souhaité, et/ou prime d'engagement dans la carrière hospitalière si statut de Praticien Contractuel avec perspective concours de PH), éligible au contrat de motif 2. Possibilité de période d'essai sous format d'intérim. Pas d'astreinte dans le service.

ATOUTS DE LA RÉGION : Accès par autoroute, gare SNCF, 5 navettes quotidiennes vers aéroport Marseille-Provence et Aix en Provence gare TGV - Au cœur du pays de Giono, ensoleillement 2600 h par an, proximité stations de ski des Alpes, d'Aix en Provence et Marseille et de la mer Méditerranée, des sites du Luberon et du Verdon - Cadre de vie privilégié avec accès aisé à la propriété - Présence d'un établissement d'enseignement international pour enfants bilingues (de la maternelle au baccalauréat) en face de l'hôpital.



ENVIRONNEMENT PROFESSIONNEL : Dans un établissement neuf et très bien équipé, ce service s'insère dans un pôle de spécialités médicales et oncologie composé de 11 autres services : médecine interne et infectieuse, court séjour gériatrique, soins palliatifs, médecine polyvalente à orientation cardio-pneumo, hôpital de semaine d'endocrino-diabète, SMR ortho et neuro, USLD 30 lits, 3 EHPAD publics, consultations mémoire et équipe mobile gériatrique. Équipe territoriale de Soins palliatifs, unité de soins

palliatifs et service social viennent en soutien de l'activité de l'HDJ. L'établissement dispose d'un SAU- SMUR, une unité de surveillance continue de 8 lits, un pôle chirurgical (orthopédie-traumatologie, chirurgie viscérale et endoscopie, ORL, ophtalmologie, urologie, chirurgie dentaire), un pôle femme enfant (8 lits de pédiatrie, chirurgie gynécologique) et une maternité labellisée IHAB, PUI avec gestion sur site d'une unité de reconstitution des cytotaxiques, Imagerie conventionnelle, 2 scanners et 2 IRM, LBM et Centre de dialyse sur site. Établissement certifié B par la HAS en 2023.

SERVICE : Capacité d'accueil sur 4 chambres individuelles équipées d'un lit, 12 fauteuils répartis sur 3 salles, et une salle d'examen + 1 salle dédiée aux activités d'esthétique et soins de supports - Équipe actuelle composée d'un oncologue chef de service et d'un médecin généraliste + spécialistes + équipe pluridisciplinaire formée et stable (Psychologue, IDE formées au dispositif d'annonce, cadre de santé, interventions bihebdomadaires d'une esthéticienne et d'une socio-esthéticienne, consultations de diététique, stomathérapie). Activité globale annuelle du service : 830 patients suivis - 7655 séjours dont activité oncologique : file active 439 patients - 3 785 séances - 500 consultations médicales - 127 consultations d'annonces paramédicales - 914 consultations psychologiques.

LES PRINCIPALES PATHOLOGIES TRAITÉES À L'HDJ SONT :

- En oncologie : cancers digestifs, pulmonaires, hématologiques, urologiques et gynécologiques.
- En gastroentérologie : maladie de Crohn, cirrhose.
- En hématologie : hémopathies, syndrome myélodysplasique, hémochromatose.
- En médecine interne : bilans complexes, PEC de la douleur.

La prise en charge est globale : Médicale, psychologique, sociale, diététique, esthétique... avec des objectifs à visées diagnostiques, thérapeutiques, de suivi et d'annonce de la maladie. Interventions de l'association Du cancer au bien être - participation aux manifestations nationales de prévention des cancers.

CONTACTS : Dr Jean Philippe CALLA, Chef de service - 04 92 73 43 36
Claire AILLOUD, Directrice déléguée - ailloud.c@ch-manosque.fr - 04 92 73 42 10



LE CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE FRÉJUS SAINT-RAPHAËL

RECRUTE POUR SON SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE

UN PRATICIEN EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Temps plein pour le service d'hospitalisation complète de 14 lits. En attendant un candidat s'inscrivant sur la durée sur le poste (PH, assistant, PAA...), un médecin intérimaire devra être recruté.

UN MÉDECIN ONCOLOGUE REMPLAÇANT

Pour une durée de 7 mois à compter du premier août 2023.

Situé dans une zone géographique attractive, le CHI de Fréjus-St-Raphaël accueille les populations de la partie sud du territoire VAR EST : Saint-Raphaël, Fréjus, Roquebrune, Les Adrets, Pays de Fayence.

Cadre de vie très agréable sur le littoral méditerranéen avec 300 jours d'ensoleillement. Région Estérel méditerranéenne, reconnue pour sa qualité de vie, proche de la montagne à proximité des axes routiers A8 et d'un aéroport international.

Activités sportives, culturelles, loisirs bien développés ainsi qu'infrastructures à destination des enfants.

RENSEIGNEMENTS AUPRÈS DE :

D' Valenza Bruno
Chef de service d'Oncologie médicale
bruno.valenza@chi-fsr.fr
04 94 55 87 56



M^{me} De Taddeo Sandrine - Attachée d'administration
hospitalière des Affaires Médicales
detaddeo-s@chi-fsr.fr
04 94 17 79 43

LE SERVICE EST COMPOSÉ

De 14 lits d'hospitalisation complète.

De 23 places d'HDJ pour l'activité de chimiothérapie supervisées par 3 oncologues médicaux temps plein qui se partagent entre l'HDJ, une activité quotidienne de consultation et 2 visites par semaine en hospitalisation complète avec le médecin palliatologue - 2 RCP hebdomadaires ainsi qu'une activité de recherche clinique avec 2 ARCS temps plein.

Chaque médecin participe une à deux fois par mois à une astreinte opérationnelle de médecine sur l'établissement en séniorisation d'un interne sur place avec également garde sur place d'un cardiologue et d'un réanimateur pour les urgences vitales.





Médecins - Soignants - Personnels de Santé

1^{er} Réseau Social
de la santé



Retrouvez en ligne des
milliers d'offres d'emploi



Une rubrique Actualité
qui rayonne sur
les réseaux sociaux

1^{ère} Régie Média
indépendante
de la santé



250 000 exemplaires de
revues professionnelles
diffusés auprès des
acteurs de la santé



Rendez-vous sur

www.reseauprosante.fr



Inscription gratuite

☎ 01 53 09 90 05

✉ contact@reseauprosante.fr