

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

Revue des Internes en Oncologie

RiO



Numéro

Hors-série

Août
2022

Un an de la Revue de presse de l'AERIO :

Sélection d'articles marquants



P.13

Oncologie urologique

Enfortumab Vedotin
dans les cancers
urothéliaux

P.19

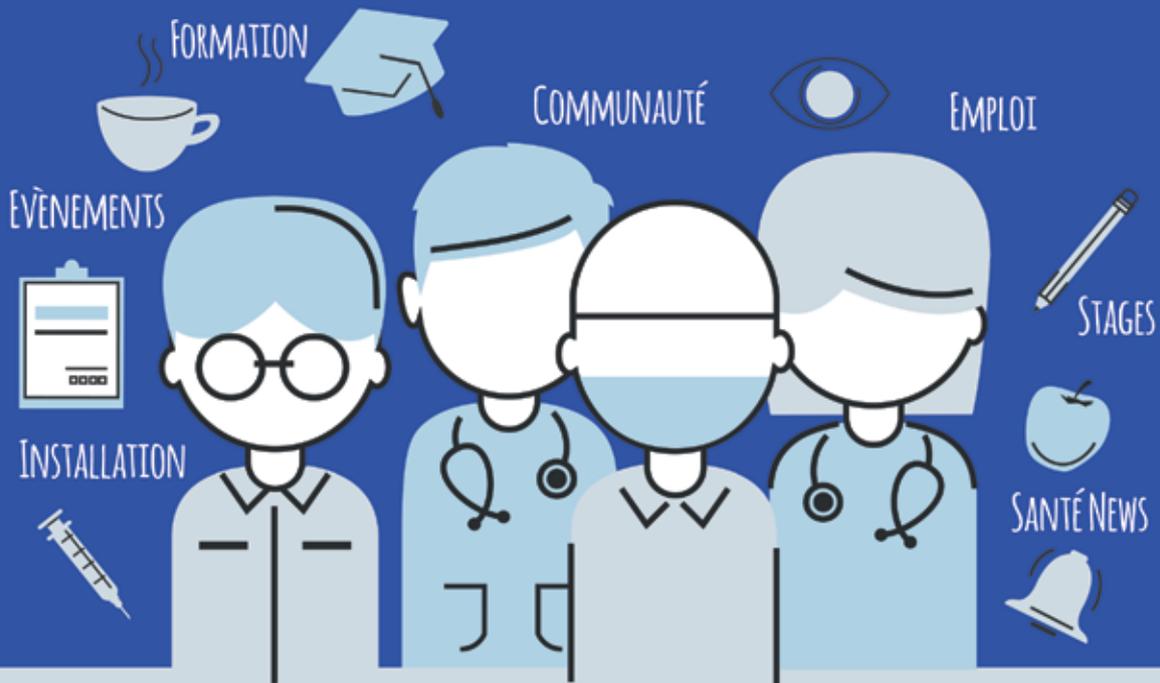
Oncologie thoracique

Recommandations
ESMO pour le cancer du
poumon muté EGFR

P.29

Oncologie gynécologique

Pembrolizumab +
lenvatinib dans le cancer
de l'endomètre



RÉSEAU PRO SANTÉ

VOTRE RÉSEAU SOCIAL PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ
DES MILLIERS D'OFFRES POUR VOUS



RENDEZ-VOUS SUR WWW.RESEAUPROSANTE.FR
INSCRIPTION GRATUITE

resah.idf
Réseau des Acheteurs Hospitaliers d'Ile-de-France

pôle emploi

UniHA

FEHAP
FÉDÉRATION DES ÉTABLISSEMENTS HOSPITALIERS & D'AIDE À LA PERSONNE
PRIVES NON LUCRATIFS

☎ 01 53 09 90 05 ✉ CONTACT@RESEAUPROSANTE.FR

www.reseauprosante.fr est un site Internet certifié HONcode



SOMMAIRE

04 Mot du rédac' chef

05 Edito

Publications des internes en oncologie

06 Sarcome

- Identification de néo-antigènes tumoraux dans des régions non codantes du génome
- Améliorer l'efficacité de l'immunothérapie dans les sarcomes des tissus mous : une revue axée sur les biomarqueurs et adaptée à l'histotype

09 Oncologie digestive

- Les fusions de gènes sont surreprésentées chez les patients ayant un cancer colorectal MSI RAS/RAF sauvage
- Valeur pronostique du fusobacterium nucleatum après résection chirurgicale des cancers anaux

11 Thérapeutique

- L'encéphalopathie hyperammonémique au 5-fluorouracile

Sélection d'articles marquants, revue de presse

13 Oncologie urologique

- Enfortumab Vedotin dans les cancers urothéliaux
- Le lutetium PSMA dans le cancer de la prostate
- Darolutamide dans le cancer de la prostate métastatique

16 Sénologie

- Trastuzumab Deruxtecan versus TDM1 dans les cancers du sein HER2+ métastatiques
- Trastuzumab Deruxtecan dans les cancers du sein HER2 low
- Qualité de vie après chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein

19 Oncologie thoracique

- Recommandations ESMO pour le cancer du poumon muté EGFR
- Anti TIGIT

26 Oncologie digestive

- Ct-DNA dans le cancer du colon en prise en charge adjuvante
- Cisgem + durvalumab en première ligne des cancers des voies biliaires
- Immunothérapie néoadjuvante dans le cancer du rectum

29 Oncologie gynécologique

- Pembrolizumab + lenvatinib dans le cancer de l'endomètre

30 Oncologie endocrinienne

- Selumetinib dans le cancer de la thyroïde

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

E-mail : aerio.oncologie@gmail.com | aerio.oncologie.rio@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

Maquette et mise en page : We Atipik - www.weatipik.com

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.



OT DU RÉDAC' CHEF

“

Amies lectrices et amis lecteurs, vous avez entre les mains le travail collectif d'internes d'oncologie médicale, plus ou moins jeunes, qui ont ici commenté pour vous des articles publiés récemment, ayant entraîné des changements dans la pratique clinique ou qui vont les modifier prochainement. Un immense merci à eux !

Les premières pages de ce numéro sont consacrées tout particulièrement aux travaux de plusieurs de nos jeunes collègues oncologues qui ont accepté de les partager avec nous. Promouvoir les publications des internes d'oncologies fait partie de nos priorités !

Alors régalez-vous, et n'hésitez pas à nous partager vos expériences et projets.

À très vite dans la prochaine revue ou lors d'une des nombreuses soirées organisées par l'AERIO !

Paul MATTE
Rédacteur en chef de la RIO

”

E DITO



VOUS METTRE EN AVANT

Chers lecteurs,

C'est un grand plaisir de vous retrouver dans ce second numéro spécial de la RIO. Il est désormais tradition de le consacrer à la revue de presse, et c'est ainsi que vous trouverez dans ce numéro une sélection d'articles marquants de l'année. Un très grand merci aux internes qui ont participé à sa rédaction !

La revue de presse se réunit tous les mois, en format mixte, présentiel et visio, afin que tout le monde puisse y participer. Chaque interne y présente de manière informelle un article qui l'a marqué, puis les résultats sont discutés entre les membres présents. La revue de presse vous est ouverte, n'hésitez pas à nous solliciter pour y participer !

Aux côtés de ce format classique, nous avons fait le choix de mettre en avant les publications réalisées par les internes et laissé l'occasion à un certain nombre d'entre eux de vous présenter un de leurs travaux.

Promouvoir la recherche des internes en oncologie est l'une des missions de l'AERIO (R comme recherche).

Cela se concrétise de différentes façons :

- Organisation de formations comme la semaine de la recherche en 2021, d'autres formations arrivent.
- Accès facilité à la publication via le partenariat avec le *Bulletin du Cancer* (notamment via le format de la revue des AMMs, auquel vous êtes invités à participer si vous le souhaitez).
- Aide au financement de la participation des internes aux congrès pour présenter leurs travaux.
- Réalisation d'enquêtes pour mieux identifier les obstacles que rencontrent les internes dans l'accès à la publication.
- Développement de l'application Oncolab pour aider les internes à trouver des projets (plus d'informations à la rentrée).
- Mise en avant des publications réalisées par les internes, par exemple dans la RIO.

Ce format est amené à se pérenniser avec comme objectif de consacrer chaque année une partie de ce numéro aux travaux des internes. N'hésitez pas à nous solliciter pour y participer ! À bientôt.

Mathieu DELAYE
Président de l'AERIO



PUBLICATIONS DES INTERNES EN ONCOLOGIE



SARCOMES

Par Julien VIBERT

Identification de néo-antigènes tumoraux dans des régions non codantes du génome



Article commenté : « *Oncogenic chimeric transcription factors drive tumor-specific transcription, processing, and translation of silent genomic regions* ». *Mol.Cell*

De nombreux cancers, en particulier plusieurs sous-types de sarcomes, sont caractérisés par une translocation chromosomique donnant naissance à un gène de fusion codant pour une protéine chimérique. Souvent, cette dernière possède une activité de facteur de transcription qui entraîne la transformation oncogénique de la cellule d'origine. Le sarcome d'Ewing est le paradigme de ce type de cancers « drivés » par une protéine de fusion : en l'occurrence le facteur de transcription chimérique oncogénique (« OCTF » en anglais) est EWS::FLI1, le produit de la fusion des gènes *EWS* et *FLI1* situés sur les chromosomes 22 et 11.

Dans ce travail réalisé à l'Institut Curie dans l'équipe d'Olivier Delattre (qui a caractérisé EWS::FLI1

il y a 30 ans), nous avons mis en évidence grâce à des expériences de séquençage du transcriptome (RNA-seq) et des techniques de bioinformatique que la protéine de fusion EWS::FLI1 est capable de se fixer dans des régions du génome dites « silencieuses » (c'est-à-dire qu'elles correspondent à des zones de chromatine « fermée », ne sont habituellement pas transcrites en ARN, ne contiennent ni gène ni élément fonctionnel caractérisé chez l'homme, et ne présentent pas de conservation de séquence au cours de l'évolution) et d'y entraîner la transcription en grand nombre de copies de longues molécules d'ARN multi-exoniques. Nous avons montré que cette transcription de nouveaux gènes (« néogènes ») en nouveaux

transcrits (« néotranscrits ») est la conséquence directe de l'activité de la protéine EWS::FLI1, et que ces néotranscrits sont donc *a priori* extrêmement spécifiques des cellules de sarcome d'Ewing. Effectivement, nous avons confirmé qu'aucun de ces néotranscrits n'est retrouvé dans d'autres types de cancers ou dans les tissus normaux.

Par extension, nous avons émis l'hypothèse que la formation de néogènes pourrait également être la propriété d'autres protéines de fusion. En effet, nous avons pu montrer que d'autres OCTF sont capables d'induire des néotranscrits spécifiques : dans les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes (EWS::WT1), les rhabdomyosarcomes alvéolaires (PAX::FOXO)

et une vingtaine de sous-types de sarcomes et autres cancers « drivés » par une protéine de fusion, avec plusieurs dizaines de néotranscrits par pathologie en moyenne. Par des techniques de séquençage d'ARN associé aux ribosomes (Ribo-seq) et de protéomique, nous avons montré pour le sarcome d'Ewing que ces néotranscrits peuvent être traduits en « néopeptides ».

Cette découverte est intéressante conceptuellement car elle montre que l'altération d'un facteur de transcription peut entraîner la formation de nouveaux gènes dans des régions du génome considérées comme silencieuses en modifiant ses propriétés de fixation à l'ADN : serait-ce à plus large échelle un processus pouvant expliquer

la création de gènes *de novo* au cours de l'évolution ? Sur le plan translationnel, la mise en évidence de néotranscrits codant potentiellement pour des néopeptides extrêmement spécifiques d'un type de cancer donné en font des marqueurs diagnostiques mais surtout des cibles thérapeutiques très prometteuses. En particulier pour les techniques d'immunothérapie, ils seraient potentiellement une source de « néoantigènes » très spécifiques, absents des tissus normaux (pour limiter la toxicité), publiques (exprimés par tous les patients avec un cancer donné) et clonaux (présents dans toutes les cellules cancéreuses).

Finalement, nous avons donc mis en évidence des centaines

de potentielles cibles thérapeutiques dans une vingtaine de cancers et sarcomes pour lesquels les traitements sont limités en phase avancée et métastatique ; nous sommes en train d'évaluer des traitements potentiels d'immunothérapie en ce sens notamment pour le sarcome d'Ewing. De façon plus générale, les cancers étant souvent associés à des altérations de facteur de transcription (que ce soit par fusion ou mutation par exemple), une hypothèse intéressante à explorer est la suivante : l'altération de facteurs de transcription dans d'autres cancers serait-elle aussi responsable de l'émergence de néogènes et donc de nouvelles cibles thérapeutiques spécifiques du facteur de transcription modifié ?

Par **Matthieu ROULLEAUX DUGAGE**

Améliorer l'efficacité de l'immunothérapie dans les sarcomes des tissus mous : une revue axée sur les biomarqueurs et adaptée à l'histotype

Article commenté : « *Improving Immunotherapy Efficacy in Soft-Tissue Sarcomas: A Biomarker Driven and Histotype Tailored Review* ». *Front Immunol*



Les sarcomes des tissus mous représentent un groupe de maladies hétérogène, au pronostic sombre à un stade avancé. Les anti-PD-(L)1 sont caractérisés par un taux de réponse décevant d'environ 15 %, même si certains sous-types en bénéficient plus que d'autres (sarcomes alvéolaires des parties molles ou *ASPS*, et sarcomes indifférenciés à cellules pléomorphes ou *UPS* par exemple).

L'infiltrat en TAMs (macrophages associés à la tumeur) et en TILs (lymphocytes infiltrant la tumeur)

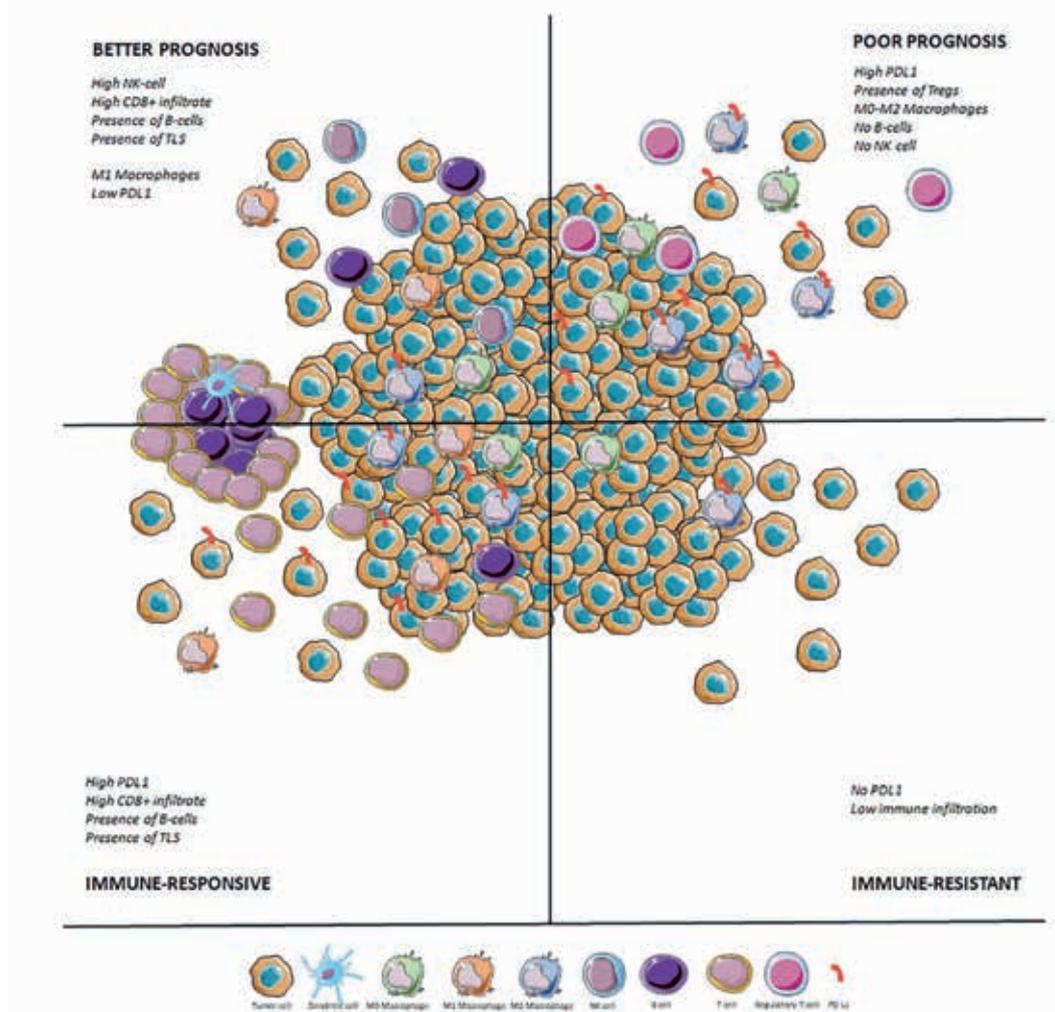
sont variables selon le type histologique. Les tumeurs présentant un infiltrat plus riche en cellules T CD8+, en macrophages M1 et en cellules CD20+ sont intrinsèquement marquées par un meilleur pronostic que celles infiltrées par des macrophages M0/M2 et avec une forte expression de protéines de checkpoint immunologique. La vision historique que les sarcomes à génomique complexe (léiomyosarcomes et sarcomes indifférenciés à cellules pléomorphes) répon-

draient mieux aux anti-PD-(L)1 que les sarcomes à génomique simple (liposarcomes myxoides ou synoviosarcomes par exemple) s'est révélée inexacte. La réponse aux ICI (inhibiteurs de checkpoint immunologique) semble davantage corrélée à l'expression de PD-L1 et l'infiltrat en lymphocytes T CD8+, mais la présence de **structures lymphoïdes tertiaires** (TLS) est à ce jour le meilleur biomarqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie.

Des essais d'association sont en cours. Combiner ICI et chimiothérapie semble intéressant, notamment avec le pembrolizumab et la doxorubicine à un stade précoce (20-35 % de réponse objective, en particulier dans les UPS). De même, les essais d'association ICI-antiangiogéniques ont démontré un taux de réponse d'environ 25 %. Une synergie avec les virus oncolytiques a également été observée et le talimogène laherpavec (T-VEC) injecté en intratumoral donne un ORR impressionnant de 35 % en association au pembrolizumab. Les thérapies cellulaires adoptives présentent également un grand intérêt dans les tumeurs ayant une forte expression des antigènes cancer-testicule (CTA) comme MAGE-A4 ou NY-ESO-1, comme les synoviosarcomes ou les liposarcomes myxoïdes (ORR de 20 à 50 %).

Il est crucial d'adapter la conception des essais cliniques à l'histologie. Les léiomyosarcomes sont caractérisés par une génomique complexe mais sont peu infiltrés par les cellules immunitaires et ne bénéficient pas des ICI. Ils pourraient être associés à des inhibiteurs de PIK3CA/AKT, un blocage de l'IIDO ou des traitements visant à augmenter l'antigénicité (radiothérapie, inhibiteurs de PARP). Les DDLPS sont plus infiltrés et ont une expression PD-L1 plus élevée, mais les réponses aux ICI restent variables selon les études cliniques. Les combinaisons avec des antagonistes de MDM2 ou des inhibiteurs de CDK4/6 pourraient améliorer les réponses des DDLPS. Les UPS sont marqués par un plus grand nombre d'altérations du nombre de copies (CNA) et de mutation, avec un riche infiltrat immunitaire conte-

nant des TLS. Ils présentent un ORR prometteur de 15-40 % aux ICI. Les essais pour l'ICB pourraient se concentrer sur les UPS les plus infiltrés. Pour les moins infiltrés, il existe un rationnel à les associer aux inhibiteurs de FGFR. Enfin, les sarcomes caractérisés par une translocation sont hétérogènes, et bien que les sarcomes synoviaux soient peu infiltrés et présentent un faible taux de réponse à l'ICI, les ASPS bénéficient largement de la monothérapie par anti-PD-(L)1 (ORR d'environ 25-50 %) ou de son association avec des agents antiangiogéniques. Cibler des néoantigènes spécifiques par le biais de vaccins ou de thérapies cellulaires adoptives est probablement l'approche la plus prometteuse dans les synoviosarcomes.



ONCOLOGIE DIGESTIVE

Par **Matthieu DELAYE**

Les fusions de gènes sont surreprésentées chez les patients ayant un cancer colorectal MSI RAS/RAF sauvage

Article commenté : « *Rational testing for gene fusion in colorectal cancer: MSI and RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer as target population for systematic screening* ». EJC



Les fusions de gènes sont des cibles thérapeutiques intéressantes pour de nombreux cancers. Certains traitements qui les ciblent ont déjà obtenu leur AMM (les inhibiteurs de NTRK par exemple) et d'autres ont montré des résultats très intéressants (inhibiteurs de RET, FGFR, etc.).

Dans le cancer colorectal tout venant, elles ne sont retrouvées que dans moins de 1 % des cas. Une meilleure identification des patients chez qui ces fusions ont le plus de chances d'être trouvées permettrait un diagnostic moléculaire plus ciblé et plus efficient.

Cette étude rapporte le taux de fusions de gènes chez tous les patients incidents pris en charge pour un cancer colorectal métastatique MSI et RAS/BRAF sauvages dans une collaboration de centres hospitaliers franciliens.

En effet, plusieurs études récentes suggéraient une surreprésentation des fusions de gènes dans cette population de patients (qui représente un faible pourcentage des patients pris en charge pour un cancer colorectal).

130 tumeurs MSI ont été analysées, pour la recherche de leur statut KRAS, NRAS. Les fusions ont ensuite été recherchées par NGS (Panel Archer) pour les tumeurs MSI et RAS/BRAF sauvages.

Sur les 27 tumeurs MSI et RAS/BRAF sauvages analysables, une fusion de gènes était retrouvée pour 7 (25.9 %). Le statut MSI était à chaque fois en rapport avec une perte de MLH1. Ces fusions concernaient principalement NTRK1/3 (5 tumeurs), ALK (1 tumeur) et BRAF (1 tumeur). Les fusions de NTRK et ALK étaient accessibles à une thérapie ciblée.

Cette étude retrouve bien la surreprésentation des fusions de gènes dans les tumeurs MSI et RAS/BRAF sauvages avec une fusion trouvée dans 25.9 % des tumeurs contre 5 % pour les tumeurs MSI tout venant et < 1 % pour l'ensemble des cancers colorectaux.

D'une manière intéressante, les fusions étaient toutes retrouvées chez des patients avec une perte de MLH1, ce qui concorde avec d'autres études qui retrouvaient ces fusions uniquement chez des patients avec perte de MLH1 par hyperméthylation du promoteur.

Il n'y a pas d'explication physiopathologique claire de cette observation. De même, il n'est pas clair pourquoi ces tumeurs avec instabilité des microsatellites et une fusion de gènes n'arborent pas d'autres mutations ciblables alors qu'elles sont génétiquement instables. Une hypothèse est qu'une fusion de gène soit un *driver* oncogénique important sans nécessité de redondance de mutations pour la cellule tumorale pour se développer.

Ce travail donne des arguments pour un diagnostic moléculaire en deux temps chez les patients atteints d'un cancer colorectal : avec d'abord la détermination des statuts MSI/MSS, RAS et BRAF et ensuite la réalisation d'un NGS uniquement chez les patients avec un phénotype MSI et RAS/BRAF sauvages. Cette stratégie en deux temps se développe en cancérologie digestive, où les fusions de gènes sont peu présentes chez les patients tout venant mais surreprésentées dans certains sous-groupes. C'est le cas, par exemple, des cancers du pancréas où les fusions sont à rechercher chez les patients ayant une tumeur RAS sauvage.

Par Marc HILMI

Valeur pronostique du *Fusobacterium nucleatum* après résection chirurgicale des cancers anaux

Article commenté : « *Prognostic Value of Fusobacterium nucleatum after Abdominoperineal Resection for Anal Squamous Cell Carcinoma* ». *Cancers*



Le cancer du canal anal (carcinome épidermoïde dans 95 % des cas) est une maladie rare qui représente 2,5 % des cancers digestifs. L'infection par le papillomavirus humain (HPV) (principalement, HPV16 et HPV18) est responsable de 90 à 95 % des carcinomes épidermoïdes anaux (CEA). Les autres facteurs de risque importants sont l'immunodépression, le VIH et le tabagisme. La plupart des patients (95 %) présentent une maladie locale/locorégionale au moment du diagnostic. L'objectif du traitement du CEA localisé/localement avancé est de guérir le patient et d'obtenir le meilleur contrôle local possible tout en maintenant un sphincter anal fonctionnel. Le traitement est basé sur la radiothérapie (RT), généralement associée à une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile (chimioradiothérapie, CRT), et permet d'obtenir environ 80 % de réponse pathologique complète avec une survie sans récurrence à 3 ans d'environ 70 %. La chirurgie (résection abdominopérinéale, RAP) doit être discutée en cas d'échec primaire de la RT/CRT ou de rechute locorégionale. La chirurgie de sauvetage est associée à 60 % des taux de survie globale et à 40 % des rechutes. Le traitement des rechutes métastatiques repose sur une thérapie systémique (chimiothérapie, immunothérapie).

Les principaux facteurs pronostiques des CEA localisés/localement avancés sont la taille de la tumeur, la différenciation, l'atteinte des ganglions lymphatiques, le statut HPV et le sexe masculin. Cependant, ils sont insuffisants pour prédire les 10 à 20 % de rechutes métastatiques qui sont observées après une RT/CRT. Récemment, il a été démontré que le microbiome intestinal est associé aux maladies humaines, y compris le cancer. De plus, le microbiote intratumoral (c'est-à-dire les bactéries présentes dans la tumeur) peut également jouer un rôle dans la modulation de la carcinogenèse, des infiltrats immunitaires et de la chimiorésistance. *Fusobacterium nucleatum* fait partie des bactéries les plus étudiées dans les cancers du tube digestif et a été décrit comme un facteur de mauvais pronostic dans les can-

cers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas et du colon. En revanche, il a été rapporté qu'une charge intratumorale élevée de *F. nucleatum* était associée à une survie plus longue dans le carcinome épidermoïde ORL et était associée à un microenvironnement immunitaire favorable.

Dans cette étude, il a été évalué l'association entre la charge intratumorale de *F. nucleatum* par PCR quantitative et les caractéristiques clinicopathologiques, la rechute et la survie dans une cohorte multicentrique homogène de 166 patients atteints de CEA qui ont subi une APR après échec de la RT ou de la CRT.

Les résultats montrent que les patients dont les tumeurs hébergeaient des charges élevées de *F. nucleatum* (tercile le plus élevé) présentaient une survie globale (Figure 1) et une survie

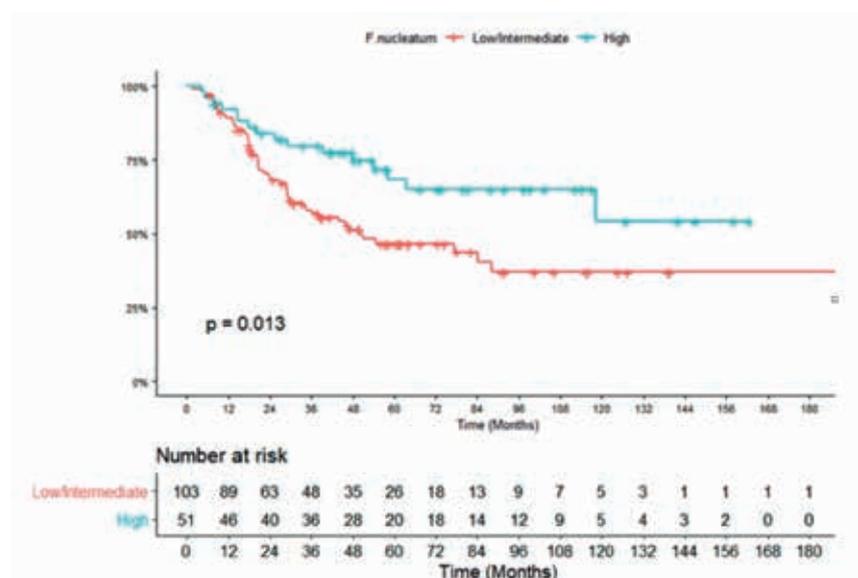


Figure 1 : Survie globale selon la charge en *Fusobacterium nucleatum*.

sans progression plus longues (médiane : non atteinte vs 50,1 mois, $p=0,01$, et médiane : non atteinte vs 18,3 mois, $p=0,007$, respectivement). Une charge élevée de F. nucleatum était un facteur prédictif d'une plus longue durée de survie globale (HR=0,55, $p=0,04$) et de de survie sans progression (HR=0,50, $p=0,02$) en analyse multivariée. Au total, une charge élevée de F. nucleatum est un facteur pronostique favorable indépendant chez les patients atteints de CEA qui ont subi une RAP.

Cet effet positif sur la survie pourrait être médié par la modulation de l'immunité intratumorale, précédemment décrite

comme un facteur pronostique indépendant dans les CEA. L'analyse du microenvironnement immunitaire n'était pas disponible dans notre étude ; il pourrait être intéressant d'évaluer la corrélation entre l'expression intratumorale de F. nucleatum et les composants immunitaires dans des études ultérieures. En outre, F. nucleatum pourrait être un marqueur prédictif de la réponse à l'immunothérapie et doit être évalué dans des études complémentaires aux essais d'immunothérapie. L'immunothérapie est effectivement en cours de développement dans les CEA mais ne semble être active que chez un petit sous-ensemble de patients,

et des biomarqueurs prédictifs permettant d'identifier les patients qui pourraient bénéficier le plus de cette approche sont nécessaires.

La validation de ces résultats permettrait d'orienter les stratégies thérapeutiques dans des essais dédiés en proposant une intensification ou une désescalade des traitements systémiques et du suivi en fonction des charges de F. nucleatum. Cela peut également donner une justification pour une exploration plus approfondie du rôle de F. nucleatum dans la carcinogenèse des CEA et la réponse aux traitements, en particulier l'immunothérapie.

THÉRAPEUTIQUE

Par Alice BOILÈVE

L'encéphalopathie hyperammonémique au 5-fluorouracile

Article commenté : « 5-Fluorouracil-induced hyperammonaemic encephalopathy: A French national survey ». *Eur J Cancer*



Le 5-fluorouracile (5-FU) est une molécule fondamentale pour le traitement des cancers digestifs notamment, et chaque année environ 80000 personnes reçoivent des fluoropyrimidines en France. Les fluoropyrimidines sont des antimétabolites de type anti-pyrimidique dont le principal mécanisme d'action est l'inhibition de la synthèse de l'ADN par le blocage de la méthylation de l'uracile en thymine. Les effets

indésirables les plus fréquents du 5-FU sont les toxicités hématologiques, digestives, cutanées et plus rarement cardiaques, et peuvent être aggravés par un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (1). L'encéphalopathie hyperammonémique est un autre effet indésirable rare et méconnu du 5-FU qui survient via 2 mécanismes : inhibition du cycle de Krebs et/ou un déficit du cycle de l'urée.

Pour mieux caractériser l'encéphalopathie au 5-FU, les auteurs ont réalisé une étude nationale rétrospective de 1986 à 2018 sur les données de la base Française de pharmacovigilance (2) et ont identifié 30 patients au total (22 patients (73 %) avec un cancer gastro-intestinal, 6 patients (20 %) avec un cancer de la tête et du cou, et 2 patients (7 %) avec un cancer du sein). La majorité (22 patients

(73 %) ont reçu le 5-FU en 1^{ère} ligne de chimiothérapie. Un déficit en DPD a été trouvé chez 3 (27 % des 11 testés) patients. L'encéphalopathie hyperammonémique au 5-FU est survenue lors de la 1^{ère} injection de 5-FU dans 60 % des cas, mais a pu survenir jusqu'au 6^{ème} cycle de F-FU. Les symptômes (trouble de conscience, convulsions, confusion, déficit focal notamment) ont débuté 2 jours [interquartile: 1-4] (médiane) après le début de la perfusion de 5-FU. Biologiquement, on retrouvait une hyperammonémie et une hyperlactatémie (en lien avec l'inhibition du cycle de Krebs). Le scanner cérébral était sans particularité et les anomalies les plus fréquentes en IRM étaient un hypersignal diffus T1/T2 et sur l'EEG un tracé d'encéphalopathie métabolique.

Le traitement recommandé, après arrêt de la perfusion de 5-FU, est un traitement symptomatique (anti-épileptique, venti-

lation mécanique invasive pour protection des voies aériennes supérieures) et spécifique pour diminuer l'ammoniémie (lactulose, régime pauvre en protéines, chélateurs de l'ammonium, intermédiaires du cycle de Krebs et de l'urée, épuration extra-rénale). La mortalité dans la cohorte était de 17 %, avec 57 % de patients admis en réanimation mais 70 % des patients présentaient une récupération neurologique complète dans un délai de 5 [2-10] jours après le début des symptômes. Une réintroduction du 5-FU a été réalisée chez 67 % des patients qui avaient eu une récupération neurologique complète. Une récurrence de l'encéphalopathie a été observée chez 8 patients (57 % des cas). Néanmoins, aucune récurrence n'a été observée quand le 5-FU a été réintroduit à dose réduite. Un protocole de réintroduction a été proposé en collaboration avec l'équipe de métabolisme de l'Hôpital Necker (3).

Pour conclure, cet article présente la première et plus importante cohorte nationale d'encéphalopathie hyperammonémique au 5-FU. Le message principal est que chez tout patient présentant des troubles neurologiques (même confusion) après l'administration de 5-FU, on doit suspecter une encéphalopathie hyperammonémique au 5-FU et faire un dosage d'ammoniémie. Une réintroduction du 5-FU peut être envisagée en utilisant de préférence un protocole adapté pour prévenir la récurrence de l'encéphalopathie, sous stricte surveillance clinique et biologique. La physiopathologie de l'encéphalopathie hyperammonémique au 5-FU est encore mal connue et d'autres études sont nécessaires pour mieux la caractériser.

Bibliographie

1. Gross E, Busse B, Riemenschneider M, Neubauer S, Seck K, Klein HG, et al. Strong association of a common dihydropyrimidine dehydrogenase gene polymorphism with fluoropyrimidine-related toxicity in cancer patients. *PLoS ONE*. 2008;3(12):e4003.
2. Boilève A, Thomas L, Lillo-Le Louët A, Gaboriau L, Chouchana L, Ducreux M, et al. 5-Fluorouracil-induced hyperammonemic encephalopathy: A French national survey. *Eur J Cancer*. 28 févr 2020;129:32-40.
3. Boilève A, Wicker C, Verret B, Leroy F, Malka D, Jozwiak M, et al. 5-Fluorouracil rechallenge after 5-fluorouracil-induced hyperammonemic encephalopathy. *Anticancer Drugs*. mars 2019;30(3):313-7.

SÉLECTION D'ARTICLES MARQUANTS, REVUE DE PRESSE



ONCOLOGIE UROLOGIQUE

Par Paul MATTE

Enfortumab Vedotin dans les cancers urothéliaux

Article commenté : « *Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma* ». *NEJM*



Il s'agit d'une étude de phase III internationale, multicentrique, en ouvert, randomisée en 1:1, comparant l'enfortumab vedotin (EV) à la chimiothérapie soit par docétaxel, paclitaxel ou vinflunine. La randomisation était stratifiée notamment sur le statut OMS, la région géographique et la présence ou non de métastases hépatiques. Les patients, âgés de plus de 18 ans et en bon état général (OMS 0 ou 1) avaient eu la confirmation histologique d'être porteurs d'un carcinome urothélial ou également d'autres types histologiques plus rares

de tumeur de vessie comme les carcinomes épidermoïdes. La maladie n'était pas résécable ou métastatique et les patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et un traitement par anti-PD1 ou anti-PD-L1. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse et de contrôle de la maladie ainsi que la tolérance. L'évaluation radiologique était effectuée avec les critères RECIST toutes les huit semaines et jusqu'à progression.

Une analyse intermédiaire était prévue et l'étude interrompue en cas de supériorité démontrée de l'EV avec une adaptation du risque alpha. Au total, sur les 608 patients randomisés, 307 ont reçu une chimiothérapie et 301 ont reçu l'EV à la dose de 1,25 mg/kg aux jours 1, 8 et 15 avant de recommencer un cycle au 29^{ème} jour. L'âge moyen était de 68 ans avec 77,3 % de patients de sexe masculin. La survie globale était significativement plus importante dans le groupe EV avec une médiane de 12,88 mois (95 % CI, 10,58-15,21)

dans le groupe EV versus 8,97 mois (95 % IC, 8,05-10,74) dans le groupe chimiothérapie (HR 0.70 ; 95 % CI, 0.56-0.89 avec $p=0.0014$). À un an, 51,5 % des patients étaient vivants dans le groupe EV (95 % IC, 44,6-58,0) contre 39,2 % (95 % IC, 32,6-45,6) dans le groupe chimiothérapie. La survie sans progression était elle aussi significativement plus élevée dans le groupe EV avec un Hazard Ratio à 0,62 (95 % CI, 0,51-0,75 ; $p<0,001$). Quant à la réponse globale, celle-ci était également améliorée dans le groupe EV (40.6% [95% CI, 34.9-46.5] versus 17.9% [95% CI, 13.7-22.8] ; $p<0.001$). Des toxicités grade 3 ou plus ont été observées chez 51,4 % des patients dans le groupe EV et 49,8 % des patients du groupe chimiothérapie sans que cette différence soit significative. La majorité des toxicités retrouvées avec l'EV sont les réactions cutanées avec des rash dans 43,9 % des cas dont 14,5 % de grade 3 ou plus et des neuropathies périphériques dans 49,3 % des cas dont 3,7 %

de grade 3. Des événements indésirables liés au traitement et ayant entraîné le décès sont survenus chez 7 patients (2,4 %) dans le groupe enfortumab vedotin (défaillance multi-viscérale pour 2 patients, altération du bilan hépatique, hyperglycémie, abcès pelvien, pneumonie, et choc septique) et chez 3 patients (1 %) dans le groupe chimiothérapie (neutropénie fébrile, septicémie et pancytopenie). Le bénéfice de l'EV est retrouvé dans la majorité des sous-groupes notamment chez les patients porteurs de métastases hépatiques. À noter que l'étude s'est arrêtée prématurément lors de l'analyse intermédiaire prévue, devant les bénéfices de ces résultats.

Au vu de ces résultats, l'EV se positionne en 3^{ème} ligne de traitement pour les cancers de vessie localement avancés ou en rechute après chimiothérapie à base de sels de platine et un traitement par anti-PD1 ou anti-PD-L1 ou bien dès progression après une maintenance par im-

munothérapie. À noter que le 24 décembre 2021, l'ANSM (Agence Nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé) a pris la décision de suspendre, le temps des investigations nécessaires, les autorisations d'initiation de nouveaux traitements par Enfortumab Vedotin en accès compassionnel suite à la survenue de six cas graves de toxicité cutanée, dont trois d'évolution fatale. L'accès précoce à l'EV a de nouveau été autorisé par la HAS le 21 juin 2022. Il faudra rester prudent et vigilant sur les toxicités lors de son utilisation.

Actuellement, l'EV est en cours d'évaluation chez les patients porteurs d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, en association à l'immunothérapie, aux anti-FGFR, aux anti-VEGF ou à un autre ADC (sacituzumab govitecan), mais aussi en péri-opératoire en association à l'immunothérapie, ainsi que dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) en instillation intra-vésicale.

Par Jeanne DUVAL

Le lutétium PSMA dans le cancer de la prostate

Article commenté : « *Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer* ». *NEJM*



Le cancer de prostate métastatique résistant à la castration reste de mauvais pronostic malgré les avancés thérapeutiques récentes. Dans cette population, le PSMA, ou prostate-specific membrane antigen, a été montré comme étant hautement exprimé.

L'essai Vision, essai contrôlé randomisé de phase 3 réalisé en ouvert, publié en septembre 2021, a évalué l'utilisation du Lu-PSMA-617, un radio-ligand dirigé contre les cellules exprimant le PSMA, chez des patients suivis pour un cancer de prostate métastatique résistant à la

castration, selon les modalités suivantes :

- ▷ Plus d'un traitement par privation androgénique.
- ▷ Un ou deux traitements par taxanes.
- ▷ TEP-PSMA positif.

Les patients étaient randomisés en 2:1 entre Lu-PSMA (7.4 GBq toutes les 6 semaines pendant 4 à 6 cycles) + standard of care ou standard of care seul. À noter que le standard of care excluait la chimiothérapie, l'immunothérapie, le Radium-223 ou les traitements en cours d'étude.

Entre juin 2018 et octobre 2019, 831 patients ont été randomisés. La durée médiane d'exposition au Lu-PSMA était de 6.9 mois. La médiane de suivi était de 20.9 mois.

Le bras Lu-PSMA + standard of care a montré une supériorité statistiquement significative au niveau du critère de jugement primaire composite, que ce soit concernant la survie sans pro-

gression basée sur l'imagerie (médiane de 8.7 VS 3.4 mois, HR 0.40, $p < 0.001$) ou la survie globale (médiane de 15.3 VS 11.3 mois, HR 0.62, $p < 0.001$).

Les résultats étaient également en faveur du Lu-PSMA concernant la réponse objective (réponse complète chez 9.2 VS 0 % ; réponse partielle chez 41.8 % VS 3 %) et la durée jusqu'aux manifestations osseuses symptomatiques de la maladie (11.5 VS 6.8 mois, HR 0.50, $p < 0.001$).

Sur le plan des effets secondaires, le Lu-PSMA a présenté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus que le bras contrôle (52.7 % VS 38 %), mais sans altérer la qualité de vie.

Certaines limites de l'article étaient l'absence de placebo, et par conséquent de double aveugle ; il est également à noter que la survie sans progression radiologique était initialement un critère de jugement secondaire qui a, suite à un amendement au protocole, changé de statut pour devenir un des composites du critère de jugement principal.

Malgré tout, l'essai Vision a placé le Lu-PSMA comme une option thérapeutique de choix chez les patients suivis pour un cancer de prostate métastatique résistant à la castration en progression après plusieurs lignes de traitements.

Par Jeanne DUVAL

Darolutamide dans le cancer de la prostate métastatique

Article commenté : « *Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer* ». *NEJM*



Les pistes concernant le traitement du cancer de prostate métastatique hormono-sensible sont toujours en cours d'exploration. Le Darolutamide, un inhibiteur des récepteurs aux androgènes, a démontré son efficacité dans le cancer de prostate localisé résistant à la castration (Fizazi et al., *NEJM* 2019).

Dans ARASENS, essai de phase 3 contrôlé randomisé multicentrique international, les investigateurs ont cherché à évaluer l'efficacité du Darolutamide chez les patients suivis pour un

cancer de prostate métastatique hormonosensible.

Les patients étaient randomisés en 1:1 entre Darolutamide (600 mg PO deux fois par jour) + privation androgénique + Docétaxel ou placebo + privation androgénique + Docétaxel.

Au total, 1306 patients ont été randomisés. La durée médiane de traitement était de 41 VS 16.7 mois. La durée médiane de suivi était de 43.7 VS 42.4 mois.

L'efficacité sur le critère de jugement principal était statistique-

ment supérieure dans le bras Darolutamide, à savoir une survie globale augmentée avec une réduction du risque de décès de 32.5 % dans le bras à l'essai (HR 0.68, $p < 0.001$). La survie globale à 4 ans était de 62.7 % VS 50.4 %.

Les résultats allaient également dans le même sens concernant les critères de jugement secondaires : durée jusqu'au développement d'une maladie résistante à la castration (HR 0.36, $p < 0.001$), durée jusqu'à progression de la douleur (HR 0.79, $p < 0.001$), survie sans événement

osseux symptomatique (HR 0.61, $p < 0.001$), durée jusqu'au premier événement osseux symptomatique (HR 0.71, $p = 0.02$), durée jusqu'à introduction d'une thérapie anticancéreuse systémique (HR 0.39, $p < 0.001$).

La survenue d'effets indésirables de grade 3 ou plus était similaire dans les deux bras (70.7 % VS 67.5 %), ceux-ci étant surtout imputables au Docétaxel. Il est à noter que les effets indésirables d'in-

térêt spécial, tel que l'apparition d'un diabète, d'une hyperglycémie ou de flush, ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes.

Une des limitations de l'essai est l'inclusion de patients uniquement ECOG 0 ou 1. L'efficacité, et surtout la sécurité d'emploi, de ce traitement reste incertaine chez les patients plus fragiles.

L'essai ARASENS a montré l'efficacité et la sécurité d'emploi

relative du Darolutamide ajouté à une thérapie par privation androgénique et Docétaxel chez des patients en bon état général suivis pour un cancer de prostate métastatique hormonosensible. Reste à comparer ces différents critères avec d'autres inhibiteurs de récepteurs aux androgènes tels que l'Enzalutamide ou l'Apalutamide.

SÉNOLOGIE

Par Martin DUVAL

Trastuzumab Deruxtecan versus TDMI dans les cancers du sein HER2+ métastatiques

Article commenté : « *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer* ». *NEJM*



Environ 20 % des cancers du sein surexpriment HER2, et malgré les progrès majeurs réalisés avec l'avènement des thérapies ciblées, la prise en charge de ces cancers aux stades localement avancé ou métastatique reste encore non curative.

À l'heure actuelle, le traitement de 2^{ème} ligne est le TRASTUZUMAB-EMTANSINE (TDM-1) après une première ligne par combinaison de TRASTUZUMAB-PERTUZUMAB et TAXANE.

Les résultats extrêmement encourageants obtenus lors de l'essai de phase 2 DESTINY Breast01 concernant le TRASTUZUMAB-DERUXTECAN (T-DXd), laisse entrevoir pour cette nouvelle molécule une place précoce dans l'arsenal thérapeutique

contre le cancer du sein HER2 positif.

L'objet de l'étude BREAST 03 (une étude de phase 3, multicentrique, randomisée en ouvert, financée par l'industrie) était de comparer le TDM-1 VS T-DXd chez des patientes ayant un cancer du sein HER2 positif, non résecable ou métastatique ayant déjà reçu au moins des TAXANES et/ou du TRASTUZUMAB avec comme objectif principal la survie sans progression (SSP) et comme objectifs secondaires la survie globale, la réponse de la maladie et la tolérance.

Nota bene : près de 90 % des patientes étaient HER2 +++, répartition à 50/50 du statut RH +/-, les métastases cérébrales stables cliniquement n'étaient pas un

critère d'exclusion (~20 % des patientes) ; la médiane de ligne de traitement reçu était de 1 et ~60 % des patientes avaient reçu du PERTUZUMAB.

524 patientes ont été recrutées avec un ratio 1:1 et un suivi médian de 16,2 mois pour le groupe T-DXd et 15,3 mois pour le groupe TDM-1.

Les résultats en (SSP) sont impressionnants : alors que la médiane sans progression est de 6,8 mois avec le TDM-1, elle n'est tout simplement non atteinte chez les patientes traitées par T-DXd sur la durée de l'étude (suivi max 30 mois ; estimée à 1,5 an par les auteurs). À 12 mois, la SSP est à 75,8 % dans le groupe T-DXd VS 34,1 % dans le groupe TDM-1 soit un « hazard ratio » à 0,28 ($p < 0,001$).

Les analyses en sous-groupe (statut hormonal, présence de métastases viscérales ou cérébrales, nombre de lignes reçues, traitement par TRASTUZUMAB) ne montraient pas de différence de réponse.

Le critère sur la survie globale (analyse intermédiaire à 1 an) n'était pas significatif selon le seuil retenu par les auteurs ($p < 0,000265$) : 94,1 % TDxD VS 85,9 % TDM1 ($p = 0,007$) ; toutefois les courbes de survie se séparent de manière très précoce, sans croisement ultérieur et 407 patientes sont encore en cours de suivi.

Concernant le critère secondaire composite de la réponse globale de la maladie, il était présent chez 79,7 % du groupe T-DXd (dont 16,1 % de réponse complète) VS respectivement 34,2 % et 8,7 % dans le groupe TDM-1.

Le profil de toxicité des deux molécules est assez similaire avec 52,1 % d'événements indésirables de grade 3-4 dans le groupe T-DXd VS 48,3 % dans le groupe TDM-1 et pas d'événements de grade 5 dans aucun des deux groupes.

Malgré tout, les toxicités drogue-dépendantes les plus

fréquentes comme les nausées, la fatigue, les vomissements ou encore l'alopecie étaient plus fréquentes dans le groupe T-DXd que dans le groupe TDM-1 (respectivement 72,8 % VS 27,6 % ; 44,7 % VS 29,5 % ; 44,0 % VS 5,7 % ; 36,2 % VS 2,3 %).

Les résultats extrêmement prometteurs de BREAST 03 semblent placer dans un avenir proche le T-DXd à une place de choix dans la prise en charge des cancers du sein HER2 positifs métastatiques après une première ligne par TAXANE-TRASTUZUMAB +/- PERTUZUMAB

Par Matthieu DELAYE

Trastuzumab Deruxtecan dans les cancers du sein HER2 low

Article commenté : « *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer* ». *NEJM*



Présentée et ovationnée en plénière à l'ASCO cette année, cette étude est une petite révolution en cancérologie mammaire, et en cancérologie tout court d'ailleurs. Elle présente les résultats d'une étude de phase III randomisée qui comparait un traitement par trastuzumab deruxtecan à une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes prises en charge pour un cancer du sein métastatique HER2 low (1+ ou 2+ FISH négative) RH+ ou RH-.

Le trastuzumab-deruxtecan est un anticorps anti-HER2 conjugué à une molécule de chimiothérapie (inhibiteur de topo-isomérase) avec comme particularité notamment d'avoir un haut ratio chimiothérapie/anticorps. On lui rapporte un effet *bystan-*

der, c'est-à-dire une capacité de destruction tumorale à la fois sur la cellule cible de l'anticorps, mais également sur les cellules adjacentes, d'où l'idée d'une utilisation dans les tumeurs HER2 low.

557 patientes ont été randomisées en 2:1 en faveur du bras expérimental. Une majorité (88,7 %) avaient une tumeur RH+. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) dans la population RH+.

L'étude est très nettement positive sur son critère de jugement principal avec une SSP à 10.1 mois dans le bras expérimental contre 5.4 mois dans le bras contrôle, HR=0.51, $P < 0,001$ (pour rappel, il s'agissait des patientes RH+). La survie glo-

bale (SG) dans cette population était de 23.9 mois dans le bras expérimental contre 17.5 mois, HR=0.64, $P = 0,003$. Le bénéfice était retrouvé en population générale (RH+ et RH-) : SSP 9.9 mois dans le bras expérimental versus 5.1 mois, HR=0.50, $P < 0,001$ et SG 23.4 mois contre 16.8 mois, HR=0.64, $P = 0,001$.

Concernant la tolérance, on n'observait pas plus de toxicité de grade 3 dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle. Les pneumonies interstitielles, effet le plus limitant décrit dans les études antérieures avec le trastuzumab deruxtecan, étaient retrouvées chez 12.1 % des patientes avec 0.8 % de décès liés.

Ainsi, cette étude montre une efficacité importante du trastuzumab deruxtecan chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique pré-traité HER2 low. Elle soulève plusieurs interrogations. La première concerne la population chez qui cette molécule pourra être proposée. En effet, les données sont limitées chez les patientes RH- du fait de leur faible effectif dans l'essai. Deuxièmement, elle pose la question du diagnostic du statut HER2 low. En effet, une étude parue en début d'année 2022

dans le JAMA oncology montrait une grande variabilité inter-anatomopathologistes dans la classification du statut HER2 des tumeurs, particulièrement entre 1+ et 0. Or, la conséquence est désormais énorme. Les équipes d'anatomopathologie travaillent actuellement à une meilleure standardisation des techniques. Enfin, troisièmement, s'ouvre la question de l'efficacité de cette molécule dans les autres localisations tumorales HER2 low.

Le trastuzumab deruxtecan, franchit donc ici une nouvelle étape. Il connaît une expansion dans de nombreuses tumeurs (poumon, estomac, premières données dans le cholangiocarcinome...) et dans de nombreux sous-types (données d'efficacité dans le cancer du sein HER0 dans l'étude DAISY). Ses toxicités ne sont pas anodines, et les oncologues doivent apprendre à gérer cette drogue dès aujourd'hui, tant elle devient une arme majeure de l'arsenal thérapeutique en cancérologie.

Par Matthieu DELAYE

Qualité de vie après chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein

Article commenté : « *Dynamics of Long-Term Patient-Reported Quality of Life and Health Behaviors After Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy* ». JCO



Cette étude s'intéresse à la qualité de vie des patientes prises en charge pour un cancer du sein et recevant une chimiothérapie adjuvante. Elle analyse les données de la cohorte CANTO (CANCER TOXICITY), qui est une vaste cohorte qui inclue, au diagnostic, les patientes prises en charge pour un cancer du sein de stade I à III. Les auteurs ont ici sélectionné les patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante et qui avaient des données de qualité de vie suffisantes. L'objectif était de décrire la qualité de vie des patientes dans cette situation et de voir si des groupes de patientes ayant des similarités en termes de qualité de vie et de facteurs de risque pouvaient se dégager. L'étude a porté sur 4131 patientes. 4 groupes ont pu être identifiés : excellente qualité de vie (51,7 %), très bonne qualité de

vie (31,7 %), qualité de vie dégradée (10,0 %) et mauvaise qualité de vie (6%). En termes de cinétique, les patientes qui avaient une qualité de vie dégradée partaient d'une bonne qualité de vie initiale, mais cette dernière se dégradait dans la première année de prise en charge et ne récupérait jamais par la suite.

Les facteurs d'avantage représentés dans les groupes avec une qualité de vie détériorée étaient le surpoids, le tabagisme et l'absence d'activité physique. De même, l'âge jeune, l'hormonothérapie, des ressources économiques modestes et les comorbidités étaient également associés.

Ainsi, cette étude met en évidence des trajectoires différentes en termes de qualité de vie chez les patientes prises en charge pour un cancer du sein

et recevant une chimiothérapie adjuvante. Elle confirme ce que d'autres études avaient mis en évidence, à savoir que de nombreuses femmes, même guéries, peuvent conserver une qualité de vie dégradée à long terme. Elle met en évidence des facteurs de risque, qui devraient être des points de vigilance lors de la prise en charge de ces patientes.

Cette équipe est très active dans l'étude de la qualité de vie à long terme chez les patientes prises en charge pour un cancer du sein. Elle a publié également un score de prédiction de la fatigue, qu'il est intéressant de regarder. La prise en charge des patients atteints de cancer ne s'arrête pas aux soins hospitaliers et actifs, et le « survivorship » devient une thématique de recherche d'intérêt majeur en cancérologie, à juste titre.

ONCOLOGIE THORACIQUE

Par Adrien ROUSSEAU

Recommandations ESMO pour le cancer du poumon muté EGFR



L'ESMO publie les recommandations de consensus sur la gestion des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules avec une mutation de l'EGFR. Ce groupe a répondu à des questions de controverse avec un panel de 32 experts de 16 pays.

Testing biologique moléculaire

Y a-t-il un besoin d'identifier toutes les mutations EGFR avec signification clinique y compris les atypiques ?

Il est recommandé, préférentiellement avec du NGS, de rechercher toutes les mutations des exons 18 à 21.

La mutation la plus fréquente de l'EGFR se situe au niveau de l'exon 19 (45 %) et de l'exon 21 (40 %). En ce qui concerne les mutations rares (insertion exon 19, mutation de l'exon 18, etc.) elles bénéficient d'une sensibilité variable aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI). Notamment les insertions de l'exon 20 et les mutations rares de l'exon 19 (T790M par exemple) confèrent des résistances aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

Quelle est le rôle de la nouvelle biopsie de tissu lors d'une progression d'un patient sous TKI ?

Il est recommandé, lorsque que c'est accessible, de biopsier tous

les patients qui progressent sous TKI afin de rechercher des mécanismes de résistance ou une transformation histologique.

Il existe trois principaux mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase : résistance sur cible impliquant l'EGFR, résistance hors de la cible par l'activation d'autres voies oncogénétiques ou transformation histologique. La mutation de résistance la plus fréquente est T790M qui survient chez environ 50 % des patients qui progressent sous une première génération de TKI. Sa détection est très importante du fait de l'accès à l'osimertinib qui permet de dépasser cette résistance. L'amplification par MET représente la voie alternative la plus fréquente, comptant pour 24 % des patients en progression sous osimertinib : une combinaison d'agents ciblant MET et EGFR est une option thérapeutique efficace dans cette situation. D'autres voies de signalisation peuvent être notées comme

ERBB2, BRAF, MET, RET, ALK, etc. La transformation histologique peut survenir chez 15 % des patients qui progressent et notamment vers un mode de cancer pulmonaire à petites cellules ou une forme sarcomatoïde.

Quelle est la place de la recherche d'ADN tumoral circulant après une progression sous TKI ?

La recherche d'ADN tumoral circulant est recommandée, s'il n'y a pas de tissu disponible, à la fois lors du diagnostic et lors d'apparition de résistance.

Environ 25 % des patients seront faux négatifs car avec une tumeur qui n'ensemence pas assez de cellules à distance. Cette technique permet d'identifier les mécanismes de résistance quand l'ADN est détectable. En raison du risque élevé de faux négatifs une biopsie de tissu est recommandée en cas de VAF faible de la mutation EGFR.

Doit-on rechercher en même temps ou séquentiellement EGFR et PD-L1 ?

PD-L1 et EGFR doivent être recherchés dans le même temps. La population présentant une mutation de EGFR ou ALK, bénéficie rarement des traitements par inhibiteur de checkpoint immunitaire dans les essais. Dans ces maladies, l'expression de PD-L1 n'est pas corrélée à la réponse clinique aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Les toxicités immunomédiées semblent également être plus fréquentes.

Est-il besoin d'étendre les recommandations de recherche de l'EGFR chez les populations plus localisées ?

Il est recommandé de rechercher EGFR en situation adjuvante post résection chirurgicale à visée d'introduction de l'osimertinib.

L'essai ADAURA a démontré un bénéfice en survie sans maladie

après intervention chirurgicale chez les patients avec un cancer pulmonaire non à petites cellules présentant une mutation de l'EGFR (exon 19 et exon 21) des stade IB à IIIA. Le risque relatif de progression de la maladie ou de survenue d'un décès a été diminué par 83 %, particulièrement au niveau cérébral.

Quelle est la signification biologique et clinique des insertions de l'exon 20 de l'EGFR ?

Ces insertions, entraînent l'activation de la kinase et sont d'un intérêt thérapeutique puisque des thérapies ciblées émergent pour cette situation. Il s'agit d'un large panel de mutations, qui activent constitutionnellement la voie de prolifération et sont exclusives des autres mutations drivers. Elles bénéficient de la même épidémiologie que les autres mutations de EGFR. La prévalence

serait de 12 % de toutes les mutations EGFR, se rapprochant de la prévalence des mutations BRAF, ROS1 ou ALK. L'osimertinib a démontré une activité limitée dans les insertions de l'exon 20. Il existe des données encourageantes pour le poziotinib, le mobocertinib et l'amivantamab (anticorps bi-spécifique EGFR-MET).

Est-il nécessaire de rechercher les co-mutations chez les patients présentant une mutation de l'EGFR à un stade avancé ?

Cette recherche peut avoir un intérêt pronostique, mais n'est pas obligatoire en l'absence d'implication thérapeutique.

La co-mutation la plus étudiée et la plus fréquente est TP53. Il n'existe pas de recommandation sur la valeur pronostique et thérapeutique des différentes mutations qui sont fréquemment retrouvées.

Maladie localisée

Quel est le rôle de l'osimertinib en adjuvant pour les cancers du poumon non à petites cellules avec une mutation de l'EGFR, stade IB à IIIA R0 ?

Il est recommandé d'utiliser l'osimertinib pour une durée de 3 ans en adjuvant chez ces patients.

Cette attitude est basée sur les résultats préliminaires de l'étude ADAURA, dont nous attendons les résultats en survie globale.

Existe-t-il une place pour les TKI de 1^{re} et 2^e génération en thérapie adjuvante après une chirurgie ?

Il n'existe pas de preuve pour l'utilisation d'un TKI de 1^{re} ou 2^e génération.

Les différents essais de phase 3 impliquant l'erlotinib et le gefitinib après chirurgie (RADIANT, CTONG-1104, IMPACT) ont parfois démontré un bénéfice en survie sans maladie mais aucun n'a réussi à démontrer un bénéfice en survie globale.

Comment les patients complètement réséqués avec un cancer du poumon présentant une mutation de l'EGFR devraient être suivis ?

Il est recommandé une surveillance classique des cancers du poumon réséqués selon les recommandations ESMO, avec l'ajout d'une IRM cérébrale tous les six mois en raison du risque accru de métastases cérébrales.

Les patients avec un cancer du poumon présentant une mutation EGFR réséqué chirurgicalement de stade IB à IIIA, devrait-il recevoir de la chimiothérapie adjuvante ?

La chimiothérapie adjuvante est fortement recommandée chez ces patients, s'ils ont un bon état général quelle que soit la décision d'addition d'un TKI.

La chimiothérapie reste le standard de soins avec un haut niveau de preuve. Dans l'essai ADAURA, 60 % des patients avaient reçu cette chimiothérapie. Bien qu'elle ne soit pas un facteur prédictif de réponse à l'osimertinib, l'analyse en sous-groupe montrait que la survie

sans maladie était plus élevée à deux ans chez les patients qui avaient reçu la chimiothérapie.

Quelle est le rôle de l'osimertinib adjuvant pour les patients qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion d'ADAURA ?

Il n'y a pas donnée, mais l'osimertinib pourrait être considéré comme une option adjuvante même chez les patients avec des tumeurs résiduelles ou des résections plus faibles qu'une lobectomie. Une approche personnalisée est nécessaire pour ceux qui présentent des mutations rares.

Quel est le rôle de l'osimertinib adjuvant pour les patients qui remplissent les critères d'éligibilité mais avec une réserve sur la tolérance ?

Les patients qui présentent des comorbidités comme un âge élevé, un état général dégradé, une pneumopathie interstitielle doivent être discuté au cas par cas pour bénéficier de l'osimertinib.

Quel est le rôle des TKI pour les patients avec un cancer du poumon localisé muté EGFR, qui sont traités par radiothérapie plutôt que chirurgie ?

L'utilisation concomitante ou séquentielle TKI avec l'irradiation stéréotaxique n'est pas recommandée.

Il n'y a pas d'études ou de données sur le sujet.

Quelle est le rôle des TKI dans un schéma néoadjuvant ?

Il n'y a pas de données pour soutenir une approche néoadjuvante.

L'essai néoADAURA est en cours de recrutement. Un essai chinois



de phase II sur l'erlotinib en combinaison néoadjuvante puis adjuvante versus la chimiothérapie n'a pas montré de bénéfice en termes de taux de réponse objective.

Chez les patients muté EGFR avec un cancer du poumon inopérable de stade III, en cours de radiochimiothérapie, quel est le rôle de la consolidation par inhibiteur check-point immunitaire ?

Dans les maladies positives à l'EGFR, l'utilisation d'inhibiteurs de checkpoint immunitaire en consolidation après la radiochimiothérapie n'est pas recommandée. L'essai PACIFIC qui a montré l'intérêt de durvalumab en entretien après la radiochimiothérapie (bénéfice absolu de 13 % en survie globale à quatre ans), n'a pas évalué la réponse selon les biomarqueurs tels que le statut EGFR. Des analyses secondaires ou rétrospectives, sur de faibles effectifs ont tendance à montrer qu'il n'y a pas de bénéfice dans la population EGFR.

Chez les patients avec un cancer du poumon EGFR muté stade III inopérable, quel est le rôle des TKI avant, pendant et après la radiothérapie ?

Il n'y a pas de rôle des TKI avant, pendant ou après la radiothérapie chez les patients inopérables

de stade III. Il n'y a pas d'étude randomisée ayant démontré le bénéfice de cette attitude. En revanche l'étude LAURA est en cours de recrutement, pour évaluer l'efficacité de l'osimertinib après une radiochimiothérapie des patients de stade III non résécable.

Quel est le traitement optimal des patients avec une mutation de l'EGFR qui récidivent pendant ou après l'administration adjuvante osimertinib ?

Bien que les données prospectives soient limitées, il est suggéré qu'une récurrence après la fin de l'osimertinib adjuvant soit plus semblablement sensible à l'osimertinib et que ce dernier peut donc être réessayé. En revanche, si la récurrence survient pendant l'administration d'osimertinib, l'attitude recommandée est de réaliser une biopsie afin de détecter les mécanismes de résistance. La radiothérapie peut être considérée en cas d'oligoprogression.

Maladie métastatique

Quel est le traitement de première intention des patients présentant une mutation fréquente d'EGFR ?

Les TKI de 3^{ème} génération comme l'osimertinib sont considérés comme l'option préférée.

La 3^{ème} génération est préférée pour les mutations communes (délétion de l'exon 19, p.L858R). Les TKI de 2^{ème} génération (afatinib, dacomitinib) peuvent fournir un avantage modeste en PFS par rapport à la 1^{ère} génération (erlotinib, gefitinib) mais au prix d'une toxicité plus importante. L'osimertinib est le premier à avoir démontré un bénéfice en OS face aux TKI de 1^{ère} génération avec un meilleur profil de tolérance. Le bénéfice était cependant moindre chez les patients asiatiques et avec une mutation p.L858R. Les combinaisons anti-angiogéniques et TKI de 1^{ère} génération ont montré un bénéfice en PFS mais pas en OS. La combinaison du gefitinib avec de la chimiothérapie a montré une amélioration de l'OS contre gefitinib seul, mais n'a pas été comparée face à un TKI de 3^{ème} génération.

Quelle est la gestion optimale des patients avec une maladie cérébrale ou leptoméningée ?

Les TKI de 3^{ème} génération doivent être privilégiés. Le bénéfice d'ajouter la radiothérapie n'a pas été démontré par des données prospectives. Pour ceux progressant au niveau cérébral sous 80mg/j d'osimertinib, il est d'éviter l'irradiation in toto en combinant l'irradiation stéréotaxique au doublement de la dose à 160mg/j. Cette dose augmentée pourrait également

bénéficier aux patients avec une atteinte leptoméningée.

Dans l'essai FLAURA, l'osimertinib a démontré un meilleur taux de contrôle cérébral que le gefitinib ou l'erlotinib. D'autres TKI de 3^{ème} génération comme le lazertinib ou l'AZD3759 ont montré une bonne activité cérébrale. Un essai monobras chez les patients avec une méningite carcinomateuse prouvée cytologiquement, a montré une bonne activité de l'osimertinib à la dose de 160mg/j.

Quelle est la gestion optimale des patients avec une mutation cible de l'EGFR après progression sous osimertinib ?

Si un essai clinique n'est pas proposable, le standard de traitement est la chimiothérapie à base de sels de platine.

Environ 15 % des patients développent une mutation cible de l'EGFR sous osimertinib, la plus fréquente étant pC797S. Ces mutations de résistance étant spécifiques de l'osimertinib, elles ne prédisent pas forcément une résistance aux TKI de générations précédentes.

Quelle est la gestion optimale des patients avec l'émergence d'une altération ciblable autre qu'EGFR ?

Le standard de traitement reste la chimiothérapie à base de sels de platine. En revanche, si un essai clinique avec des thérapies ciblées est disponible, il doit être priorisé.

La voie alternative de résistance la plus fréquente sous osimertinib est l'amplification de MET (15 %). Les premiers résultats de combinaison d'osimertinib avec des inhibiteurs de MET sont

encourageants. Les anticorps bi-spécifiques sont également une voie en cours d'exploration. L'association de l'amivantamab et du lazertinib a ainsi montré 36 % de réponses chez des patients en progression après osimertinib. L'ADC patritumab-deruxtecan (anti HER3) a démontré aussi 39 % de réponses. L'adjonction d'inhibiteurs d'ALK ou de RET quand ces mécanismes sont impliqués a également montré des signes d'activité.

Quelle est la gestion optimale des patients avec transformation histologique ?

Le standard de traitement est la chimiothérapie adaptée au type histologique, platine-etoposide en cas de petites cellules par exemple. L'usage de l'immunothérapie doit être réservé aux essais cliniques.

La transformation en petites cellules est décrite dans 3 à 10 % des cas. Celle en carcinome épidermoïde a également été décrite sous osimertinib.

Quelle est la gestion optimale des patients en progression sans altération ciblable ?

Pour les patients avec une progression lente pauci-symptomatique, la poursuite de l'osimertinib est une option. Les essais cliniques ou la chimiothérapie à base de sels de platine combinée ou pas avec du bevacizumab et ou de l'atezolizumab sont deux autres options.

Les taux de réponses aux platinés après un échec de première ligne par TKI est de l'ordre de 30 %. Dans l'essai de phase III IMpower-150, la combinaison de la chimiothérapie avec du



bevacizumab et de l'atezolizumab a montré un bénéfice en OS, y compris dans le petit sous-groupe de patient présentant une mutation de l'EGFR.

Quel est le rôle du re-challenge de TKI ?

Le rechallenge peut être envisagé pour les patients qui ont progressé à au moins 6 mois du dernier traitement par TKI et qui ne présentent pas d'autres altérations moléculaires ciblables.

Quel est le rôle des inhibiteurs de checkpoints immunitaires chez les patients avec un cancer du poumon présentant une mutation de l'EGFR ?

L'immunothérapie en monothérapie, du fait d'une efficacité limité et d'un risque accru de toxicité après un traitement par TKI, quelle que soit l'expression de PD-L1, n'est recommandé que lorsque que toutes les options thérapeutiques ont été épuisées.

Le taux d'hyperprogresseurs semble être plus fréquent chez les patients mutés EGFR (20 %).

Quelle est la gestion optimale des patients présentant une insertion de l'exon 20 de l'EGFR ?

La chimiothérapie à base de sels de platine, préférentiellement sans immunothérapie, doit être proposée en première ligne. Après échec des platines, l'amivantamab ou le mobocertinib peuvent être proposés.

Les insertions de l'exon 20 sont des mutations rares connues pour conférer des résistances aux TKI standards. L'amivantamab (bi-spécifique EGFR-MET) et le mobocertinib (TKI oral sélectif EGFR-HER2) ont l'autorisation de la FDA pour les insertions de l'exon 20 et sont en cours d'évaluation dans des phases III.

Quelle est la gestion optimale des patients présentant une mutation rare de l'EGFR ?

L'afatinib ou l'osimertinib devraient être considérés, basé sur une approche individualisée en fonction des dernières données disponibles.

L'afatinib est le seul TKI autorisé pour trois types de mutations rares (p.G718X, p.S768I et p.L861Q). La PFS chez les patients présentant ces mutations est la même que ceux présentant des mutations fréquentes, lorsqu'ils sont traités par afatinib, mais pas par gefitinib. L'osimertinib a montré des signes d'activité aussi dans ces mutations.

Quel traitement doit être proposé à un patient présentant d'autres mutations concomitantes ?

Devant la présence d'au moins 2 mutations ciblables, l'utilisation de TKI devrait être discutée après réalisation d'un NGS pour identifier un potentiel clone dominant. En cas de confirmation de la présence de plusieurs altérations différentes, l'utilisation de chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans TKI devrait être privilégiée.

Par Paul MATTE

Anti TIGIT

Article commenté : « Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study ». *The Lancet Oncology*



Introduction

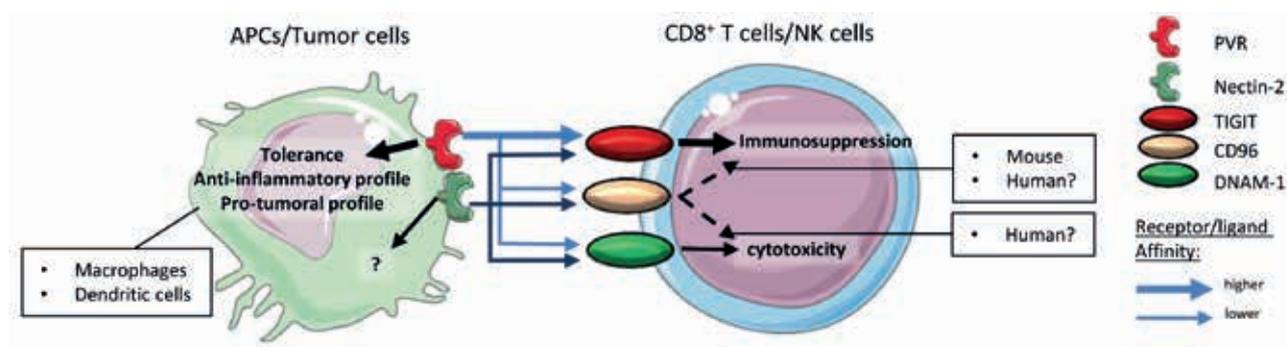
L'immunothérapie par anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1 est devenue un standard dans la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sans mutation ciblable. Cependant, de nombreux patients ne répondent pas à l'immunothérapie. Cibler plusieurs voies de signalisation immunes semble nécessaire pour améliorer les taux et durée de réponse. La combinaison anti-CTLA4 et anti-PD1 a été testée dans les CBNPC mais avec une sur-toxicité non négligeable.

Le checkpoint immunitaire TIGIT-PVR inhibe l'activation des lymphocytes T. Le blocage de

cette régulation négative par un anticorps anti-TIGIT peut restaurer la réponse immune anti-tumorale. Une forte corrélation entre l'expression de TIGIT et l'expression de PD1 a été montrée, en particulier dans les tumeurs du poumon infiltrée par les lymphocytes. Les modèles murins avec blocage anti-TIGIT et anti-PD1 ou anti-PDL1 ont montré une amplification de la réponse anti-tumorale immune et une synergie permettant de prolonger la survie. Le Tiragolumab est le premier anticorps monoclonal permettant le blocage de la liaison TIGIT et PVR. Une bonne tolérance a été observé dans la phase 1 GO30103,

seul ou en association avec un anti-PD-L1 avec des signaux positifs d'efficacité en association avec l'Atezolizumab chez des patients naïfs d'immunothérapie. L'étude CITYSCAPE a été montée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association Tiragolumab et Atezolizumab versus un placebo et l'Atezolizumab en première ligne de traitement chez les patients avec un cancer CBNPC localement avancé non-résécable ou métastatique. De plus, cette étude évalue l'expression de PD-L1 comme biomarqueur prédictif de la réponse.

The PVR-TIGIT axis



Méthode

Il s'agit d'une étude de phase 2, internationale, multicentrique, randomisée en 1:1, en double aveugle et contrôlée par placebo. Les patients inclus avaient une tumeur PD-L1 positive, c'est-à-dire avec un TPS supérieur ou égal à 1 %. Il s'agissait de patients majeurs en bon état général (PS 0 ou 1) porteurs d'un cancer bronchique localement avancé non-résécable

ou métastatique. Les patients ne devaient pas être porteurs de mutation ciblable (EGFR par exemple). La stratification était faite sur le TPS (1-49 % vs ≥ 50 %) et sur l'histologie tumorale (épidermoïde ou non épidermoïde). L'Atezolizumab était administré toutes les 3 semaines en I.V. à la dose de 1200 mg et le Tiragolumab était lui administré toutes les

3 semaines à la dose de 600 mg. Les crossovers entre les groupes n'étaient pas autorisés. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association en mesurant le taux de réponse objective et la survie sans progression. Les objectifs secondaires étaient la sécurité et la tolérance du traitement ainsi que la durée de réponse et la survie globale.

Résultats

Entre août 2018 et mars 2019, 135 patients éligibles ont été inclus dans l'étude et randomisés entre les deux groupes. L'âge médian était de 68 ans dans les 2 groupes et plus de 70 % des patients avaient une tumeur au stade métastatique, avec une majorité d'adénocarcinomes (60 %). 57 % des patients avaient une expression de PD-L1 comprise entre 1 % et 49 %. Le taux de réponse objective dans le groupe avec Tiragolumab était de 31 % vs 15 % dans le groupe Atezolizumab

plus placebo ($p=0,031$). La survie sans progression était également plus longue dans le groupe Tiragolumab avec 5,4 mois vs 3,6 mois ($HR=0,57$ et $p=0,015$). Le bénéfice du Tiragolumab était plus important dans la population avec une forte expression de PD-L1 ($TPS \geq 50\%$) avec, dans cette population un taux de réponse objective à 69 % versus 24 % dans le groupe placebo. Aucune différence entre les 2 groupes n'était observée dans la population avec TPS inférieur à 50 %. Le bénéfice en survie globale de l'ajout du Ti-

ragolumab (23 mois vs 14 mois dans le groupe placebo) n'était pas statistiquement significatif et uniquement dans le groupe PD-L1 avec $TPS \geq 50$ %.

La tolérance était bonne avec une toxicité similaire entre les deux groupes. On retrouve les effets secondaires habituels de l'immunothérapie. À noter une élévation de la lipase plus importante dans le groupe Tiragolumab (6 % de grade 4 sans pour autant qu'il y ait une pancréatite associée) et 2 décès survenus (fièvre et infection) dans ce groupe.

Discussion et conclusion

Il s'agit donc d'une étude positive sur son critère de jugement principal. Cependant le bénéfice de l'ajout du Tiragolumab à l'Atezolizumab ne se retrouve que chez les patients avec expression de PD-L1 ($TPS \geq 50$ %) qui pourrait donc potentiellement

être un biomarqueur indispensable à la prescription future de l'anti-TIGIT dans cette indication. De plus il s'agit d'une phase 2, certes très bien menée avec randomisation et groupe contrôle en double aveugle, mais avec de fait une faible puissance et des

patients très sélectionnés. Cette nouvelle cible semble très prometteuse dans l'univers de l'immunothérapie, nous attendons avec impatience les résultats de la phase 3 en cours.

ONCOLOGIE DIGESTIVE

Par Julie BECLIN

Ct-DNA dans le cancer du colon en prise en charge adjuvante

Article commenté : « *Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer* ». *NEJM*



La prise en charge actuelle du cancer du côlon non métastatique de stade 2 repose essentiellement sur une chirurgie première plus ou moins suivie par une chimiothérapie adjuvante par 5FU en monothérapie ou une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX essentiellement) pendant 3 à 6 mois. Cependant chez une partie de ces patients à faible risque de récurrence, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est incertain.

Actuellement les critères de haut risque de récurrence reposent sur l'association d'un profil pMMR (profil MMR sauvage) à au moins un des critères suivants : stade T4, tumeur peu différenciée, un curage inférieur à 12 ganglions, une invasion lymphovasculaire, une perforation par la tumeur, une occlusion digestive par la tumeur, mais semblent peu représentatifs du risque réel de récurrence post-chirurgie.

La présence d'ADN tumoral circulant post-chirurgie apparaît dans des études observationnelles comme un critère prédictif de récurrence tumorale. Ainsi, les patients chez qui on ne retrouve pas d'ADN tumoral circulant après la chirurgie présenteront

peu voire pas de récurrence, même sans chimiothérapie adjuvante.

DYNAMIC est une étude de phase 2 qui cherche à montrer que l'utilisation de l'ADN tumoral circulant comme critère de décision de chimiothérapie adjuvante permettrait de réduire le nombre de patients recevant de la chimiothérapie adjuvante sans augmenter le taux de récurrence. Pour ce faire les investigateurs ont désigné une étude de non-infériorité comparant un bras recevant de la chimiothérapie uniquement en cas de positivité de la recherche d'ADN tumoral circulant post-chirurgie avec un bras contrôle recevant de la chimiothérapie adjuvante selon la prise en charge standard.

Les patients étaient inclus dans les 3 semaines suivant la chirurgie et devaient avoir un adénocarcinome colorectal de stade 2, c'est-à-dire T3 ou T4, N0, M0, confirmé à l'anapath. Les patients devaient être en bon état général et en mesure de recevoir de la chimiothérapie par oxaliplatine et/ou 5FU (PS 0 à 2). Étaient exclus les patients avec un antécédent de second cancer dans les 3 dernières années, les patients avec un second cancer

colorectal synchronique et les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Le recrutement était multicentrique et les patients étaient randomisés avec un ratio de 2 pour 1 en faveur du bras expérimental.

Le prélèvement pour la recherche d'ADN tumoral était réalisé chez tous les patients randomisés à la 4^{ème} et à la 7^{ème} semaine post-chirurgie. Un seul prélèvement positif était nécessaire pour recevoir de la chimiothérapie adjuvante dans le groupe à l'essai.

La survie sans récurrence correspondait à la durée entre la randomisation et le diagnostic de récurrence locale, régionale ou à distance, ou le décès toute cause ou encore la date des dernières nouvelles pour les patients perdus de vue.

Au total 455 patients ont été randomisés, entre 2015 et 2019, 302 dans le groupe guidé par l'ADN circulant et 153 dans le groupe contrôle. Le suivi médian était de 37 mois. Les patients des 2 bras avaient des caractéristiques initiales similaires à l'exception d'une proportion plus importante de tumeurs du colon droit dans le groupe expérimental.

Résultats

Une moins grande proportion de patients a reçu une chimiothérapie adjuvante dans le bras à l'essai (15 %) vs dans le bras contrôle (28 %). Résultat particulièrement intéressant chez les patients à haut risque de récurrence, dans lequel les patients du groupe contrôle ont reçu une chimiothérapie adjuvante 2,14 fois plus que chez ceux du groupe guidé par l'ADN tumoral.

62 % des patients ayant reçu une chimiothérapie dans le groupe à l'essai ont reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine vs 10 % dans le groupe contrôle.

Le délai entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie adjuvante était plus long dans le groupe à l'essai (83 jours vs 53 jours) en rapport avec l'attente des résultats de la recherche d'ADN tumoral circulant.

En ce qui concerne l'objectif principal de l'étude : la non-infériorité de la stratégie guidée par l'ADN tumoral circulant a

été confirmée par l'analyse en ITT avec une survie sans récurrence à 2 ans de 93,5 % dans le groupe à l'essai et 92,4 % dans le groupe standard, une différence de 1,1 % entre les deux bras, bien inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 8,5 % par les investigateurs. La non-infériorité a été retrouvée dans les différentes analyses en sous-groupe.

La survie sans récurrence chez les patients ayant une recherche d'ADN tumoral négative et n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante était de 92 % vs 86 % chez les patients positifs ayant reçu la chimiothérapie adjuvante, ce qui appuie la valeur pronostique de la recherche d'ADN tumoral circulant.

Autre point, si on regarde les patients du groupe à faible risque clinico-pathologique de récurrence, la survie sans récurrence à 3 ans atteint 96,7 %, ce qui confirme que la chimiothérapie adjuvante ne doit pas être proposée chez ces

patients comme cela est encore fait en pratique réelle, notamment chez les patients jeunes.

On retrouve également dans les résultats une meilleure survie sans récurrence parmi les patients traités par oxaliplatine dans le groupe guidé par la recherche d'ADN tumoral. Evidemment des études complémentaires dédiées sont nécessaires pour conclure à la supériorité d'une association à base d'oxaliplatine versus le 5FU seul dans le traitement adjuvant des cancers colorectaux de stade 2 à haut risque.

Pour conclure, chez les patients traités pour un cancer colorectal de stade 2 localisé, la stratégie de chimiothérapie adjuvante guidée par la recherche d'ADN tumoral circulant après la chirurgie permettrait de limiter les patients recevant cette chimiothérapie sans pour autant compromettre leur survie sans récurrence.

Par **Matthieu DELAYE**

Cisgem + durvalumab en première ligne des cancers des voies biliaires

Article commenté : « *Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer* ». *NEJM Evidence*



Les cancers des voies biliaires sont des tumeurs rares. On distingue les cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CIH), des cholangiocarcinomes extra-hépatiques (CEH) proximaux et distaux et des carcinomes de la vésicule biliaire (VB). Leur pronostic est sombre. Au stade

avancé (localement avancé non résécable ou métastatique), le traitement standard repose sur une chimiothérapie à base de platine : Cisplatine + gemcitabine. L'immunothérapie a montré des signes d'efficacité en monothérapie en seconde ligne mais sans amplitude majeure.

L'association à une chimiothérapie pourrait permettre d'obtenir un effet synergique, d'où l'essai TOPAZ-1, présenté à l'ASCO-GI, les résultats de la phase 2 ayant été publiés dans le *Lancet Gastroenterol Hepatol*.

Cette étude s'est poursuivie en phase 3. Elle était randomisée, en double aveugle et multicentrique, et a comparé l'association GEMCIS + durvalumab (avec un maximum de 8 cycles de chimio-immuno puis entretien par immunothérapie seule) par rapport au GEMCIS seul (Jusqu'à 8 cycles au maximum puis entretien par un placebo seul) chez des patients avec un cancer de la voie biliaire (56 % de CIH, 19 % de CEH et 25 % de VB) localisé non résecable (15 %) ou métastatique (85 %). Le critère de jugement principal était la survie globale (SG). L'étude, réalisée chez 685 patients montre un bénéfice de la combinaison GEMCIS + durvalumab par rapport au GEMCIS seul sur la SG (12,8 mois [IC95% 11,1-14,0] pour l'association contre 11,5 [IC95% 10,1-12,5] pour le bras

contrôle ; HR 0,80 [IC95% 0,66-0,97], $p=0,021$). La survie sans progression est également meilleure dans le bras expérimental (7,2 mois [IC95% 6,7-7,4] pour l'association contre 5,7 [IC95% 5,6-6,7] pour le bras contrôle ; HR 0,75 [IC95% 0,63-0,89], $p=0,001$) ainsi que le taux de réponse objective (26,7 % pour l'association contre 18,7 % pour le bras contrôle ; odds ratio à 1,60 [IC95% 1,11-2,31], $p=0,011$). L'immunothérapie n'ajoutait pas de toxicité limitante. Ainsi, les résultats sont statistiquement significatifs mais d'une amplitude modeste. Ils représentent les premiers résultats de phase III positifs dans les CVB et inscrivent l'entrée de l'immunothérapie dans la prise en charge de ces cancers. Néanmoins, il est assez peu probable que la molécule obtienne un remboursement en France.

D'autres essais d'immunothérapie en monothérapie, en combinaison à la chimiothérapie ou à une autre immunothérapie sont en cours. Les premiers résultats de l'étude IMMUNOBIL, présentée à l'ASCO 2022, et qui étudiait une combinaison d'immunothérapies (Durvalumab et Tremelimumab) en seconde ligne après le CISGEM dans les CVB avancés, montre un taux de contrôle de la maladie de 40 % et une survie globale très intéressante dans le sous-groupe des patients qui ne progressent pas à la première évaluation (17,9 mois contre 4 mois). Ainsi, l'enjeu de l'immunothérapie dans les tumeurs des voies biliaires va être la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs de réponse, de manière à mieux sélectionner les patients à qui la proposer.

Par Matthieu DELAYE

Immunothérapie néoadjuvante dans le cancer du rectum

Article commenté : « PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer ». *NEJM*



Cette étude a fait grand bruit à l'ASCO cette année. Il s'agit des premiers résultats d'une étude de phase 2 qui étudiait le dostarlimab, un anti-PD1, en néoadjuvant dans les cancers du rectum de stade II ou III avec une anomalie de la réparation des mésappariements (dMMR). Pour rappel, la prise en charge standard consiste en une chimiothérapie et radiothérapie néoadjuvante puis en une chirurgie. Il existe un enjeu de préservation d'organe dans ces cancers, la chirurgie extensive étant res-

ponsable d'une qualité de vie détériorée. L'immunothérapie a montré des résultats impressionnants dans les cancers colorectaux métastatiques dMMR. L'idée de cette étude est donc d'utiliser une immunothérapie comme traitement néoadjuvant chez les patients ayant un cancer du rectum localisé dMMR. Les patients recevaient le dostarlimab toutes les 3 semaines pendant 6 mois. Après réévaluation, les patients qui ne sont pas en réponse complète doivent recevoir une chimio-radiothérapie

puis une chirurgie, mais ceux qui sont en réponse complète sont simplement surveillés. L'objectif principal est le taux de réponse complète à 12 mois après l'arrêt de l'immunothérapie, le taux de réponse pathologique complète après dostarlimab (associé ou non à la chimio-radiothérapie) en cas de chirurgie et le taux global de réponse avec le dostarlimab.

12 patients avaient au moins 6 mois de suivi. Le taux de réponse complète était de 100 %. Aucun patient n'avait de récurrence

à l'imagerie, endoscopie ou biopsie avec un suivi allant de 6 à 25 mois. Aucun patient n'avait donc reçu de chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie. De plus la tolérance était excellente avec aucun effet secondaire de grade 3. Les résultats ont été actualisés au cours de l'ASCO et il semble qu'ils soient similaires chez les 6 patients suivants inclus (avec cependant un suivi très court).

Il s'agit là de résultats préliminaires, avec un suivi relativement court, mais ils demeurent néanmoins extrêmement impressionnants. L'idée de réussir à guérir de leur cancer certains patients sélectionnés uniquement pas des traitements systémiques semble se rapprocher de plus en plus.

Pour ce qui est du cancer du rectum, il faudra attendre d'avoir

les résultats de cette étude sur plus de patients et avec plus de recul, ainsi que des données comparatives par rapport au traitement standard. De plus, une vigilance quant aux effets secondaires à long terme de l'immunothérapie, que l'on ne connaît pas encore, est à avoir.

ONCOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

Par Jeanne DUVAL

Pembrolizumab + lenvatinib dans le cancer de l'endomètre

Article commenté : *Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. NEJM*



Il n'existe pas de recommandation claire quant à la prise en charge des cancers de l'endomètre en situation avancée ou métastatique après échec de la chimiothérapie par sels de platine.

La KEYNOTE-775, essai de phase 3 contrôlé randomisé multicentrique, publié en février 2022, a évalué l'utilisation du Lenvatinib chez des patientes suivies pour un cancer de l'endomètre en phase avancée après échec d'au moins une ligne par sels de platine.

Les patientes étaient randomisées en 1:1 entre Lenvatinib (20 mg PO une fois par jour) + Pembrolizumab (200 mg IV toutes

les 3 semaines) ou chimiothérapie (Doxorubicine 60 mg/m² IV toutes les 3 semaines ou Paclitaxel 80 mg/m² IV 3 semaines sur 4).

827 patientes ont été randomisées. La durée médiane de traitement était de 231 jours. La durée médiane de suivi était de 12.2 mois dans le bras Lenvatinib + Pembrolizumab et de 10.7 mois dans le bras chimiothérapie.

Le bras Lenvatinib + Pembrolizumab a montré une supériorité statistiquement significative au niveau du critère de jugement principal composite, à savoir la survie sans progression (mé-

diane 7.2 VS 3.8 mois, HR 0.56, p<0.001) et la survie globale (médiane 18.3 VS 11.4 mois, HR 0.62, p<0.001). Ces données ont également été étudiées dans la population pMMR (patients with mismatch repair-proficient), avec des résultats concordants : survie sans progression médiane de 6.6 VS 3.8 mois et survie globale médiane de 17.4 VS 12 mois.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires étaient également encourageants : réponse objective de 31.9 % VS 14.7 %, réponse complète de 6.6 % VS 2.6 %, durée médiane de réponse de 14.4 VS 5.7 mois

Le profil de sécurité du traitement a mis en évidence une survenue d'effets indésirables de grade 3 ou plus de 88.9 % dans le bras à l'étude (HTA 4.2 %) VS 72.7 % dans le bras contrôle (neutropénie fébrile 4.1 %), sans altération de la qualité de vie.

Une des limites de l'étude est la courte durée du suivi, ce qui peut sous-estimer la survenue de progression de la maladie.

L'essai Keynote-775 a montré l'efficacité d'une thérapie par Lenvatinib + Pembrolizumab

chez des patientes suivies pour un cancer de l'endomètre en phase avancée après échec des sels de platine, qu'elles soient pMMR ou non. Certaines données sont cependant toujours à l'étude, les résultats restent à manier prudemment.

ONCOLOGIE ENDOCRINIENNE

Par Julie CHARTIER

Selumetinib dans le cancer de la thyroïde

Article commenté : « *Selumetinib Plus Adjuvant Radioactive Iodine in Patients With High-Risk Differentiated Thyroid Cancer: A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial (ASTRA)* ». JCO



Contexte

L'iode radioactif est un radionucléide thérapeutique utilisé en adjuvant après chirurgie dans la prise en charge des carcinomes différenciés de la thyroïde à risque intermédiaire ou haut risque de récurrence. Des études rétrospectives ont permis d'identi-

fier de potentiels critères prédictifs d'un haut risque de récurrence : taille >4cm, stade T4, atteinte ganglionnaire (≥5 adénopathies ou 1 adénopathie ≥1cm). Parmi les carcinomes différenciés de la thyroïde, 70 % arborent des mutations engendrant une acti-

vation de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. Les auteurs se sont ainsi interrogés sur l'intérêt d'un blocage de cette voie, notamment grâce au Selumetinib qui est un inhibiteur allostérique hautement sélectif de MEK (MEK1 et MEK2) à courte demi-vie.

Objectifs

Cet essai évalue l'impact de l'association Selumetinib + iode radioactif sur le taux de réponse complète (RC) à 18 mois chez les patients opérés d'un carcinome différencié de la thyroïde à haut

risque de récurrence par rapport à ceux traités par iode radioactif seul. Les critères secondaires comportent : le taux de RC clinique à 18 mois, le taux de RC clinique en cas de mutation

BRAF ou NRAS, la tolérance et l'innocuité du traitement et les caractéristiques pharmacocinétiques du Selumetinib.

Méthode

Il s'agit d'un essai de phase III, en double aveugle, multicentrique (42 sites – 8 pays), randomisant 233 patients (sur 400 patients inclus) selon un ratio 2:1 : 155 patients dans le groupe Selumetinib (75mg pris de façon bi-

quotidienne) et 78 patients dans le groupe placebo. Les patients inclus devaient être majeurs, présenter un carcinome différencié de la thyroïde histologiquement prouvé et avoir bénéficié d'une thyroïdectomie avec

curage ganglionnaire. Etaient exclus les cancers anaplasiques, médullaires de la thyroïde ou les carcinomes à cellules de Hürthle ainsi que les patients présentant des anticorps antithyroglobuline.

Résultats

Dans la population en ITT, le taux de RC à 18 mois n'est pas significativement différent pour l'association Selumetinib-iode radioactif par rapport à l'iode radioactif seul (OR 1,07, IC 95% : [0,61 ; 1,87] $p=0,8205$). En s'intéressant au sous-groupe des patients présentant une bonne

compliance au traitement, les résultats semblent en faveur de l'association Selumetinib-iode radioactif mais demeurent non significatifs (47 % groupe Selumetinib vs 38 % groupe placebo). Des résultats similaires non significatifs sont retrouvés quel que soit le statut mutationnel

(BRAF, NRAS mutés ou sauvages) avec dans le sous-groupe des patients BRAF/NRAS mutés, 37 % de RC dans le groupe Selumetinib versus 41 % dans le groupe placebo (IC 95% : [0,42 ; 1,73] $p=0,6549$).

Effets indésirables

La proportion d'effets indésirables apparaît augmentée dans le groupe avec Selumetinib comparée au groupe placebo (98 % vs 75 %) avec des effets indési-

rables essentiellement de grade 1 ou 2 mais également 16 % (25/154 patients) d'effets indésirables de grade ≥ 3 (dermatite acnéiforme, majoration des taux

de créatinine phosphokinase). Aucun décès attribué au traitement n'a été reporté dans les 2 groupes.

Discussion/Perspectives

Cette étude ne suggère pas de bénéfice à l'ajout du Selumetinib en supplément du traitement par iode radioactif sur le taux de réponse complète à 18 mois en adjuvant des carcinomes différenciés de la thyroïde à haut

risque de récurrence. Cette étude prospective objective néanmoins un taux de réponse complète à 18 mois de 38 % dans cette population avec l'utilisation d'iode radioactif seul en adjuvant. Elle confirme ainsi la pertinence des

critères anatomopathologiques permettant d'identifier un sous-groupe à haut risque de récurrence ainsi que la nécessité d'élargir l'arsenal thérapeutique en adjuvant dans cette indication.



ANNONCES DE RECRUTEMENT





PRÉSENTATION DU SERVICE

Service d'Onco-Hématologie avec 5.5 PH temps plein, 15 places en hôpital de jour, 14 lits en secteur conventionnel dont 3 lits identifiés soins palliatifs. Le CH dispose d'un service de réanimation, d'une Unité de Soins Palliatifs, d'un plateau technique complet en imagerie et médecine nucléaire et d'un service d'anatomopathologie sur place.

LE SERVICE D'ONCO-HÉMATOLOGIE DU CH DE PAU

RECHERCHE

- Un praticien hospitalier temps plein en

HÉMATOLOGIE

Poste à pourvoir immédiatement



- Un praticien hospitalier temps plein en

ONCOLOGIE

Poste à pourvoir immédiatement



Contact et Candidature

Dr Corinne DAGADA : Tél. : 05 59 72 67 96 - E-mail : corinne.dagada@ch-pau.fr
Affaires Médicales : Madame Audrey Liort - Tél. : 05 59 92 49 80 - E-mail : audrey.liort@ch-pau.fr

CH DE SAINT-BRIEUC



Le service d'hématologie et d'oncologie médicale comprend actuellement :

- **Hématologie** : 6 PH + 1 FFI.
- **Oncologie** : 3 PH + 2 assistants spécialistes en postes partagés avec le Centre Eugène Marquis (Rennes).
- **Soins de supports et soins palliatifs** : 2.5 PH en médecine générale.

Agrément pour 2 internes DES (1 onco, 1 hémato), 1 interne médecine générale.
 Activités inter-sites d'oncologie médicale sur les CH de Lannion et CH de Paimpol (HDJ et consultations).
 Présence d'une unité de recherche clinique institutionnelle.

Le service d'hémo-oncologie travaille en coopération inter-hospitalière étroite (fédération médicale) avec les autres établissements (hôpital de jour et consultations) au sein du groupement hospitalier territorial d'Armor pour un bassin de population costarmoricain de 600 000 habitants.
 À 2H15 de Paris et 45 minutes de Rennes en TGV.

Rejoignez une qualité de vie en Cotes d'Armor

recrute Oncologue

temps plein ou temps partiel

- **LETTRE DE CANDIDATURE ET CV À ENVOYER À**
recrutement.medical.ch-stbrieuc@armorsante.bzh
- **POUR TOUT RENSEIGNEMENT CONTACTER**
Dr Alphonse MARUSU, Chef de service
02 96 01 76 74 - alphonse.marusu@armorsante.bzh
Ou **Mme Anne Le Roux**, Directrice chargée des Affaires Médicales
02 96 01 73 11 - recrutement.medical.ch-stbrieuc@armorsante.bzh
- **PAR VOIE POSTALE**
Direction des affaires médicales
10 Rue Marcel Proust - 22000 SAINT-BRIEUC

L'ICANS RECRUTE UN ASSISTANT GÉNÉRALISTE OU SPÉCIALISTE
EN CDD (H/F) À TEMPS PLEIN

à partir de novembre 2022

L'ICANS recherche un assistant généraliste ou spécialiste à temps plein pour une période d'un an à compter de novembre 2022 (CDD).

Accompagné de deux internes, le médecin a pour mission de superviser un secteur d'hospitalisation d'oncologie médicale de 16 lits, prendre en charge les complications de traitement, les nouveaux cas et la surveillance de traitement.

Rejoignez l'ICANS, ensemble hospitalier de référence en cancérologie situé à Strasbourg !

Issu de l'alliance entre le Centre Paul Strauss (CLCC) et les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (CHU), l'ICANS regroupe sur un même site leurs compétences, leurs équipes (900 professionnels) et leurs équipements techniques pour proposer une prise en charge complète et des conditions optimales d'hébergement aux patients.

ACTIVITÉS

SERVICE ONCOLOGIE MÉDICALE : 49 places en hôpital de jour | 49 lits en hospitalisation.

SERVICE HÉMATOLOGIE : 32 places en hôpital de jour | 47 lits en hospitalisation dont 1 secteur soins intensifs et greffe.

SERVICE CHIRURGIE : 12 lits en hospitalisation.

UNITÉ SURVEILLANCE CONTINUE : 10 lits de surveillance continue dont 4 lits en unité phase précoce.

SERVICE SOINS DE SUPPORT & ACCOMPAGNEMENT : Équipe mobile dédiée | Consultation | Hôpital de jour | Salle de sports adaptés, socio-esthétiques, assistants sociaux, diététiciennes, psychologues, médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur et en soins palliatifs | Expertise en oncogériatrie.

SERVICE RADIOTHÉRAPIE-CURIÉTHÉRAPIE : 6 salles de traitement 1 salle de traitement HDD | 1 scanner dosimétrique | 1 secteur interventionnel.

SERVICE MÉDECINE NUCLÉAIRE & IMAGERIE MOLÉCULAIRE : 2 TEP scan | 4 GAMMA caméras | 1 TEP-IRM.

SERVICE IMAGERIE DU SEIN & DE LA THYROÏDE : 2 mammographes | 2 échographes mammaires | 1 échographe thyroïdien.

PHARMACIE
PLATEFORME DE RECHERCHE CLINIQUE ET TRANSLATIONNELLE



CONTACTS

📧 **Dr Martin DEMARCHI**,
Chef de service
📧 m.demarchi@icans.eu

📧 **Andréa MIGNEREY**, Directrice des Ressources
Humaines et de la Recherche
📧 a.mignerey@icans.eu

17 RUE ALBERT CALMETTE - BP 23025 - 67033 STRASBOURG CEDEX

T +33 (0)3 68 76 67 67 - Suivez-nous sur : f t i n e

WWW.ICANS.EU



Le service d'Hématologie
Oncologie du Centre Hospitalier
Intercommunal Aix-Pertuis

PROPOSE
**UN POSTE DE PRATICIEN
PH, PHC**

à temps plein, en oncologie.

Idéalement située, la ville d'Aix-en-Provence se situe à 30 minutes de Marseille et à moins de deux heures des stations de ski. Elle est desservie par l'aéroport Marseille-Provence (25 minutes) mais aussi par la gare TGV qui permet de rejoindre Paris en 3 heures. Connue pour son dynamisme culturel, la ville aux mille fontaines dispose de nombreux musées et de nombreuses animations aussi bien en termes de musique que de théâtre. La saison culturelle est ponctuée par le festival international d'Art Lyrique qui rassemble chaque année des spectateurs venus du monde entier.

L'équipe médicale se compose de 5,5 praticiens. Le service est agréé pour l'accueil de deux internes en Hématologie, en Oncologie, médecine interne ou médecine générale. Il participe activement aux essais cliniques (LYSA, IFM, FILO, GFM, GRAAL...).

LE SERVICE COMPORTE CINQ SECTEURS

- Un secteur conventionnel de 18 lits dans un bâtiment neuf dont un secteur de soins critiques de 6 lits où sont prises en charge les leucémies aiguës et les autogreffes de moelle.
- Un hôpital de jour de 14 places d'hématologie et d'oncologie.
- Une HAD de 30 places.
- Une équipe mobile de soins palliatifs.
- L'ensemble des pathologies hématologiques bénignes et malignes, dont les leucémies aiguës (sauf sujet jeune) et les autogreffes sont prises en charge au sein du service ainsi que la cancérologie générale.

Chaque praticien consulte 3 demi-journées par semaine représentant au total 5200 consultations annuelles. Une consultation avancée au CHG de Digne est réalisée tous les mois. Les astreintes sont opérationnelles, une par semaine et un week-end par mois.

Le service d'hématologie-oncologie a des relations étroites avec les services référents du CHU et du centre anticancéreux Paoli Calmettes, sous la forme de RCP régionale, de mise à disposition de temps de PH (IPC) ainsi que par un poste d'assistant partagé (CHU).

L'établissement comprend 944 lits de MCO et SSR et dessert un bassin de population d'environ 350.000 habitants. Une rénovation architecturale a été réalisée avec la construction d'un nouveau bâtiment qui accueille l'ensemble des services de médecine et bénéficie des équipements les plus modernes. Toutes les spécialités sont présentes en dehors de la chirurgie cardiaque et de la neurochirurgie.

Une unité de recherche clinique très active est présente au sein du CHPA. La réanimation comprend 15 lits avec 4 lits de réanimation des urgences et 5 lits de surveillance continue. Trois réanimateurs sont formés à la prise en charge des patients d'hémo-oncologie (DU de réanimation des malades immuno déprimés).

Le pôle d'imagerie possède 2 scanners, 2 IRM, 2 TEP-scan dont un numérique (été 2022), 3 gamma camera. Des consultations de radiothérapie privée sont également possibles sur le site. Le laboratoire comprend un service de microbiologie et de biochimie, un service d'anatomopathologie et un service d'hématologie biologique avec cytologie et cytométrie en flux sur site. La cytogénétique et la biologie moléculaire sont faites à Marseille.

CONTACT : M. le Docteur Thierry ALLEGRE, Chef de service
Hématologie Oncologie - Médecine interne
tallegre@ch-aix.fr ou via le secrétariat du service
04 42 33 50 46



Fulphila®

pegfilgrastim 6 mg/0,6 ml

Le temps de leur côté

Ne laissez pas la neutropénie fébrile compromettre le programme de chimiothérapie de votre patient



Fulphila® est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

Cette spécialité est un biosimilaire de Neulasta® 6 mg.

L'utilisation des G-CSF en prophylaxie primaire est recommandée chez les patients soumis à un protocole comportant un risque de neutropénie fébrile supérieur à 20%, voire compris entre 10 et 20% chez certains patients pour lesquels les facteurs de risque individuels le justifient (âge > 65 ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, absence d'antibiothérapie ou de G-CSF, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitements antérieurs extensifs).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière trimestrielle. Le traitement par pegfilgrastim doit être instauré et supervisé par un spécialiste en oncologie et/ou en hématologie.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



Retrouvez plus d'informations sur **Viatrix Connect**



Plateforme de Viatrix proposant notamment des contenus promotionnels
Remb. Séc. Soc. à 100% - Collect.

Viatrix Médical, 1 bis place de La Défense - Tour Trinity,
92400 Courbevoie - RCS Nanterre 443 747 977





Le choix de la longue durée

EXPÉRIENCE

Sandoz pionnier dans les biosimilaires



1

EFFICACITÉ & TOLÉRANCE

Comparables au médicament biologique de référence ⁽¹⁾



2

SIMPLICITÉ

Seringue prête à l'emploi



3

INDICATION THÉRAPEUTIQUE DE ZIEXTENZO[®] ⁽²⁾ :

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DE ZIEXTENZO[®] ⁽³⁾ :

- Médicament de Liste I.
- Prescription initiale hospitalière trimestrielle.
- Remboursé Sécurité Sociale à 100 % et agréé à l'usage des Collectivités.


Longue durée d'action pegfilgrastim

G-CSF humain recombinant pégylé 6mg
Solution injectable en seringue pré-remplie

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour plus d'information sur ce médicament, consultez la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) European Medicines Agency: EMA/653854/2018 - European public assessment reports, 2018. En ligne [Consulté le 26/03/2021]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ziextenzo>

(2) Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ZIEXTENZO[®].

(3) HAS. Avis de la Commission de la Transparence ZIEXTENZO[®] du 05/12/2018.