

Réflexions

en Médecine Oncologique

55

septembre
2012
Tome 9

ASCO® American Society of Clinical Oncology

avec la participation de :

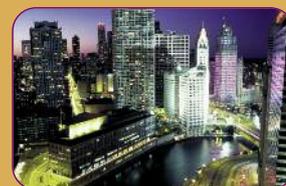
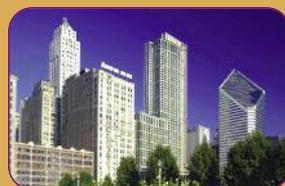
*Edouard Auclin
Benjamin Besse
Elouen Boughalem
Valérie Boige
Barbara Cyrta
Julien Domont
Hélène Gauthier
Antoine Hollebecque
Axel Le Cesne
Antonin Levy
Patricia Pautier
A. Ponziot
Chahinez Rahal
Shanna Rajpar
François-Georges Riet
Caroline Robert
Jean-Charles Soria
Marc Spielmann*

Dossier

L'ASCO 2012 vu par l'IGR



“Actualités cliniques
et thérapeutiques”



Référent : *Karim Fizazi*

Coordination :

Christophe Massard et Laurence Albiges

L'ASCO 2012 en toute indépendance,
dans tous les domaines de l'oncologie.



RÉDACTEURS EN CHEF

François GOLDWASSER, Cochin, Paris
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Philippe ANRACT, Cochin, Paris
Marie-France AVRIL, Cochin, Paris
Daniel BRASNU, HEGP, Paris
Xavier BERTAGNA, Cochin, Paris
Jean-Yves BLAY, Lyon
Roland BUGAT, Centre Claudius Régaud, Toulouse
Charles CHAPRON, Cochin, Paris
Stanislas CHAUSSADE, Cochin, Paris
Hervé CURÉ, Reims
Bertrand DOUSSET, Cochin, Paris
Nicolas DUPIN, Cochin, Paris
Daniel DUSSER, Cochin, Paris
Alexander EGGERMONT, IGR, Villejuif
Sylvie GISSELBRECHT, Institut Cochin, Paris
Loïc GUILLEVIN, Cochin, Paris
Aimery de GRAMONT, St Antoine, Paris
Martin HOUSSET, HEGP, Paris
Axel KAHN, Institut Cochin, Paris
David KHAYAT, La Pitié Salpêtrière, Paris
Jerzy KLIJANIENKO, Institut Curie, Paris
Jean LACAU-SAINT GUILLY, Tenon, Paris
Paul LEGMANN, Cochin, Paris
Jean-François MEDER, St Anne, Paris
Jean-Louis MISSET, St Louis, Paris
Françoise MORNEX, Lyon
Luc MOUTHON, Cochin, Paris
Stéphane OUDARD, HEGP, Paris
Philippe POURQUIER, Centre Bergonié, Bordeaux
Pascal PIEDBOIS, Henri Mondor, Créteil
Eric PUJADE-LAURAIN, Hôtel Dieu, Paris
Philippe ROUGIER, Ambroise Paré, Boulogne
Christian ROUX, Cochin, Paris
Michèle SALAMAGNE, Paul Brousse, Villejuif
Daniel SERIN, Avignon
Eric SOLARY, Dijon
Jean TREDANIEL, St Joseph, Paris
Jean Michel VANNETZEL, Hartmann, Neuilly

COMITÉ D'EXPERTS

Jérôme ALEXANDRE, Hôtel Dieu, Paris
Mario DI PALMA, IGR, Villejuif
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
Site : <http://www.jbhsante.fr>
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI
Secrétariat de rédaction : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Rita BERRADA
Site Web : Camille FONTAINE
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)
Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 3^{ème} trim. 2012

Adhérent au CESSIM

SOMMAIRE

3 Edito ————— Karim Fizazi

DOSSIER

L'ASCO 2012

4 Actualités en cancérologie génito-urinaire: Cancer du rein, de la prostate, de la vessie et génito-urinaire ————— Elouen Boughalem

8 Cancer du poumon ————— Barbara Cyrta et Benjamin Besse

11 Gynécologie ————— Patricia Pautier et Hélène Gauthier

14 Sénologie ————— F-G. Riet, A. Ponziot, M. Spielmann

17 Gastro-entérologie ————— E. Auclin et V. Boige

21 Sarcomes des tissus mous et GIST ————— Chahinez Rahal, Axel Le Cesne

24 Neuro-Oncologie ————— Julien Domont

27 Phase I ————— Shanna Rajpar, Antonin Levy, Antoine Hollebécque, Jean-Charles Soria

29 Mélanome ————— Caroline Robert

13 **Abonnement**

COMITÉ DE RÉDACTION ET DE LECTURE

Laurence ALBIGES, IGR, Villejuif
Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris
Sami ANTOUN, IGR, Villejuif
Pierre BLANCHARD, IGR, Villejuif
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris
Romain CORIAT, Cochin
Sophie DENEUVE, IGR, Villejuif
Julien DOMONT, IGR, Villejuif

Marine GROS GOUPIL, Bordeaux
Antoine HOLLEBECQUE, IGR, Villejuif
Pierre KHALIFA, Paris
Christophe MASSARD, IGR, Villejuif
Jacques MARGERY, Clamart
Mansouria MERAD-TAOUFIK, IGR, Villejuif
Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris
Thibaut de la MOTTE ROUGE, La Pitié, Paris
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif

Karim Fizazi

*Département de Médecine Oncologique
Institut Gustave Roussy*

Ce numéro du journal est comme tous les ans spécialement consacré au congrès de l'ASCO qui a eu lieu début juin à Chicago. L'ASCO reste, avec le congrès de l'ESMO qui l'a désormais presque rattrapé en qualité, le congrès de référence en cancérologie et cette nouvelle édition a encore apporté son lot de bonnes nouvelles.

Parmi celles-ci je retiendrai particulièrement :

- **Cancer de la prostate : plus de progrès au cours des deux dernières années qu'au cours des 20 précédentes:** 3 études de phase III positives présentées lors du congrès et démontrant l'importance d'un meilleur ciblage de la voie du récepteur des androgènes (abiraténone) patients vierges de chimiothérapie, enzalutamide pour les patients pré-traités par chimiothérapie) et celle de l'irradiation métabolique osseuse (radium-223). A chaque fois la survie globale est améliorée, ce qui porte à 6 le nombre d'études de phase III positives sur la survie rapportées dans le cancer de la prostate au cours des deux dernières années !
- **Cancer du sein : la guerre de Troie aura bien lieu.** Le T-DM1, nouveau médicament qui marie le cheval permettant d'entrer dans la forteresse ennemie (le trastuzumab) et le guerrier (l'emtansine, une chimiothérapie), démontre pour la première fois sa supériorité sur l'association lapatinib-capecitabine, avec également une meilleure tolérance.
- **Immunothérapie anti-tumorale : PD1, une cible encore meilleure que CTLA-4 ?** C'est ce que suggère une série d'études précoces montrant une efficacité prometteuse dans différentes tumeurs pour les anti-PD1, dirigés contre une molécule assurant un « frein » sur l'immunité. Très clairement à suivre dans les mois qui viennent.
- **Lymphomes indolents et lymphomes du manteau : quand l'Histoire mondiale joue à cache-cache avec la cancérologie.** La bendamustine est un anticancéreux utilisé par les cancérologues de l'ancienne Allemagne de l'Est depuis les années 1960... mais que personne ne connaissait de l'autre côté du mur de Berlin. Ce médicament a été redécouvert au cours des dernières années et montre en phase III sa supériorité en association au rituximab, par rapport à la classique association CHOP-rituximab.

Beaucoup plus d'informations à découvrir dans ce numéro : bonne lecture !

Actualités en cancérologie génito-urinaire: Cancer du rein, de la prostate, de la vessie et génito-urinaire

Elouen Boughalem - Département Médecine, Institut Gustave Roussy - Villejuif
D'après les interventions de Karim Fizazi et de Bernard Escudier

Tumeur du rein

L'étude de l'**ECOG 2805** de N.B Haas (abstract 4500) a évalué la toxicité cardiaque du sunitinib (4 semaines sur 6), du sorafenib (en continue) ou d'un placebo pris pendant 1 an en traitement adjuvant de cancer du rein opéré. Cette étude randomisée de phase 3 n'a pas mis en évidence de différence significative en faveur d'une insuffisance cardiaque pour le sunitinib ou le sorafenib. Il apparaît que l'insuffisance cardiaque gauche est réversible à l'arrêt du traitement et que les accidents coronaires ischémiques ne sont pas favorisés par ces 2 médicaments.

Deux nouveaux inhibiteurs des tyrosines kinase ont été présentés cette année à l'ASCO: le Tivozanib et l'Axitinib. L'étude de phase 3 **TIVO 1** présentée par J. Motzer (abstract 4501) comparait en 1^{ère} ligne métastatique le sorafenib

(400mg/J en continu) à du tivozanib (1,5 mg/J 3 semaines sur 4). Le tivozanib est un anti VEGF1, 2 et 3.

L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression. Les patients inclus avaient reçus au maximum 1 traitement systémique mais pas d'anti-VEGF ou d'inhibiteur de mTOR. La médiane de survie sans progression était de 11.9 mois pour le tivozanib contre 9,1 mois pour le sorafenib (HR=0.797, 95% CI 0.639-0.993; p=0.042). Dans le sous-groupe naïf de traitement, la médiane de survie sans progression est de 12.7 mois pour le tivozanib contre 9.1 mois pour le sorafenib (HR 0.756, 95% CI 0.580-0.985; p=0.037). Le taux de réponse objective est de 33% pour le tivozanib contre 23% pour le sorafenib (p:0,014). L'effet secondaire le plus fréquent pour le tivozanib

était l'hypertension (46% dont 26% grade 3/4) contre (36% dont 18% grade 3/4) pour le sorafenib.

Il existe beaucoup moins dans le groupe tivozanib de syndrome main-pied (13% dont 2% de grade 3/4 versus 54% dont 17% grade 3/4) ou de diarrhée (22% et 2% grade 3/4 versus 32% dont 6% grade 3/4). Il est encore trop tôt pour conclure sur la survie globale.

La survie sans progression est significativement plus élevées en présence d'hypertension artérielle systolique (>140 mmHg) avec des médianes à 18,3 mois versus 9.1 mois (HR 0.553 95% IC 0.391-0.781 p:0.001) et d'hypertension artérielle diastolique (>90mmhg) avec des médianes à 16.7 mois versus 9.0 mois. (HR 0.543 95% IC 0.390-0.756 p<0.001).

TIVO-1 : tivozanib vs sorafenib as first-line targeted therapy for mRCC

Key Eligibility Criteria :

- Advanced RCC
- Clear cell histology
- Measurable disease
- Prior nephrectomy
- prior therapy for mRCC
- No prior VEGF or mTOR therapy
- ECOG PS 0-1

Stratification Factors :

- Geographic region
- Prior treatments for mRCC
- # of metastatic lesions

RANDOMIZE

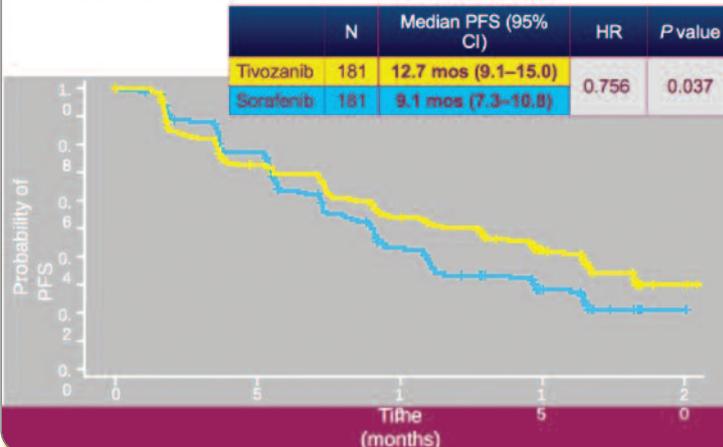
Tivozanib 1.5 mg/day po,
3 weeks on/1 week off

sorafenib 400 mg po bid,
continuous

Motzer et al

Crossover to tivozanib
via separate protocol

TIVO-1: PFS First line (IRC)



L'axitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de seconde génération.

L'étude randomisée de phase 2 de Brian RINI (abstract 4503) étudiait l'efficacité de l'axitinib en première ligne métastatique; une escalade de dose 5 mg à 10 mg/jour en fonction de la tolérance était prévue. La médiane de survie sans progression est de 14.5 mois (11.5-17.4) dans la population générale, 14.5 mois (11.0-19.3) en cas d'escalade de dose et de 16.4 mois (11.0-19.0) dans le bras sans augmentation de dose.

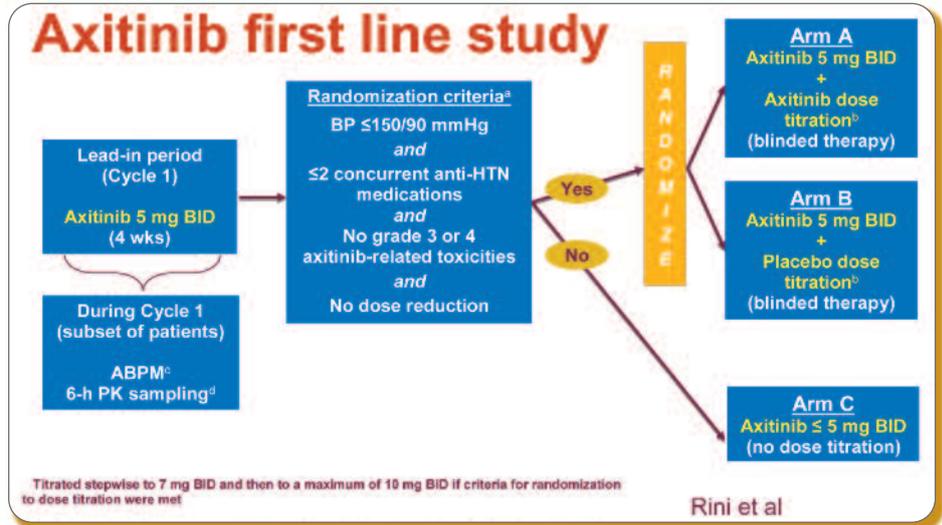
L'existence d'une hypertension artérielle diastolique apparaît comme un facteur de réponse au traitement.

Toujours dans le rein métastatique, l'étude **PISCES** présentée par B.Escudier (abstract CRA 4502) comparait la tolérance clinique entre le pazopanib (800 mg/J) et le sunitinib (50 mg/J). L'objectif de l'étude était la préférence des patients basée sur la tolérance après 22 semaines de traitement en double aveugle et après un cross-over. Le pazopanib était préféré au sunitinib par les patients. (70% contre 22% avec p: 0,001).

Le pazopanib était mieux toléré avec une meilleure qualité de vie, moins de fatigue, une meilleure tolérance digestive. Cet essai innovant démontre la meilleure tolérance du pazopanib vis-à-vis du sunitinib.

Le cabozantinib est un inhibiteur des tyrosines kinases (anti VEGF et anti MET).

L'étude de phase 2 de K.Choueiri (abstract 364) portait sur le cabozantinib (140 mg/J per os) associé à une simple dose de rosiglitazone chez 25 patients ayant un cancer réfractaire ou en rechute. La survie sans progression est à 14.7 mois chez des patients lourdement pré-traités (68% des patients avaient reçus plus de 2 lignes de traitement systémique). Il est nécessaire de réaliser une étude de phase 3 devant ces résultats prometteurs...

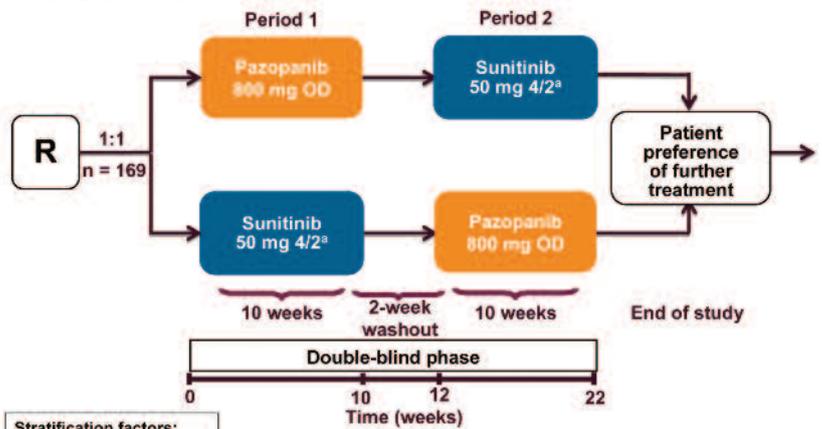


Clinical Outcome According to Diastolic Blood Pressure on Cycle 1 Day 15

Blood pressure parameter	mPFS, mo	ORR	AUC ₁₂ ng·h/mL ^a
ΔdBP ≥ 10 mmHg, n=39	16.7	59%	176
ΔdBP < 10 mmHg, n=22	8.3	45%	63
ΔdBP ≥ 15 mmHg, n=20	19.3	60%	235
ΔdBP < 15 mmHg, n=41	11.1	51%	93
dBP ≥ 90 mmHg, n=17	22.5	65%	195
dBP < 90 mmHg, n=46	13.7	50%	110

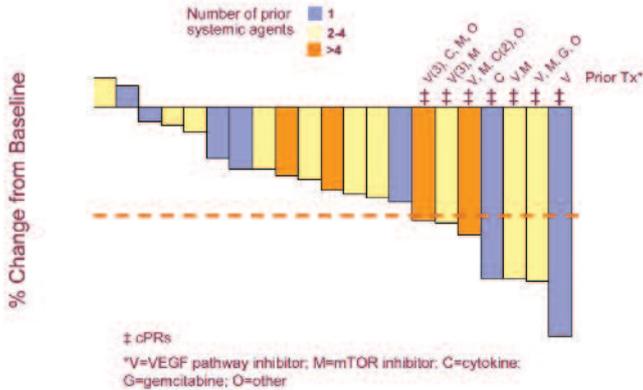
^a Geometric mean
dBP = diastolic blood pressure (per ambulatory blood pressure monitoring); ΔdBP = change in dBP from baseline;
mPFS = median progression-free survival; ORR = objective response rate

Etude PISCES

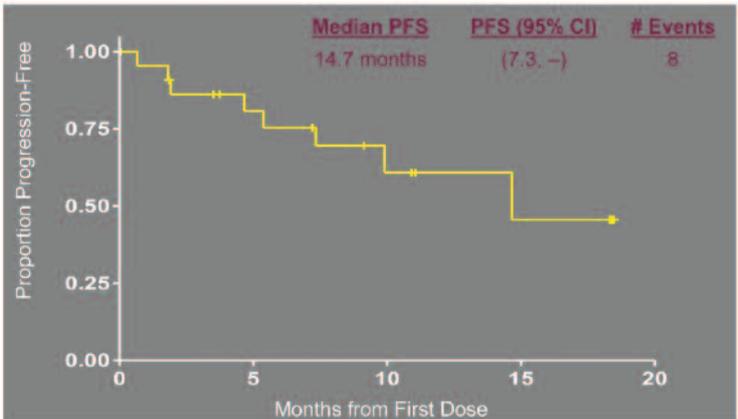


^a 4 weeks on treatment → 2 weeks matching placebo → 4 weeks on treatment
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status

Best Target Lesion Regression in Patients With ≥ 1 Post-Baseline Scan (n = 21)



Progression-Free Survival (N = 25)



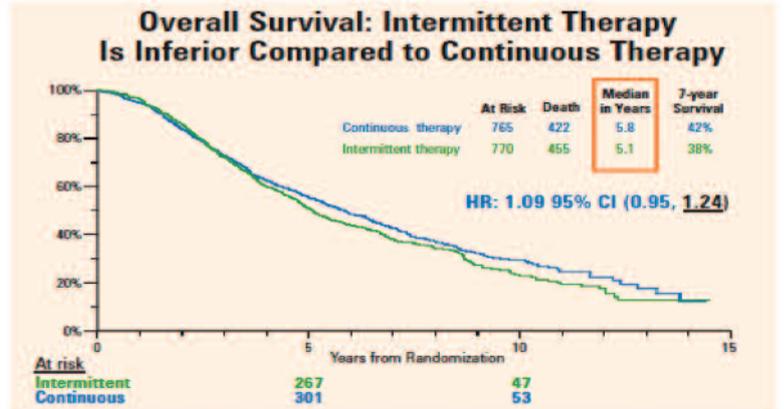
Tumeur de la prostate

L'étude du **SWOG** de M.Hussain (abstract 4) comparait chez des patients métastatiques sensibles à la castration, un blocage androgénique complet (bicalutamide et goserelin) continu versus un blocage androgénique intermittent. Le blocage intermittent est inférieur en survie globale au blocage continu avec une médiane de survie à 5.8 ans versus 5.1 ans. Le blocage androgénique continu reste le standard en cas de tumeur métastatique.

L'acétate d'abiratéron est une hormonothérapie qui inhibe la synthèse des androgènes en bloquant la 17 alpha hydroxylase et la C17,20 lyase. Les résultats intermédiaires de l'étude **COU-11-302** (C.J Ryan abstract 4518) ont été présentés à l'ASCO. Il s'agissait d'une étude randomisée de phase 3 comparant, chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique, asymptomatique ou peu symptomatique, résistant à la castration et naïf de chimiothérapie, l'utilisation d'acétate d'abiratéron à un placebo associé à des corticoïdes. Les 2 objectifs principaux étaient la survie sans progression

Metastatic prostate cancer SWOG Intergroup Phase III trial

n= 1535



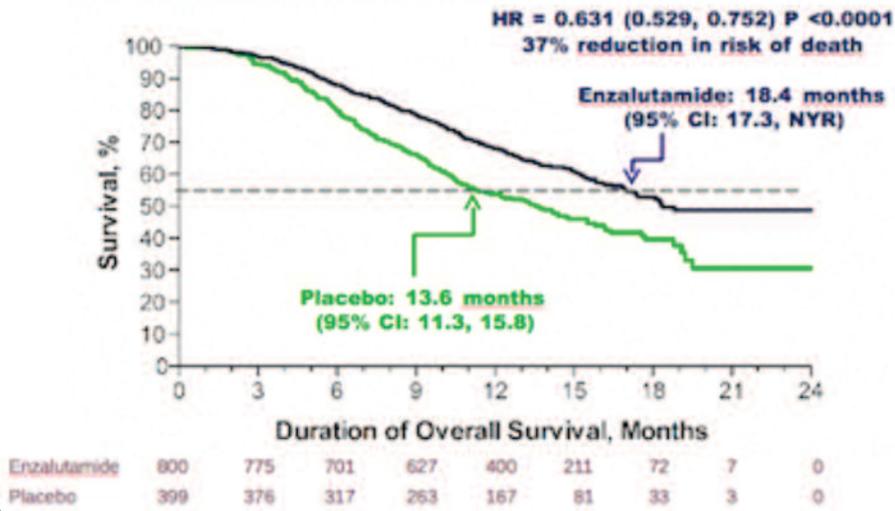
Hussain M, ASCO 2012, Abstr 4

radiologique (rPFS) et la survie globale (SG). L'acétate d'abiratéron permet un gain en survie sans progression de manière significative ($p < 0,0001$) avec une médiane de rPFS non atteinte pour le bras acétate d'abiratéron et une médiane rPFS de 8,4 mois pour le bras placebo (Hasard Ratio à 0,43 (IC 95% 0,35-0,52)). Malgré un recul insuffisant ces résultats tendent à être significatifs ($p < 0,0097$) en survie globale avec une médiane en SG non atteinte dans le bras abiratéron et une médiane de SG de

27,2 mois dans le bras placebo (Hasard Ratio à 0.75 (IC 95% 0,61-0,93)). L'acétate d'abiratéron pourrait prochainement devenir un standard pour les patients CRPC métastatiques chimio naïfs.

L'étude de phase III randomisée **AFFIRM** (abstract 4519) comparait dans des cancers de la prostate résistant à la castration en progression ou en échappement après docétaxel l'utilisation de l'enzalutamide (MDV3100) à un placebo. L'enzalutamide se fixe sur les récep-

Enzalutamide Prolonged Overall Survival



teurs aux androgènes avec une affinité 5 à 8 fois supérieure au bicalutamide et empêche la fixation de la testostérone. Il n'y a pas de translocation nucléaire du récepteur aux androgènes ni de fixation sur l'ADN. Il en résulte l'apoptose des cellules tumorales prostatiques.

Il existe un gain en survie sans progression significative ($p < 0,0001$) avec un hazard ratio à 0.404 en faveur de l'enzalutamide à 8,3 mois (IC 95% 5,0-8,3 mois) contre 3,0 mois (IC 95% 2,9-3,7 mois) pour le placebo. La survie globale est aussi augmentée de manière significative ($p < 0,0001$) à 18,4 mois avec un hazard ratio à 0,631 (IC 95% 0,529-0,752).

La radiothérapie métabolique à base de Béta-émetteurs (strontium 89 et samarium 153) est utilisée depuis de nombreuses années. Il n'existait pas

d'étude randomisée de phase 3 sur la radiothérapie métabolique. Le radium 223 est un Alpha-émetteur qui se fixe de manière sélective à l'os et à peu d'effets secondaires hématologiques du fait de sa fixation superficielle.

Les résultats définitifs de l'étude **ALSYMPCA** de C.Parker ont été communiqués à l'ASCO. L'étude comparait l'utilisation de radium 223 à un placebo chez des patients présentant un cancer de la prostate résistant à la castration, en échec après chimiothérapie et ayant au moins 2 sites d'atteinte osseuse. La médiane de survie est augmentée de manière significative ($p:0,00007$) à 14,9 mois dans le bras irradié versus 11,3 mois dans le bras placebo (HR 0,695 95% CI 0,581-0,832).

Le **cabozantinib** a aussi été étudié dans les cancers de prostate métastatiques. Les résultats prometteurs de l'étude de phase 2 présentée en 2011 ont été confirmés cette année. Des essais de

phase 3 sont en cours.

Le standard après l'ASCO 2012 sera la poursuite du blocage androgénique de manière continue en cas de tumeur métastatique. Dans le cadre de cancer de la prostate résistant à la castration l'acétate d'abiratéron en pré-chimiothérapie va prochainement devenir un standard. Le denosumab commercialisé prochainement va supplanter l'acide zolédronique en cas de maladie osseuse en prévention d'événements osseux. En cas de cancer en progression après une première ligne de chimiothérapie par docétaxel le clinicien pourra choisir entre de l'hormonothérapie par l'enzalutamide, par de la radiothérapie métabolique en cas de maladie osseuse douloureuse ou par une chimiothérapie de 2^{ème} ligne par cabazitaxel.

Tumeurs germinales et tumeurs de la vessie

Aucune étude n'a démontré de modification dans la prise en charge des tumeurs germinales. L'important est d'appliquer les stratégies thérapeutiques validées par les consensus internationaux. Il est primordial d'essayer d'inclure ces malades dans des protocoles d'études. Pour la prise en charge des tumeurs vésicales il n'y a pas eu de présentations cette année amenée à modifier notre prise en charge. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Cancer du poumon

Barbara Cyta et Benjamin Besse - Département Médecine
 Institut Gustave Roussy - Villejuif

Mutations activatrices et thérapies ciblées

Epidémiologie moléculaire

> Carcinomes bronchiques épidermoïdes

(Abstract 7006 - Govidan et al.)

Parmi les nouvelles données sur ces carcinomes qui représentent un tiers de carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et pour lesquels les ressources thérapeutiques sont limitées à ce jour, une analyse moléculaire de 178 cas opérés (stade I-III) et non-pré-traités a été rapportée. Elle a permis d'identifier 13 gènes sièges de mutations, comprenant (hormis les pertes classiques de *TP53* et *CDKN2A*) des anomalies de la voie *PI3K/AKT* (43%), *NFE2L2/KEAP1* (35%), amplifications de *FGFR1* (15%), d'*EGFR* (9%) et *CCND1* (8%). Dans 75% de cas, une anomalie oncogénique a pu être identifiée, cible potentielle d'une thérapie ciblée, ce qui relance l'intérêt d'essais thérapeutiques dans ce type de cancer. L'amplification de *FGFR1* est une des pistes les plus séduisantes, abordée dans 4 autres abstracts.

> Amplification de *FGFR1*

(Abstracts 7041, 7061, 7063, 7545)

Plusieurs études se sont penchées sur l'amplification de *FGFR1*, une cible thérapeutique potentielle pour les inhibiteurs de *FGFR1* en cours de développement, recherchée par FISH dans trois études et par PCR quantitative dans une

quatrième (7063). Le nombre de cas analysés était respectivement : 101, 447 (CBNPC tout type d'histologie confondue), 119 et 177 (cohorte chinoise), avec un taux de détection de l'amplification très variable, respectivement : 6.9%, 8.3%, 24.4% et 25.2%. Selon Toschi et al. (7061), la présence d'amplification de *FGFR1* était significativement associée à l'histologie épidermoïde. D'après Wei et al. (7545), cette amplification et la mutation d'*EGFR* seraient mutuellement exclusives.

> Réarrangement de *RET*

(Abstract 7510 - Capelletti et al.)

Un séquençage haut débit sur 24 échantillons de CBNPC, avec une cohorte de validation de 643 tumeurs, a permis de découvrir un gène de fusion de *KIF5B*

et *RET* (11/643 patients). Ce réarrangement induit l'oncogenèse *in vitro*, avec une sensibilité des cellules cancéreuses au sunitinib, sorafenib et vandetanib et une résistance au gefitinib. Plusieurs médicaments candidats pourraient donc potentiellement être testés dans ce sous-groupe.

Application thérapeutique

> LUX-Lung 3 – Essai de phase III (Abstract LBA7500)

L'afatinib est un inhibiteur sélectif et irréversible d'*EGFR* et d'autres récepteurs de la famille *HER* (notamment *HER2* et *HER4*). Cette étude de phase III randomisée 2:1, comparait l'afatinib 40mg/jour à 6 cycles d'association

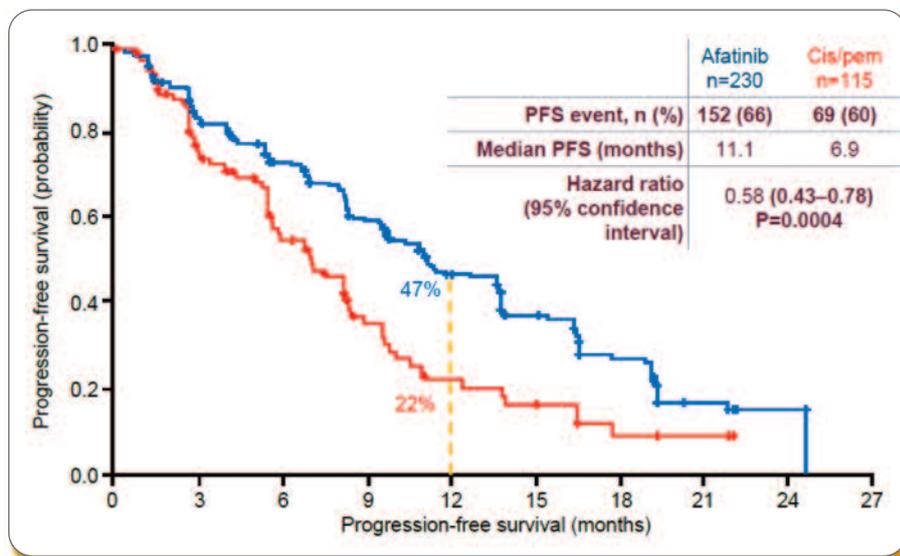


Figure 1 : Comparaison de la survie sans progression dans l'essai LUX-Lung 3

cisplatine 75 mg/m² + pemetrexed 500mg/m², en première ligne métastatique chez 345 patients avec des adénocarcinomes bronchiques *EGFR*-mutés. Une nette amélioration de la survie sans progression (objectif principal) a été observée dans le bras afatinib: 11,1 vs. 6,9 mois, HR=0,58 (95% CI : 0,43- 0,78), p=0,0004. La réponse objective et le délai à l'aggravation symptomatique liée au cancer (toux, dyspnée) étaient également améliorés. Les données sur la survie globale ne sont pas encore disponibles. La toxicité était attendue, avec comme principaux effets secondaires la diarrhée (95%, dont 14% de grade 3-4), le rash cutané (62%) et paronychie (57%). Une des originalités de cette étude est l'utilisation de cisplatine/pemetrexed dans le bras contrôle alors que beaucoup d'études randomisées avec un inhibiteur d'*EGFR* chez des patients porteurs d'une tumeur mutée *EGFR* utilisaient un taxane et le carboplatine dans le bras contrôle.

Les résultats d'une étude de phase IIb en cours (LUX-Lung 7), comparant l'afatinib au gefitinib (qui a déjà une AMM dans cette indication, tout comme l'erlotinib) sont attendus au courant de 2014

> Remaniement d'ALK

Essai de phase I

(Abstract 3007- Mehra et al.)

Cette étude (toujours en cours) évalue la toxicité et la dose maximale tolérée de LDK378, un inhibiteur d'ALK de 2e génération, ayant démontré son efficacité dans des xénotransplants des CBNPC ALK-remaniés. Une escalade de doses à été pratiquée de 50mg/j à 750mg/j (400mg/j considérée comme dose minimale efficace). Les toxicités limitantes de dose, observées à partir de 400mg/j, comprenaient : l'hypophosphatémie, l'élévation des ALAT, nausées, diarrhées et vomissements (tous réversibles à l'arrêt). Le taux de réponse objective chez les 33 patients traités à ≥ 400mg/j était de 67%. Parmi eux, chez 22 patients

crizotinib-résistants, le taux de réponse s'élevait à 81%. Cette étude suggère la réalité d'un traitement de rattrapage après crizotinib dans cette population.

> Mutation de KRAS

Essai de phase II

(Abstract 7503 - Janne et al.)

La mutation de *KRAS* est retrouvée dans plus de 20% de CBNPC et serait associée à une résistance à la chimiothérapie, sans qu'une thérapie ciblée soit disponible à ce jour. Cet essai de phase II international, randomisé en double aveugle, testait l'association docétaxel (75mg/m²) + selumetinib, un inhibiteur de MEK1/2 (situé en aval de *KRAS*) à 75mg 2x/j, comparé au docétaxel + placebo, chez 87 patients présentant un CBNPC *KRAS*-muté, de stade IIIB-IV, en deuxième ligne de traitement après chimiothérapie. La survie globale (critère principal) était supérieure dans le bras selumetinib + docétaxel, sans qu'une différence statistiquement significative soit atteinte (9,4 mois vs. 5,2 mois, HR=0,8, 80%CI=0,56-1,14, p=0,21). On note également une nette amélioration de la survie sans progression (5,3 vs 2,1 mois, 80%CI= 0,42-0,79, p=0,01) et du ratio de réponse (RR) : 37% vs 0%, p<0,0001 (les résultats du bras contrôle soulignant par ailleurs le caractère chimio-résistant des cancers *KRAS*-mutés). La toxicité du bras selumetinib était toutefois accrue, avec une augmentation de diarrhées, nausées et œdèmes des membres et des toxicités gr.3-4: neutropénies (67,4% vs. 54,8%, dont fébriles : 15,9% vs. 0%), asthénie (10% vs. 0%) et dermatite acnéiforme (6,8% vs. 0%). Une brèche semble enfin ouverte pour individualiser les traitements des tumeurs mutées *KRAS*.

> Réarrangement de ROS1

(Abstract 7508 -Shaw et al.)

ROS1 est un gène réarrangé chez une faible proportion de patients (1,7%) mais qui semble alors déterminant. Quatorze patients présentant des CBNPC de stade avancé avec un réarrangement

de *ROS1* diagnostiqué par *FISH* (et sans réarrangement de *ALK*) ont été inclus dans cet essai de phase I, évaluant le crizotinib à la dose standard de 250 mg 2x/j. Il s'agissait uniquement d'adénocarcinomes, avec des patients d'âge médian de 54 ans et presque tous non-fumeurs. A 8 semaines de traitement, le taux de contrôle était de 85%. A 25 semaines, on notait une réponse complète, 7 réponses partielles et un patient stable (taux de réponse = 57,1%) - des résultats encourageants qui rappellent les premières données observées pour le crizotinib dans des tumeurs avec réarrangement d'*ALK*.

Immunothérapie

> Anticorps anti-PD1

Essai de phase I

(Abstract 7509-Brahmer et al.)

L'ASCO 2012 apporte des données intéressantes concernant la place de l'immunothérapie dans les cancers pulmonaires. Cette étude de phase I testait l'activité et la toxicité d'un anticorps monoclonal entièrement humanisé (BMS-936558) dirigé contre PD1 (Programmed Death-1), un récepteur inhibiteur à la surface des lymphocytes T, activé par PDL-1 (lui-même souvent surexprimé par les cellules cancéreuses). Deux cent quarante patients présentant des cancers solides de stade avancé, dont 75 CBNPC, ont été traités à des doses de 1, 3 ou 10mg/kg. Des réponses objectives ont été observées dans 17% des CBNPC, dont certaines rapides et prolongées (≥ 6 mois chez 3 patients, 5 autres en cours de suivi). La toxicité restait acceptable, avec un taux d'effets secondaires de grade 3-4 de 8% (asthénie, nausée, hyperthermie, prurit, vertiges, anémie) et un décès toxique (pneumopathie). De façon intéressante, les réponses observées concernaient tous types histologiques, avec une bonne efficacité dans les carcinomes épidermoïdes. A l'imagerie, une augmentation

transitoire de la taille des cibles a été observée à 2 mois, possiblement en lien avec un infiltrat lymphocytaire, ce qui devra être distinguée d'une progression tumorale précoce lors des premières évaluations.

Traitements cytotoxiques

> Patients PS2 - Essai de phase III (Abstract 7506 - Lillebaun et al.)

Cet essai multicentrique randomisé d'une équipe brésilienne s'intéressait à l'apport de la bithérapie dans les CBNPC avancé chez des patients présentant un PS=2 selon OMS, traités le plus souvent par monothérapie, sans qu'un traitement standard soit établi. Deux cent cinq patients ont été randomisés entre pemetrexed seul 500mg/m² et le doublet pemetrexed 500mg/m² + carboplatine AUC5 (4 cycles J1=J21 pour les deux bras). La survie globale - critère principal - était significativement améliorée dans le bras (CP) : 5,6 vs. 9,1 mois, HR=0,57 (95%CI=0,41-0,79), p=0,001 ; ce bénéfice restait significatif après l'exclusion des carcinomes épidermoïdes de l'analyse. Il existait également une augmentation de la survie sans progression (3 vs. 5,9 mois, HR=0,46, p<0,001) et du ratio de réponse (10% vs. 24%, p=0,019). Malgré une plus grande fréquence d'effets secondaires de gr. 3-4 dans le bras CP (5,5%

Key efficacy data: OS

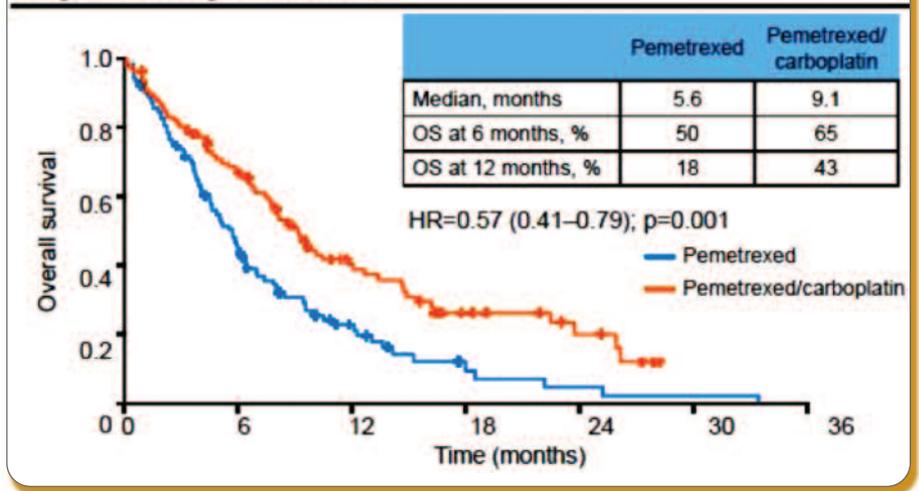


Figure 2 : Survie globale dans le bras pemetrexed+carboplatine AUC5 vs. pemetrexed seul

vs 12% d'anémie, 2,8% vs. 5,6% de neutropénie non fébrile) et 4 décès toxiques, cette étude robuste rappelle la place des sels de platine dans le traitement de CBNPC et établit la bithérapie comme un nouveau standard chez les patients PS 2.

> Pemetrexed en maintenance Essai de phase III

(Abstract LBA7507 - Paz-Ares et al.) On retiendra une amélioration de la survie globale dans le bras maintenance (HR=0,78, 95%CI=0,64-0,96, p<0,0195) de l'étude de phase III PARAMOUNT, randomisée 2:1, comparant pemetrexed en maintenance vs placebo chez des patients n'ayant pas progressé après 4

cycles de cisplatine-pemetrexed (539 des 939 patients) dans les CBNPC avancés. Une amélioration de la survie sans progression dans le bras maintenance de cette étude avait déjà été rapportée (HR=0,62). La méthodologie reste toutefois discutable, à cause de l'utilisation de 4 cycles de bithérapie au lieu de 6 et l'absence de données sur les profils moléculaires des tumeurs. D'autres résultats seraient souhaitables pour que la stratégie de maintenance puisse s'imposer en tant que standard. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Gynécologie

Hélène Gauthier - Département Médecine, Institut Gustave Roussy - Villejuif
 D'après les présentations de Patricia Pautier

Que retenir

- Ovaire :
 - Bevacizumab rechutes résistantes : fin du suspens
 - Paclitaxel : redécouverte de l'hebdomadaire
 - Erlotinib : échec du ciblage EGF-R en consolidation
 - Parp inhibiteur : quel développement ?
- Endomètre : Absence de marqueurs prédictifs de réponse aux mTOR inhibiteurs identifiés
- Col : le grand désert
- Maladies trophoblastiques de haut risque : une alternative au méthotrexate

Ovaires

Abstract LBA 5002 Pujade Lauraine E. et al

L'essai AURELIA a comparé pour les patientes en récurrence platinées résistantes (2^{ème} ou 3^{ème} ligne stricte, récurrence à moins de 6 mois du dernier platine) une monochimiothérapie standard (topotecan, taxol hebdomadaire ou doxorubicine LP au choix de l'investigateur) à la même monochimiothérapie associée au bevacizumab (15 mg/kg/3 semaines). Ce traitement est poursuivi jusqu'à toxicité ou progression. Les patientes dans le bras monochimiothérapie pouvaient recevoir par la suite en cas de progression du bevacizumab en monothérapie (crossover autorisé)
 Cette étude est positive en PFS (objectif principal de l'étude) quelque soit la

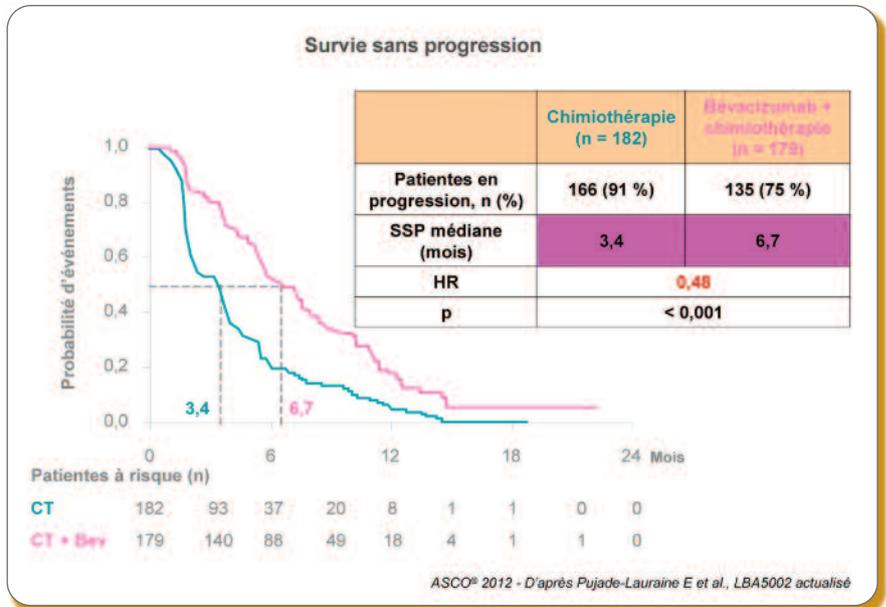


Figure 1

chimiothérapie utilisée : réduction de moitié du risque de progression (p<0.001) (figure 1). Les résultats de la survie globale devraient être disponibles fin 2012.

Au total, après les résultats des essais ICON7, GOG 218 (première ligne) et OCEANS (rechute platine sensible) présentés en 2011, l'étude AURELIA confirme la place du bevacizumab en association à la chimiothérapie dans le cancer de l'ovaire.

Abstract 5003 Katsumata N. et al

Les données actualisées de l'étude japonaise ayant comparé en première ligne des cancers de l'ovaire l'association carboplatine taxol avec deux schémas

d'administration du taxol, hebdomadaire versus toutes les trois semaines (cf figure 2) confirme le bénéfice du schéma hebdomadaire. Avec une médiane de suivi de 6,4 ans, la PFS passe de 17,5 à 28,2 mois (p = 0,0037). Le taux de survie à 5 ans est de 58,7% versus 51,1% (p = 0,039). La survie globale n'est pas atteinte dans le bras hebdomadaire.

Cette étude confirme un concept déjà validé dans d'autres tumeurs (sein, poumon).

Les gains observés en faveur du bras hebdomadaire sont importants. Deux autres études sont en cours pour confirmer ces données dans cette indication.

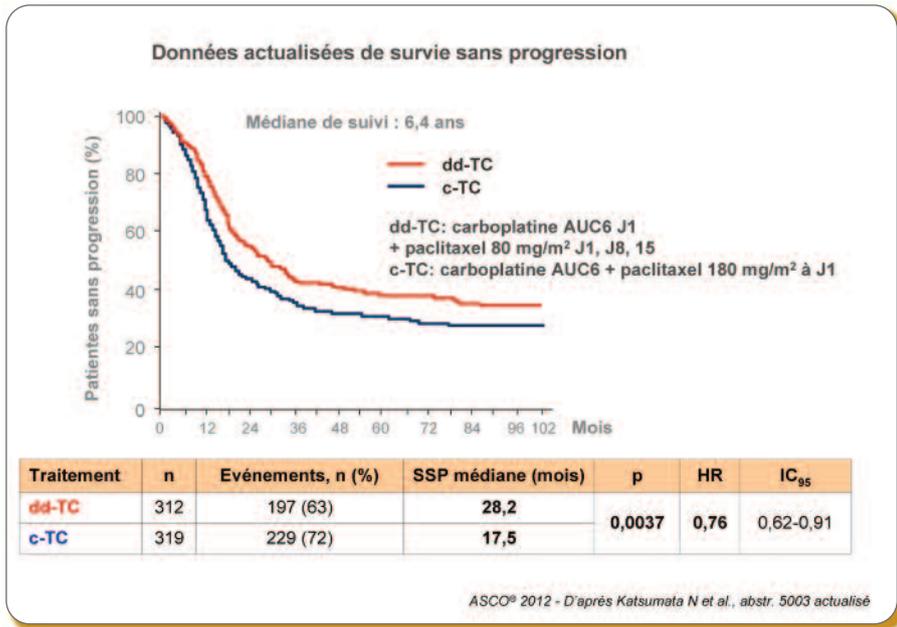


Figure 2

Abstract LBA 5000 Vergote I. et al

Cette étude de phase III de maintenance par erlotinib versus observation après réponse ou stabilité sous chimiothérapie de première ligne à base de platine dans les cancers de l'ovaire (6 à 9 cures)

n'a montré aucun bénéfice en survie sans progression chez les 835 patientes randomisées (PFS passant de 12,4 à 12,7 mois, $p=0,9$). Aucun sous-groupe prédictif d'une réponse à l'erlotinib n'a été identifié.

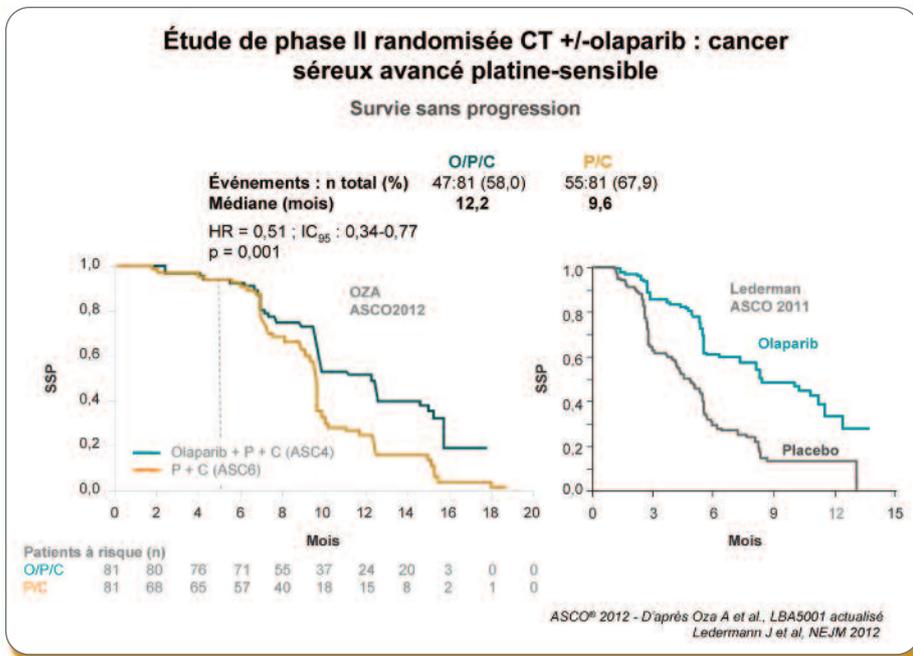


Figure 3

Abstract LBA 5001 Oza A. et al

Cette étude de phase II randomisée (162 patientes) a étudié l'ajout de l'olaparib (200 mg x2/ jour les 10 premiers jours de chaque cycle) à l'association carboplatine paclitaxel dans les adénocarcinomes papillaires séreux sensibles au platine (4 à 6 cycles) suivie d'une phase d'entretien par olaparib (400 mg x2 /jr) et ce jusqu'à progression ou toxicité. Cette étude est positive avec une amélioration de 3 mois en PFS, amélioration similaire à celle de l'étude de Ledermann publiée dans le NEJM en avril 2012 (figure 3). Le bénéfice en PFS est présent quelque soit le statut BRCA, malheureusement le laboratoire n'a pas décidé de poursuivre le développement de l'Olaparib, il faudra attendre les données avec un autre PARP inhibiteur...

Endomètre**Abstract 5010 Mackay H. et al**

3 études avec inhibiteurs de mTor ont été reprises afin de rechercher des déterminants moléculaires de réponse à ces traitements dans les cancers de l'endomètre. La surexpression de PTEN ou sa mutation, la mutation PI3K et une surexpression de stathmin (marqueur de l'activité PI3K) ont été étudiés. Aucune piste de marqueurs prédictifs de réponse n'a été trouvée.

Col Utérin**Abstract 5006 Kitagawa R et al**

Cette étude de phase III randomisée multicentrique de non infériorité concernait les cancers du col utérin stade IV B ou récidivant, non éligibles pour un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie. 253 patientes ont été randomisées entre cisplatine taxol (50mg/m² et 135 mg/m² sur 24 heures

Sénologie

François-Georges Riet, A. Ponziot, Marc Spielmann - Département Médecine
 Institut Gustave Roussy - Villejuif

Introduction

Chaque année à l'ASCO, nous assistons à des communications formidables qui font évoluer nos concepts et notre compréhension de la maladie.

Nous vous proposons ici un «best of» des études et abstracts présentés cette année dans le Cancer du Sein.

Cancer du sein HER2+

■ Néoadjuvant thérapie ciblée : monothérapie vs Addition

L'essai du NSABP B-41(A. Robidoux, Abstract LBA506) avait pour objectif de comparer en néoadjuvant un anti HER2 type anticorps monoclonal (trastuzumab) par un anti HER2 type inhibiteur de tyrosine kinase (lapatinib).

Ainsi, il a été évalué en situation néoadjuvante chez des patientes ayant une tumeur surexprimant HER2 de plus de 2 cm, 3 bras de traitement : 4 cycles de AC suivis de paclitaxel hebdomadaire associé à du trastuzumab seul ou à du lapatinib seul (1 250 mg), soit l'association trastuzumab + lapatinib (750 mg). Un total de 529 patientes a été inclus. Sur le critère principal, qui était uniquement la réponse histologique dans le sein, les 3 bras sont équivalents : 52,5%, 53,2 % et 62 % (pas de différence significative). En analysant la réponse dans le sein et les ganglions, les taux de pCR montrent un avantage à la limite de la significativité en faveur de l'associa-

tion lapatinib + trastuzumab (49,4%, 47,4 % et 60,2 % [p = 0,056]). En revanche, le taux de réponse complète clinique est nettement moins bon pour le lapatinib seul : 69,9% vs 82% pour le trastuzumab seul et vs 76,8% pour l'association, ce qui n'est pas en faveur de l'usage du lapatinib seul. La toxicité notable a surtout été marquée par le taux de diarrhées de grade 3, de 20 à 27 %, dans les bras lapatinib seul ou lapatinib + trastuzumab.

En conclusion, le taux de réponse avec le lapatinib est équivalent à celui du trastuzumab et l'association des 2 semble être à la limite de la significativité en termes de supériorité par rapport aux bras monothérapie. Ces résultats confirment les données de l'essai NéoALTO (Lancet 2012;379(9816):633-40.) mais il faut rappeler que le chimiothérapie employé avec ces thérapies ciblées étaient du Paclitaxel hebdomadaire seul.

Cette étude sur l'évaluation du lapatinib en tant que thérapie néoadjuvante pour un cancer du sein HER2 + n'aura pas d'influence sur nos pratiques thérapeutiques dans l'état actuel des résultats.

■ Première ligne métastatique : T vs L

L'étude NCIC CTG MA.31 a inclus 636 patientes avec une tumeur HER2+ en première ligne métastatique. Cette étude randomisée comportait deux bras de traitement : le bras de référence associant taxane + trastuzumab, le bras expérimental associant Taxane +

Lapatinib. Le Taxane était du Paclitaxel 80 mg/m² IV hebdomadaire (3 / 4) ou du Docetaxel 75 mg/m² IV / 3 semaines, au choix de l'investigateur.

L'objectif principal était la SSP. Une analyse intermédiaire a été menée après l'enregistrement de 333 évènements. Il a été constaté une SSP significative supérieure pour le bras de traitement comportant du trastuzumab (13,7 mois versus 9,0 mois, HR = 1,48 [1,15-1,95], p = 0,003).

■ Après échec du trastuzumab : C+L vs. TDM-1

L'étude EMILIA est une phase III comparant le T-DM1 (trastuzumab-emtansine) à capécitabine et lapatinib dans le cancer du sein métastatique HER2+ déjà traité par trastuzumab et taxanes.

Le T-DM1 est l'association d'un anticorps anti HER2, le Trastuzumab et d'un agent cytotoxique l'Emtansine, inhibant la polymérisation des microtubules une fois internalisé et relargué dans le cytoplasme.

Les patientes avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2+ traitées antérieurement par taxanes + trastuzumab et qui progressaient sous traitement (stade métastatique) ou dans les 6 mois (traitement adjuvant), étaient randomisées entre capécitabine per os 1 000 mg/m² x 2/j, J1-J14, x 3/sem. + lapatinib per os 1 250 mg/j en 1/j et T-DM1 3,6 mg/kg x 3/sem. i.v.

Cette étude avait comme objectif principal de démontrer un bénéfice en survie sans progression. Ses objectifs secondaires étaient de montrer un bénéfice en survie globale et d'évaluer la tolérance. Au total, 495 patientes ont été incluses dans chaque bras avec une médiane de suivi de 12,9 mois. Il existe un bénéfice net en survie sans progression (9,6 mois *versus* 6,4 mois [$p < 0,0001$]).

Le taux de réponse est significativement plus élevé (43,6 % *versus* 30,8 %, différence du taux de réponse objective de 12,7 % (IC95 : 6,0-19,4) ; $p = 0,0002$), avec une durée de réponse significativement plus longue chez les patientes ayant une maladie mesurable.

Le bénéfice est clair également en survie globale avec une médiane de 23,3 mois dans le bras Cap + Lap et non atteinte dans le bras T-DM1 (+18,9 % à 2 ans, HR = 0,621 ; IC95 : 0,48-0,81 ; $p = 0,0005$) associé à une meilleure qualité de vie, mais ce résultat est à pondérer car il s'agit seulement d'une analyse intermédiaire.

Cette analyse intermédiaire de la survie globale n'atteint pas le seuil prédéfini de significativité qui était fixé à $p = 0,0003$ donc nous ne pouvons pas conclure à la supériorité en termes de survie globale avant l'analyse définitive du T-DM1 *versus* Cap + Lap.

Concernant la tolérance, les effets indésirables de l'association capécitabine-lapatinib étaient ceux attendus avec des diarrhées et des syndromes main-pied, des nausées et des vomissements modérés.

La principale toxicité du T-DM1 est la thrombopénie avec 10,4 % de grade 3 et 2,4 % de grade 4 (28 % tous grades). La tolérance est par ailleurs excellente. L'analyse définitive de la survie globale est attendue pour 2014. Son association avec le pertuzumab en première ligne est en cours d'évaluation par une Phase III.

Tissu osseux et cancer du sein

Cette année, le métabolisme osseux était à l'honneur avec des communications sur l'hormonothérapie et son impact pronostique sur l'ostéoporose et sur l'efficacité des bisphosphonates en adjuvant.

Facteurs prédictifs

La communication de LE Shepherd (Abstract 501) sur le pronostic de l'ostéoporose induite par les inhibiteurs de l'aromatase, à partir des données de l'étude MA 27 est intéressante.

Pour rappel, l'étude NCIC CTG MA.27 avait comparé anastrozole et exemestane en adjuvant chez 7 576 patientes ménopausées RH+ sans avoir démontré de supériorité de l'un ou de l'autre à 4 ans.

Plus de 2 700 patientes (36 %) avaient déclaré prendre un traitement anti-ostéoporotique alors que seules 17 % présentaient réellement une ostéoporose. En analyse exploratoire multivariée, la survie sans événement est significativement améliorée avec une réduction du risque de 35 % (HR = 0,65 [$p < 0,0001$]) par l'administration d'un bisphosphonate, de manière indépendante selon le type d'inhibiteurs d'aromatase.

Il s'agit d'une analyse exploratoire, rétrospective, d'un traitement non randomisé et donc sujet à plusieurs biais potentiels (l'ostéoporose était rapportée par les patientes elle-mêmes, et non pas mesurée par des examens).

Ainsi, on peut supposer que les patientes qui prennent un traitement pour l'ostéoporose sont également plus compliantes d'une manière générale et donc seraient plus à même de prendre de façon plus complète et prolongée leur hormonothérapie ce qui aurait également un effet.

Impact en adjuvant des bisphosphonates

Influence du statut ménopausique vs Age pour l'indication de BP ?

Analyse exploratoire en sous-groupes de l'étude AZURE

L'actualisation de l'étude AZURE évaluant le bénéfice sur la récurrence de carcinome mammaire en situation adjuvante de l'adjonction ou non d'acide zolédronique à la chimiothérapie a été présentée par H. Marshall.

Cette étude est globalement négative avec l'absence de bénéfice de l'acide zolédronique sur l'ensemble de la population.

Ces résultats ont été réanalysés en fonction du statut ménopausique : le bénéfice potentiel est à nouveau montré pour les patientes ménopausées (depuis au moins 5 ans), mais semble s'atténuer avec l'âge.

En revanche, il semble exister un effet délétère chez les patientes non ménopausées.

Il faut souligner la grande hétérogénéité de ces différentes études, l'absence de données en survie globale (objectif majeur en situation adjuvante !), l'absence d'interprétation de l'interaction possiblement délétère avec l'ostéoporose ainsi que le caractère en général non pré-spécifié de ces analyses.

Les données ne sont pas encore suffisamment solides ni comprises pour valider l'indication systématique d'un bisphosphonate en situation adjuvante.

Par ailleurs, W. Gregory (Abstract 513) a présenté la méta-analyse des 7 essais randomisés de bisphosphonates en adjuvant (AZURE, ABCSG-12, ZO-FAST, Z-FAST, E-Zo-FAST, NSABP B-34, GAIN). Cinq études portaient sur l'acide zolédronique, 1 sur l'acide clodronique et 1 sur l'acide ibandronique. L'objectif de cette étude portait sur la survie sans récurrence (SSR).

En raison de l'hypothèse générée à la suite de l'essai AZURE selon laquelle les bisphosphonates n'auraient d'impact sur la survie sans récurrence qu'en

cas de ménopause, l'analyse a porté uniquement sur 8 735 patientes ménopausées ou âgées de plus de 50 ans. On observe une différence absolue en survie sans récurrence de 2,6% ($p = 0,0008$) en faveur des bisphosphonates et une réduction de la SSR de 24 %.

Cette étude montre donc l'impact sur la survie sans récurrence et la survie globale de l'adjonction de bisphosphonates en situation adjuvante, mais uniquement chez les patientes ménopausées.

Cependant, ces analyses portent sur les données uniquement publiées et non originelles, sur des groupes et des traitements hétérogènes qui rendent le changement des standards de traitement discutable.

Une sous-analyse de l'étude autrichienne a été présentée ABSCG-12 (G Pfeiler, Abstract 514). Elle montre que ni l'obésité, ni le surpoids n'impactent l'efficacité du zoledronate.

Impact de l'everolimus sur la résorption osseuse en situation métastatique

Etude de l'impact de l'everolimus sur la résorption osseuse : Etude ancillaire de l'étude BOLERO 2

BOLERO-2, est une étude multinationale, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de phase III chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein (BC) avec des récepteurs d'œstro-

gènes positifs réfractaire aux inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (AINS), a montré des bénéfices cliniques significatifs avec l'ajout d'Everolimus (EVE) à l'exémestane (EXE).

Une analyse exploratoire de BOLERO-2 avec dosage des marqueurs du remodelage osseux à l'entrée de l'étude, à 6 et 12 semaines après l'initiation du traitement suggèrent que l'ajout d'EVE a des effets bénéfiques sur le remodelage osseux et sur la progression du cancer du sein dans l'os dans le cadre d'un traitement par Everolimus pour cancer du sein (BC) réfractaire aux inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens.

Conclusion pour Os et Cancer du Sein

- L'ostéoporose et les traitements anti-ostéoporotiques sont associés à une amélioration des paramètres de survie
 - Il faut traiter l'ostéoporose selon les standards actuels.
 - Les bisphosphonates adjuvants pourraient être indiqués chez les patientes RH+ ménopausées depuis plus de 5 ans et ils pourraient réduire le risque de récurrences.
- Ce ne serait pas le cas des patientes non ménopausées
- Nécessité d'essais de confirmation.
 - Pas d'indication des BP hors ostéoporose ■

Conflits d'intérêts : aucun

Les mutations des PIK3 sont-elles des facteurs pronostiques et / ou prédictifs de réponse aux thérapies ciblées ?

L'accent a été mis tout particulièrement cette année sur les voies de signalisation HER2 et PIK3.

On retiendra d'abord cette analyse dans l'étude FinHER (S Loi, Abstract 507) de l'impact pronostic des mutations de PI3Kp et de l'infiltration lymphocytaire.

Il faut rappeler pour la compréhension des lecteurs que l'étude FinHER ne comportait pas que des tumeurs HER2+. On retiendra que le pourcentage d'infiltration lymphocytaire intra-tumorale prédit fortement une amélioration de la survie sans rechute (chez des patientes traitées par chimiothérapie) et prédit également le bénéfice au trastuzumab. En revanche, les mutations du système PI3KCA n'ont pas d'impact sur le pronostic dans cette étude.

La piste de PI3Kp ne doit pas pour autant être abandonnée en tant que facteur de prédictivité. Une étude exploratoire (M Oliveira, Abstract 509) a porté sur 232 patientes métastatiques analysées sur les altérations de PI3Kp et les pertes d'expression de PTEN, dont 32 patientes traitées par PI3Kkinase inhibiteur.

Les résultats sont décevants pour les patientes traitées ; il faut attendre des médicaments plus spécifiques qui sont en cours de développement.

En revanche, les mutations de PI3Kp sont hautement prédictives de l'effet des traitements non spécifiques (hormonothérapie /chimio ou trastuzumab).

Gastro-entérologie

Edouard Auclin et Valérie Boige - Département Médecine

Institut Gustave Roussy - Villejuif

Cancer colorectal

»»»» Cancer colorectal métastatique : chirurgie

Il s'agit d'une méta-analyse (études FFCD9601, FFCD 2000-05, ACCORD 13 et ML 16987) visant à évaluer l'effet sur la survie globale de la résection de la tumeur primitive dans les CCR métastatiques avec métastases non résécables. Les données individuelles de 1155 patients (dont 810 ayant des métastases synchrones) ont été analysées. Il existe un bénéfice en survie globale à 24 mois dans le groupe des patients ayant eu une résection de la tumeur primitive (HR = 0.73, p = 0.0001) en analyse multivariée après ajustement sur le siège tumoral, le taux d'ACE de PAL, le statut OMS, le nombre de sites métastatiques, et le nombre de leucocytes. Ceci mérite d'être confirmé par une étude prospective randomisée déjà prévue en France.

»»»» Cancer colorectal métastatique : nouvelles molécules

• Essai CORRECT

L'essai CORRECT évaluait, en phase III, l'effet du regorafenib (inhibiteur multi-kinase) en 1^{ère} ligne dans les CCR métastatiques sur la survie globale. Les patients étaient randomisés (2:1) entre une meilleure prise en charge palliative associée au regorafenib (160 mg PO 3 sem sur 4) ou associée à un placebo. Un total de 760 patients a été inclus :

505 dans le bras REG, 255 dans le bras PL. Une différence significative dans l'OS a été vue dès la première analyse intermédiaire prévue : médiane de survie de 6.4 VS 5.0 mois en faveur du regorafenib (HR = 0.77, IC95 : 0.64-0.94, p = 0.0052). La PFS était de 1.9 VS 1.7 mois (HR = 0.49 IC95 : 0.42-0.58, p < 0.00001). Des données comparables étaient observées dans les sous-groupes en fonction de la localisation tumorale, l'âge, des traitements antérieurement reçus, du statut Kras. Les toxicités grade 3 liées au regorafenib les plus répandues étaient : syndrome main-pied (16.6%), asthénie (9.6%), hypertension artérielle (7.2%), diarrhées (7.2%), rash (5.8%). Les résultats de l'analyse finale seront attendus.

• Essai X-PECT

Elle fait suite à une étude de phase II ayant montré un bénéfice de la perifosine (inhibiteur de NF κ B et de la signalisation Pi3K-Akt-PKB) en 2^e et 3^e ligne dans le traitement des CCR métastatiques en termes d'OS et de PFS (Bendell JC et al., *J Clin Oncol* 2011). Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en double aveugle. L'essai a recruté 468 patients lourdement pré-traités (4 lignes de traitement antérieures en médiane). 234 patients randomisés dans le bras capécitabine + perifosine (cap 1000mg/m² PO de J1-J14 + peri 50mg PO par jour) et 234 dans le bras capécitabine + placebo (cap 1000mg/m² PO de J1-J14). Malgré une phase II prometteuse, les résultats de cet essai ne montrent pas de bénéfice significatif de l'ajout de la perifosine

à la capécitabine dans le traitement des CCR réfractaires aux traitements conventionnels : OS 6.4 VS 6.9 mois en défaveur de la perifosine (HR = 1.11 IC95 : 0.90-1.36, p = 0.31).

»»»» Cancer colorectal métastatique : maintenance

• Essai DREAM-OPTIMOX 3

DREAM est un essai de phase III évaluant la stratégie de maintenance par bevacizumab (7.5mg/kg IV toutes les 3sem) +/- erlotinib (150mg PO par jour) suite à une chimiothérapie standard d'induction (durée 6 mois) avec bevacizumab chez des patients atteints de CCR métastatique non résécables et naïfs de tout traitement. Le critère de jugement principal était la PFS à partir du début du traitement de maintenance. 446 patients randomisés : 222 dans le bras beva + erlo, 224 dans le bras beva seul. La PFS était de 5.7 VS 4.6 mois en faveur de l'association beva + erlo (HR = 0.73 IC95 : 0.59-0.91, p = 0.005). Il y a un intérêt à faire un traitement de maintenance par bevacizumab + erlotinib par rapport à un traitement par bevacizumab seul après une chimiothérapie d'induction de première ligne métastatique dans les CCR. Le point faible de cette étude étant le choix d'un bras contrôle qui ne recevait pas un traitement consensuel puisque le bénéfice d'un traitement de maintenance par bevacizumab seul n'est pas démontré. Elle repose néanmoins la question du bénéfice d'associer 2 thérapies ciblées anti-VEGF et anti-EGFR dans le CCR.

Étude VELOUR : phase III, deuxième ligne

Efficacité selon exposition au bévacizumab en 1^{re} ligne

		n	FOLFIRI + aflibercept	FOLFIRI + placebo	HR	IC ₉₅
RO (%)	Population globale	1 061	20	11		
	Prétraités par Bev		12	8		
	Bev-naïfs		23	12		
SSP (mois)	Population globale	1 226	6,9	4,7	0,76	0,58-0,99
	Prétraités par Bev	373	6,7	3,9	0,66	0,51-0,85
	Bev-naïfs	853	6,9	5,4	0,80	0,68-0,94
SG (mois)	Population globale	1 226	13,5	12,1	0,82	0,71-0,94
	Prétraités par Bev	373	12,5	11,7	0,86	0,67-1,10
	Bev-naïfs	853	13,9	12,4	0,79	0,67-0,93

ASCO® 2012 - D'après Allegra CJ et al., abstr. 3505 actualisé

Figure 1

▶▶▶▶ Cancer colorectal métastatique : antiangiogéniques

• Etude VELOUR

C'est une étude de phase III randomisée étudiant chez en double aveugle l'efficacité de l'aflibercept (VEGF trap captant le VEGFA, VEGFB et le PIGF) en association au FOLFIRI pour le traitement de 2^e ligne des CCR métastatiques, après une première chimiothérapie a base d'oxaliplatine avec ou sans bevacizumab. Les patients étaient randomisés en 2 groupes : FOLFIRI + aflibercept (4mg/kg IV toutes les 2sem) n=612, ou FOLFIRI + placebo n=614. Critère de

jugement principal : OS. Les groupes étaient stratifiés sur le PS ainsi que sur l'administration antérieure de bevacizumab.

Cette étude déjà présentée à l'ESMO a atteint son objectif principal ce sont les résultats des sous groupe stratifiés des patients traités ou non avec bevacizumab qui étaient présentés à l'ASCO :

- Dans le sous-groupe des patients pré traités par bevacizumab (30% des patients), les résultats d'OS étaient : 12.5 (FOLFIRI + beva) VS 11.7 (FOLFIRI + pbo) HR = 0.86 IC95 : 0.67- 1.10. et

sur la PFS une médiane de 6.7 VS 3.9 dans le groupe placebo (HR = 0.66 IC95 : 0.51-0.85).

- Dans le sous-groupe des patients non pré traités par bevacizumab (70% des patients), les résultats d'OS étaient : 13,9 (FOLFIRI + beva) VS 12.4 (FOLFIRI + pbo) HR = 0.79 IC95 : 0.67- 0,93 .et sur la PFS une médiane de 5,4 VS 6.9 dans le groupe placebo (HR = 0.79 IC95 : 0.67-0.93).

Le test d'interaction montrait une tendance positive sans différences significatives entre ces deux sous-groupes et la tolérance observée était la même dans les deux groupes.

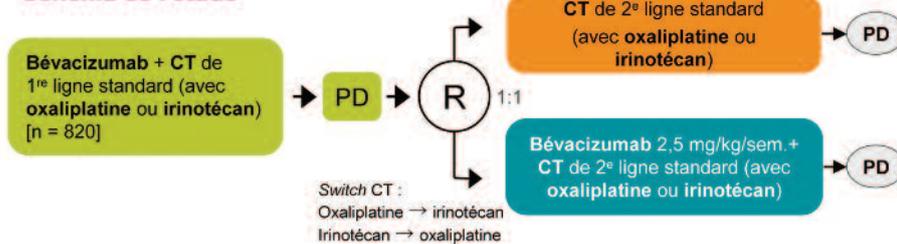
• Etude TML

Première étude randomisée évaluant le bénéfice de la poursuite du bevacizumab en 2^e ligne métastatique dans les CCR après progression sous chimiothérapie standard de 1^{ere} ligne associée au bevacizumab. Randomisation effectuée entre chimiothérapie de 2^e ligne seule (a base d'oxaliplatine ou a base d'irinotecan selon le traitement de 1^{ere} ligne), ou chimiothérapie + bevacizumab (2.5mg/kg par sem). 409 patients ont été randomisés dans le groupe expérimental, VS 411 dans le groupe contrôle. Stratification sur : le PS, la PFS sous 1^{ere} ligne, chimiothérapie de 1^{ere} ligne, délai depuis la dernière injection de bevacizumab. La médiane de survie globale (critère de jugement principal) était de 11.2 mois dans le groupe beva VS 9.8 mois dans le groupe surveillance HR = 0.81 IC95 : 0.69-0.94, p = 0.0062. Une différence significative était observée sur la PFS : médiane de 5.7 mois pour le groupe beva VS 4.1 HR = 0.68 IC95 : 0.59-0.78, p<0.0001. Le taux de réponse était respectivement de 5.4% VS 3.9% (non significatif, p = 0.3). Le profil de toxicité était celui attendu avec le bevacizumab. Les groupes étaient comparables dans les différents traitements reçus après progression.

Étude TML (ML18147)

Phase III, deuxième ligne, bévacizumab après progression

Schéma de l'étude



ASCO® 2012 - D'après Arnold D et al., CRA3503 actualisé

Figure 2

Ces données concernant les antiangiogéniques sont en faveur du blocage continu de l'angiogénèse en cas de CCR métastatique.

►►►► Cancer colorectal métastatique : biologie moléculaire

• Mutation KRAS

Jusqu'où aller dans la recherche des mutations du gène Kras ? Le séquençage simple du gène Kras a un seuil de détection de 10%. La technique du pyroséquençage est plus précise. L'étude *Tougeron D et al.* cherche à évaluer l'impact d'un faible signal de mutation de Kras (<10%) au pyroséquençage sur la réponse aux anti-EGFR dans le CCR métastatique. 141 patients (EGFR wt) traités par anti-EGFR ont été inclus dans cette étude rétrospective. Après pyroséquençage de ces tumeurs : 117 étaient wt, 24 étaient Kras low-signal mutées (low-MT). Les patients Kras low-MT ne bénéficient pas des anti-EGFR : taux de réponse groupe Kras low-MT : 7 VS 37% $p < 0.01$, PFS : 2.6 mois (low-MT) VS 6.0 mois (WT) $p = 0.024$. Une étude prospective sur un échantillon plus important est nécessaire pour valider ces données.

• Cellules circulantes

Évaluation de la recherche des mutations Kras et BRAF dans l'ADN des cellules

circulantes VS sur l'ADN tumoral chez 70 patients atteints de CCR. Pour Kras : sensibilité 87%, spécificité 100%, faisabilité 96% ; pour BRAF : sensibilité, spécificité et faisabilité 100%. Cette technique devra cependant être validée sur des échantillons plus importants.

Cancers œsogastriques

►►►► Cancers œsophagien et cardiaal : traitement des stades localisés non opérables

• Etude PRODIGE 5/ACCORD 17

Cet essai intergroupe randomisé de phase III avait pour objectif d'évaluer le FOLFOX VS 5-FU + cisplatine couplés à la radiothérapie (50 Gy avec 2 Gy/fraction sur 5 sem). 267 patients ont été inclus : 133 dans le groupe 5-FU/cisplatine, 134 dans le groupe FOLFOX. Il n'y a pas eu de différence significative en terme de PFS : 9.7 mois dans le groupe ayant reçu le FOLFOX VS 9.4 (HR = 0.93 IC95 : 0.70-1.24). Les courbes de survie globale étaient aussi superposables dans les groupes. Les patients ayant reçu le FOLFOX avaient une meilleure tolérance (moins de mucites, d'alopécies, d'insuffisance rénale, de

neutropénies). Il existait également moins de décès toxiques ou de morts subites. Le FOLFOX est donc a priori aussi efficace (il ne s'agit pas d'un essai de non infériorité), en association à la radiothérapie, que le 5-FU/cisplatine avec une meilleure tolérance. On peut donc le considérer comme un nouveau standard dans la prise en charge des tumeurs œso-cardiales non résécables/opérables.

►►►► Adénocarcinomes œsogastriques : traitement des formes métastatiques

• Etude REAL3

Cet essai de phase II-III randomisait 553 patients, atteints d'ADK œsogastrique métastatiques ou localement avancés non traités, entre EOC (épirubicine 50mg/m² J1 + oxaliplatine 130 mg/m² J1 + capécitabine 1250mg/m² J1-J21) n = 275, et EOC (avec oxaliplatine 100mg/m² et capécitabine 1200 mg/m² J1-J21) + panitumumab (9mg/kg J1) n = 278. Pas de bénéfice en survie globale chez les patients recevant le panitumumab : OS médiane de 8.8 mois VS 11.3 dans le groupe contrôle (HR = 1.37 IC95 : 1.07-1.76, $p = 0.013$). L'association EOC/panitumumab était significativement plus toxique que l'EOC seul malgré la dose-intensité diminuée de la chimiothérapie : mucite, diarrhée, rash, neutropénie.

• Rilotumumab

Essai de phase II, randomisé, portant sur le traitement de première ligne des cancers gastriques ou du cardia. 121 patients ont été randomisés en 3 groupes : ECX (épirubicine 50mg/m² J1 + cisplatine 60mg/m² J1 + capécitabine 625mg/m² J1-J21) + placebo (n = 39), ECX + rilotumumab 7.5mg/kg/3 sem (n = 42), ECX + rilotumumab 15mg/kg/3 sem (n = 40). L'expression de MET dans la tumeur a été évaluée chez 75% des patients par immunohistochimie et hybri-

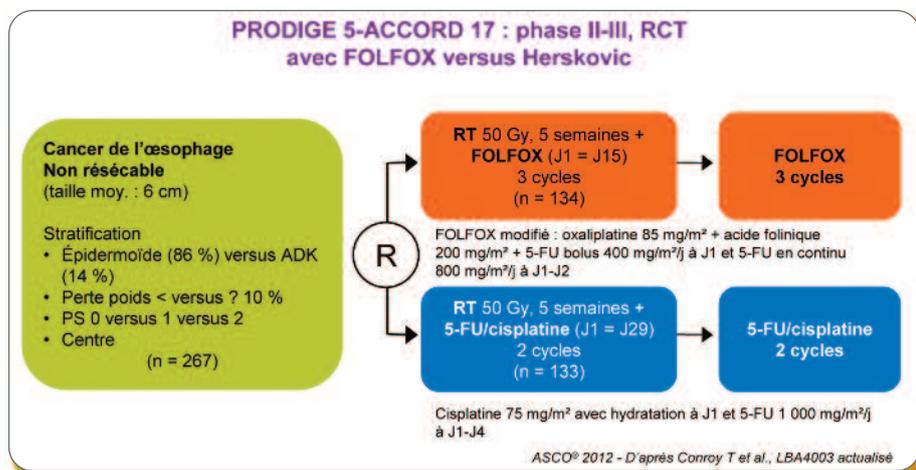


Figure 3

dation *in situ*. La surexpression de MET était un facteur de mauvais pronostic et prédictif d'un important bénéfice du rilotumumab : médiane de survie globale de 11.1 mois pour le groupe rilotumumab VS 5.7 dans le groupe placebo (HR = 0.29 IC95 : 0.11-0.76, p = 0.012). Cette étude confirme les résultats présentés à l'ESMO 2011, montrant un bénéfice en PFS du rilotumumab VS placebo (5.6 VS 4.2 mois p = 0.045).

Cancer du pancréas métastatique

• Etude FIRGEM

Etude de phase II randomisée évaluant une stratégie thérapeutique séquentielle par rapport à une attitude thérapeutique standard en 1^{ère} ligne métastatique des cancers pancréatiques. Les patients étaient randomisés en 2 groupes : FOLFIRI 3 (CPT-11 90mg/m² J1 et J3 + LV5FU2 toutes les 2sem) en alternance avec gemcitabine (1000mg/m² J1, 8, 15, 29, 36, 43) tous les 2 mois (n = 49), *versus* gemcitabine 1000mg/m² FDR J1 J8 J15 J28=J1 (n = 49). La PFS à 6 mois était le critère de jugement principal : 49% dans le groupe FIRGEM VS 31% dans le groupe contrôle. La PFS à 1 an était en faveur du groupe expérimental : 23% VS 11%. La stratégie FIRGEM était plus toxique que la gemcitabine malgré une sélection de patients en bon état général. Cette stratégie étant plus efficace que le traitement standard par Gemcitabine, elle se doit d'être comparée en phase III contre le FOLFIRINOX (standard actuel de 1^{ère} ligne métastatique chez les patients OMS-0-1 avec bilirubine normale).

Cancer des voies biliaires

• Etude BINGO

Cette année, pas de nouveauté dans le cancer des voies biliaires. L'étude BINGO (phase II randomisée) comparant le GEMOX seul au GEMOX + cetuximab en 1^{ère} ligne métastatique des cancers des voies biliaires n'a malheureusement pas montré de bénéfice du cétuximab en termes de taux de réponse, de PFS ou de survie globale.

On rappelle qu'une phase III comparant le GEMOX +/- erlotinib était négative (*Lancet Oncol* 2012).

Carcinome hépatocellulaire

• Tivatinib

Cette étude de phase II, vient confirmer les résultats prometteurs de cet inhibiteur de c-Met obtenus en phase I. Ici 107 patients ayant un CHC non résectable pré-traités par sorafenib étaient randomisés entre tivatinib (360mg PO par jour) et placebo. Une analyse de la surexpression de c-Met en immunohistochimie a montré qu'il s'agit là encore à la fois d'un facteur de mauvais pronostic et d'un facteur prédictif de l'efficacité du tivatinib. En ITT (revue centralisée des imageries) le TTP était de 2.9 (groupe tivatinib) VS 1.5 mois chez les patients ayant une surexpression de c-Met (HR = 0.43 IC95 : 0.19-0.97, p = 0.03). Cette étude retrouve un bénéfice en survie globale (critère secondaire) dans le sous-groupe des patients surexprimant c-Met : 7.2 mois en médiane pour le groupe tivatinib VS 3.8 mois (HR = 0.38

IC95 : 0.18-0.81, p = 0.01). Cependant en population générale le bénéfice du traitement par tivatinib semble nettement moins intéressant : TTP de 1.6 VS 1.4 mois (HR = 0.64 IC95 : 0.43-0.94, p = 0.04). Des essais de phase III sont actuellement en cours pour valider le bénéfice du tivatinib chez les patients ayant un CHC surexprimant c-Met.

Cancer du canal anal

• Etude ACT II

L'essai ACT II comparait, dans un plan factoriel, la mitomycine C et cisplatine en association à la radiothérapie, et 2 cycles de chimiothérapie de maintenance VS pas de maintenance. La présence d'une réponse complète était évaluée à S11, 18 et 26. Le but de l'étude était de trouver le meilleur timing d'évaluation des patients. 60% des patients n'étant pas en rémission complète à S11 l'étaient à S26. L'évaluation à S26 semble donc plus appropriée. Elle permet notamment d'éviter un geste chirurgical mutilant par excès. L'évaluation à S26 du début de la radiochimiothérapie doit être considérée comme un standard. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Sarcomes des tissus mous et GIST

Chahinez Rahal, Axel Le Cesne - Institut Gustave Roussy, Villejuif

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

▶▶▶▶

En situation adjuvante :

Pas de réactualisation cette année de l'étude germano-scandinave (SSG-AIO) présentée l'année dernière en séance plénière (ASCO 2011, Joensuu et al, abstract n° 1), puis à l'ESMO 2011. Cette étude comparait une année à trois ans d'imatinib dans les GIST à haut risque de rechute (400 patients). La survie sans récurrence et la survie globale étaient significativement augmentées dans le groupe de patients ayant reçu 3 années de traitement. Cette étude est venue modifier un standard thérapeutique, les GIST à risque significatif de rechute (risque intermédiaire et haut risque de récurrence selon la classification de l'AFIP 2006) devant recevoir dorénavant un traitement adjuvant par imatinib, 400 mg/j, pendant une durée minimale de 3 ans. Une extension de l'AMM de l'imatinib (Glivec®) a été obtenue aux Etats-Unis et en Europe en début d'année 2012.

▶▶▶▶

En situation néoadjuvante :

Il s'agit d'une situation relativement rare, les GIST localisés étant le plus souvent opérés et les GIST localement avancés, le plus souvent à haut risque de récurrence, ayant déjà des métastases au diagnostic (visibles radiologiquement ou infra-cliniques révélées par l'imatinib). Ces situations tumorales doivent se discuter systématiquement

au cas par cas dans un comité pluridisciplinaire. Si l'imatinib en situation d'induction doit être impérativement discuté avant une intervention chirurgicale, c'est devant un GIST rectal/œsophagien où la préservation sphinctérienne est primordiale et si l'imatinib administrée à visée cytoréductrice permet une diminution significative de l'importance du geste chirurgical. Ce sont ces types de patients (41) qui ont été inclus dans une étude (Apollon) de phase II allemande (Hohenberger et al, abstract 10031) : taille médiane au diagnostic 10.8 cm, 34/41 patients ont pu être opérés après une durée médiane d'imatinib de 200 j (6 mois environ), chirurgie R0 chez 30/34 patients, taux de survie sans récurrence à 3 ans de 85%. A noter que :

- 1) deux patients ont dû être opérés plus rapidement dans un contexte de progression tumorale,
- 2) découverte de métastases au moment de l'acte opératoire chez seulement 2 patients et
- 3) l'imatinib n'était pas repris en post-opératoire malgré le risque élevé de ces patients si l'on tient compte uniquement de la taille tumorale au diagnostic. Un suivi plus long est indispensable pour mieux évaluer l'impact de 6 mois d'imatinib seule en situation néo-adjuvante sur le devenir à long terme de ces patients..

▶▶▶▶

En situation de rechute ou avancée :

L'étude BFR14 étant close aux inclusions depuis 3 ans maintenant, une analyse de la cohorte entière des 434

patients a été effectuée. Deux messages clefs : la PFS médiane est de pratiquement 30 mois (Perol et al, abstract 10097) soit 6 à 10 mois supérieures aux études pionnières initiales et la survie globale médiane est de 75.9 mois, également 1 an et demi supérieure aux études précédentes (étude B2222). L'inclusion de patients ayant des vrais GIST (très peu de faux GIST comme dans les études initiales) ne développant donc plus de résistances primitives sous imatinib (5 à 10% initialement) et avec des masses tumorales certainement plus faibles qu'à l'aube de l'avènement de l'imatinib dans les GIST, expliquent certainement ces résultats. Ces derniers doivent désormais servir de mètre étalon pour l'élaboration des futures hypothèses statistiques des études à venir. Un bon état général et le fait d'être une femme influencent significativement la survie sans récurrence et la survie globale. Cette analyse n'a qu'un seul bémol : l'absence du statut mutationnel dans l'analyse multivariée. Elle va suivre.....

▶▶▶▶

Autres TKI que l'imatinib en première ligne de traitement :

> Le dasatinib (Sprycel®, BMS), pan anti-tyrosine kinase (KIT, PDGFR, SRC et BCR-ABL) a été testé dans une étude de phase II, coordonnée par le SAKK, chez 47 patients vierges de tout traitement (Montemurro et al, abstract 10033) à la dose initiale de 70 mg deux fois par jour en continu: si le taux de réponse métabolique (RC/RP) est relativement satisfaisant sur le premier PET-scanner à un mois (72%), la médiane

de survie sans progression de 11.1 mois laisse penser qu'il sera difficile de le comparer dans une étude randomisée à l'imatinib... ces 11 mois de PFS peuvent s'additionner aux autres PFS des « ibs » successifs et donner ainsi une survie encore plus prolongée par rapport aux patients ne recevant pas cette ligne thérapeutique. Dans la mesure où certains patients répondent rapidement et longtemps au dasatinib.

> **le masitinib (AB1010, ABscience)**
Rapportée initialement en 2009, l'étude de phase II testant chez 29 patients porteurs de GIST avancés vierges de tout traitement a été réactualisée cette année (*Le Cesne et al, abstract 10089*). Plus puissant inhibiteur de KIT *in vitro* que l'imatinib et premier anti-tyrosine kinase administré en fonction du poids du patient (7.5 mg/m²) les résultats se comparent favorablement à l'imatinib même s'il est toujours délicat de comparer une petite étude de phase II à des études de phase III: PFS médiane de 41 mois et survie médiane de 65 mois. Pas ou peu de toxicité à long terme. Une étude randomisée est actuellement en cours comparant en première ligne le masitinib et l'imatinib (100/222 patients inclus). A suivre...

▶▶▶▶

Au-delà de la première ligne thérapeutique :

> **Le regorafenib (Bayer 73-4506)**, nouveau pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFR, FGFR, VEGFR1, 2, 3 et BRAF (Bayer) va certainement venir renforcer l'arsenal thérapeutique dans les mois ou l'année à venir. La phase III[®] comparant le regorafenib à un placebo était très attendue (*Demetri et al, abstract 10008 LBA*) et 199 patients inclus dans le monde (randomisation 2:1), regorafenib 133 patients, placebo 66 patients, 21% des patients avaient même reçu du nilotinib en 3^{ème} ligne thérapeutique. Bénéfice clinique 52.6% (9% dans le bras placebo) mais seule-

ment 4.5% de réponse partielle, la PFS médiane est de 4.8 mois vs 0.9 mois (p<0.0001), hasard ratio à 0.27, 85% des patients ont bénéficié du crossing over en cas de progression, même bénéfice du régorafenib pour ces patients, pas de différence attendue sur la survie globale (tendance, 0.19), PFS médiane non encore atteinte.

Les trois effets secondaires les plus marquants sont le syndrome main-pied, (19.7% de grade 3), l'hypertension artérielle, (22% de grade 3) et la diarrhée (5.5% de grade 3). Le bénéfice du regorafenib se voit dans toutes les analyses par sous-groupes y compris dans les GIST ayant une mutation de KIT au niveau de l'exon 9.

Vers un traitement en première ligne ?

> **le sunitinib (Sutent[®], Pfizer)** a obtenu l'AMM en 2006 dans les GIST réfractaires/résistants/intolérants à l'imatinib, aucune communication sur le sujet cette année

Sarcomes des tissus mous (STM)

■ Nouvelles drogues/ thérapeutiques ciblées

> **Le pazopamid (GW786034, Glaxo)**: Inhibiteur de VEGF, PDGF et KIT, l'étude Palette, rapportée l'année dernière (ASCO 2011, *Van Der Graaf, abstract LBA10002*), avait démontré pour la première fois dans le domaine des STM métastatiques l'impact positif d'une thérapeutique ciblée sur le devenir des patients avec une PFS augmentée de 200% (de 7 à 20 semaines) par rapport à un placebo (sans cross over possible) et une survie globale augmentée d'un mois (NS). Grâce à cette pionnière dans le genre, le pazopamid vient d'obtenir son AMM aux Etats-Unis et en Europe. C'est le premier facteur anti-angiogénique enregistré dans les STM métastatiques.

Quoi de neuf cette année sur le sujet ? Une nouvelle analyse sur la survie globale a été effectuée avec un recul médian de 25 mois : l'impact du pazopamid sur la survie reste non significatif (de 10.7 mois à 12.5 mois, NS), en grande partie dû aux nombres d'agents utilisés en cas d'échappements thérapeutiques dans les 2 bras.

> Les inhibiteurs mTor :

• 1) Le ridaforolimus (AP-23573, Ariad): les résultats de la phase III randomisée en maintenance chez des patients non progressifs sous chimiothérapie conventionnelle (Succeed trial, 711 patients) en double aveugle *versus* placebo avaient été rapportés l'année dernière (ASCO 2011, *Chawla et al, abstract n°10005*): la PFS médiane était significativement augmentée de 3.1 semaines. Avec un follow-up de un an supplémentaire, confirmation cette année de l'absence de bénéfice sur la survie globale (*Blay et al, abstract 10010*).

• 2) Une association de sirolimus (3mg/j) et de cyclophosphamide (200 mg/j une semaine sur 2 dans les chondrosarcomes avancés (*Merimsky et al, abstract 10043*): une réponse partielle de très bonne qualité sur 9 patients et 5 stabilisations intéressantes.

> **Le GDC-0449 (vismodegide, Genentech)**: inhibiteur de la voie hedgehog, une étude intéressante a été rapportée cette année en session orale (*Italiano et al, abstract 10005*) sur les chondrosarcomes, 45 patients ont été inclus dans une étude de phase II, coordonnée par le GSF et soutenue par le NCI, testant le GDC-0449 (150 mg/j, prise orale unique) sur 30 patients, seuls 9 patients demeurent non progressifs à 6 mois. Toxicité principale du GDC-0449 : dysgueusie.

> **Le panobinostat**, inhibiteur Hdac de Novartis, a été testé chez 53 patients porteurs de STM métastatiques multi-traités (*Cassier et al, abstract 10027*). Le taux de survie sans progression à 3

mois (objectif principal) est de 24%, principalement du aux deux réponses partielles observées dans les tumeurs des cordons sexuels

■ Quoi de neuf dans certains sous-types histologiques

Angiosarcomes survenant dans un territoire précédemment irradié présentent des mutations de VEGFR2 ou une amplification de MYC ou de FLT4 (D'Angelo et al, abstract 10019), 10 patientes présentant un angiosarcome du sein ont ainsi reçu du sorafenib dont 6 patientes en première ligne, et les résultats sont impressionnants : 89% de bénéfice clinique dont 2 réponses complètes de longues durée.

> **PVNS** : une étude sur le nilotinib a été rapportée (Ray-Coquard et al, abstract 10006) : 49 patients, 27 patients ont

le recul nécessaire pour être analysés. Le taux de non progression à 3 mois est de 89% avec 1 réponse partielle retardée.

> **Les fibromatoses/tumeurs desmoïdes** : des régressions spontanées s'observent après l'accouchement (Fiore et al, abstract 10017). Meilleur pronostic des tumeurs desmoïdes non mutées au niveau du gène de la bêta-caténine (Colombo et al, abstract 10016).

> **Les liposarcomes bien/dédifférenciés** : après les anti-mdm2 l'autre cible du liposarcome est le CDK4 (amplifié dans plus de 90% des cas) a fait l'objet d'une communication orale (Dickson et al, abstract 10002) : 29 patients, progressifs après une ligne de chimiothérapie, ont reçu du PD0332991 (Pfizer), puissant inhibiteur de CDK4 et CDK6, 200 mg/j 2 sem/3 dans des liposarcomes amplifiant CDK4 par FISH et sur-exprimant pRb en IHC. La PFS à 3 mois est de 65% et la PFS médiane de

18 semaines (4.5 mois), la toxicité est principalement hématologique avec 50% de neutropénie de grade 3-4 et 30% de thrombopénie de grade 3-4, une étude de phase III est planifiée..

> **Les chordomes** : La voie EGFR, exprimée dans la majorité de ces tumeurs, pourrait être une nouvelle approche intéressante (Linden et al, abstract 10024) : une association cetuximab plus gefitinib ou erlotinib a permis d'améliorer neurologiquement certains (4/6) patients (avec quelques réponses métaboliques). Même écho avec le lapatinib (Stacchiotti, abstract 10026). ■

Conflits d'intérêts : aucun

Neuro-Oncologie

Julien Domont - *Département Médecine
Institut Gustave Roussy - Villejuif*

Plusieurs études ont été abordées en Neuro-oncologie à l'ASCO 2012; pas de modifications thérapeutiques majeures, mais la confirmation de l'efficacité de certains traitements et des quelques nouveautés qui doivent encore faire la preuve de leur efficacité.

■ Gliomes de grade III en 1^{ère} ligne.

Il s'agit de l'actualisation des données de deux études de phase III déjà présentées à l'ASCO en 2006 : EORTC 26951 et RTOG 9402.

Concernant l'étude de l'EORTC (*Abstract 2 Van ben bent et al*): après un suivi médian de 140 mois, 81% des patients ont progressés, les patients pouvaient

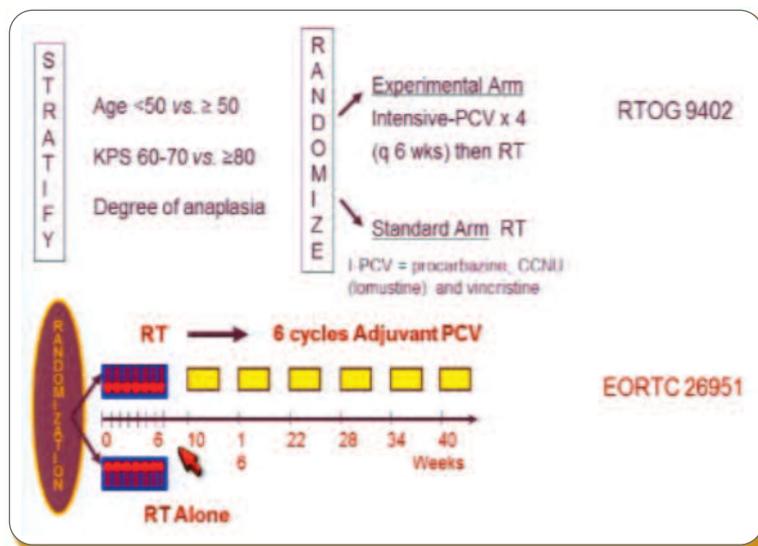
alors recevoir une chimiothérapie : dans le bras radiothérapie seule (75% de chimiothérapies) : PCV ou TMZ ; dans le bras radiothérapie + PCV (53% de chimiothérapies) : TMZ en majorité. Il existe une différence significative en survie sans progression et en survie globale : 13,2 mois *versus* 24,3 mois (HR= 0,66 IC95% [0.52-0.83] p=0.003) et 30,6 mois *versus* 42,3 mois (HR=0.75 IC95% [0.60-0.95] p=0.018) respectivement. Une analyse rétrospective concernant la codéletion 1p19q a aussi été présentée : les patients ayant une codéletion ont une survie sans progression plus longue que les patients sans codéletion : 50 mois (RT) et 157 mois (RT+ PCV) *versus* 9 mois (RT) et 15 mois (RT+PCV). Les patients ayant cette codéletion ont donc davantage de bénéfice de la chimiothérapie par PCV.

Concernant l'étude du RTOG (*Abstract 2008b Cairncross et al*) : après un suivi médian de 11,2 ans, on trouve une différence en survie sans progression : 2,5 ans *versus* 1,7 ans, sans différence significative en survie globale entre les deux groupes. En revanche, dans le sous-groupe de patients ayant une codéletion 1p19q, on retrouve une différence significative de survie : 7,3 ans (RT) *versus* 14,7 ans (RT+PCV). Dans cette étude, la codéletion 1p19q apparaissait à la fois comme un facteur pronostique et prédictif.

■ Gliomes de grade III à la rechute

La place du bevacizumab dans le traitement des gliomes de grade III en rechute est mal connue. Une étude rétrospective de l'équipe du MSKCC (*Abstract 2028, Delios et al*) a porté sur 39 patients, d'âge médian 49 ans, en bon état général, ayant un gliome de grade III (66% d'astrocytome anaplasique, 26% d'oligodendrogliome et 8% mixte). Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement par bevacizumab était de 11,5 mois. Dans 58% des cas, il était associé à un autre agent cytotoxique. Le taux de réponse objective était de 41%; la survie sans progression médiane était de 4,8mois (SSP à 6 mois : 35%) et la survie globale était de 11,5 mois (SG à 1 an : 45%).

Ces résultats sont décevants par rapport aux cohortes historiques. L'utilisation du bevacizumab n'est pas recommandée en dehors d'essais thérapeutiques.



■ GBM en 1^{ère} ligne

	Median OS (mo)	P	Median PFS (mo)	P
Study Cohort	19.8	0.61	13.5	0.047
Historical Control	18.0		8.6	
mMGMT subcohort	20.9	0.69	14.0	0.63
umMGMT subcohort	17.5		12.4	

• **1 Phase III : STUPP +/- Nimotuzumab**
Un essai de phase III a testé l'efficacité du Nimotuzumab chez des patients ayant un glioblastome nouvellement diagnostiqué en association à une radiochimiothérapie standard avec du temozolomide *versus* une radiochimiothérapie seule (*Abstract 2033, Westphal et al*). Le Nimotuzumab était administré par voie IV, à la dose de 400mgx1/sem pendant 12 semaines puis 400mgx2/sem. Malheureusement, pas de différence significative : la survie sans progression à 12 mois était de 25,5% *versus* 20,3% (p=0,78) et la survie globale était de 679 jours *versus* 596 jours. Chez les patients non méthylés MGMT, il y aurait une tendance à une meilleure efficacité (survie globale 19,6 mois *versus* 15,0 mois).

• **1 phase II : STUPP + Everolimus**
L'essai de phase II NCCTG N057K (*Abstract 2031, Ma et al*) a testé l'efficacité du RAD001 à la dose de 70mg en une prise hebdomadaire débuté une semaine avant une radiochimiothérapie avec du temozolomide, continué en adjuvant avec le TMZ et poursuivi jusqu'à progression. L'objectif était d'obtenir une survie globale supérieure à 73% (*versus* 58% dans la cohorte historique). Cent trois patients ayant un glioblastome ont été inclus, d'âge médian 60,5 ans et en bon état général. Concernant les toxicités : 31% toxicité hématologique G3/4, 54% toxicité non hématologique G3/4 (nausée, asthénie, rash, diarrhée).

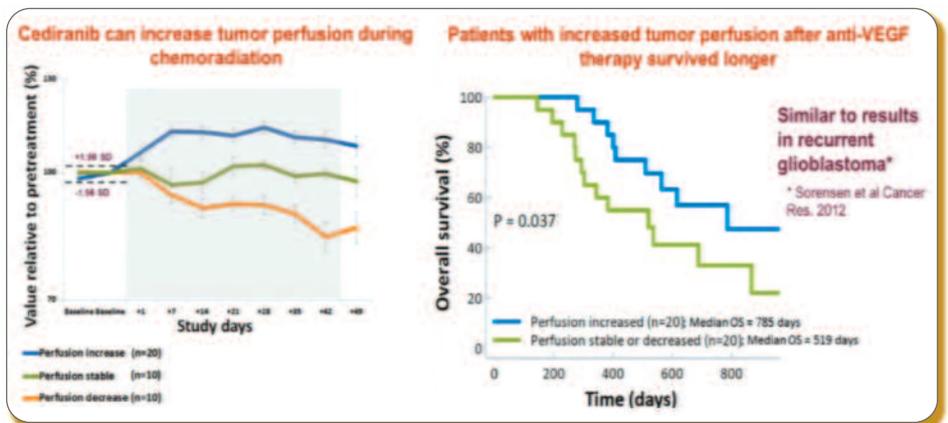
SSP médiane 6,4 mois (5,3 mois dans l'abstract)
SG médiane 15 mois (résultat présenté à l'ASCO ?)

• **1 Phase II : STUPP + Bevacizumab + erlotinib**
Les voies de l'EGFR et du VEGF sont souvent suractivées dans les glioblastomes. Un essai de phase II (*Abstract 2026, Clarke et al*) a testé la combinaison : bevacizumab (inhibiteur du VEGF) et erlotinib (inhibiteur de l'EGFR) en association à une radiochimiothérapie avec du temozolomide. L'erlotinib était donné à la dose de 150-200mg/j et le bevacizumab à la dose de 10mg/kg/2semaines (débuté 4 semaines après la chirurgie). La durée du traitement était de 12 ou 24 mois ou arrêt si progression. Cinquante neuf patients ont été inclus, d'âge médian 54 ans, en très bon état général. La résection était complète (33%) ou subtotale (53%). Concernant les données

moléculaires : *méthylation MGMT* (25%); *amplification EGFR* (56%); *délétion PTEN* (62%). Il a été retrouvé une différence en survie sans progression mais pas en survie globale; pas de différence non plus dans les sous-groupes selon le statut MGMT, ce qui suggère que cette combinaison de traitement pourrait être plus efficace dans le sous-groupe non méthylé que le traitement standard.

■ Apport de l'imagerie fonctionnelle : marqueur radiologique précoce ?

Les traitements antiangiogéniques seraient synergiques avec la radiochimiothérapie en augmentant le flux sanguin cérébral. Une étude de phase Ib/II (*Abstract 2009, Gerstner et al*) menée chez des patients ayant un glioblastome nouvellement diagnostiqué, a évalué l'association du cediranib à une radiochimiothérapie avec du temozolomide puis 6 cycles de TMZ en adjuvant. Une IRM avec mesure du flux sanguin cérébral, a été répétée initialement, puis toutes les semaines pendant la radiothérapie, puis tous les mois. La phase I avec le cediranib à la dose de 30mg/j n'a pas montré de toxicités dose-limitantes. La phase II a montré une SG médiane de 26,2 mois, une SSP médiane de 9,6 mois ainsi qu'une modification de l'intensité de perfusion dès J7. Chez les patients qui ont une augmentation de la perfusion tumorale pendant la



radiothérapie, il a été observé une augmentation de la survie d'environ 1 an, par rapport à ceux chez qui la perfusion tumorale diminue (611 jours vs 269 jours). Un essai randomisé est en cours (RTOG 0837).

■ GBM à la rechute : durée optimale du bevacizumab ?

Une étude rétrospective (*Abstract 2030, Anderson et al*) a porté sur 90 patients traités pour un GBM en rechute par du bevacizumab pour une durée de plus de 6 mois : 18 patients avaient une interruption de traitement pour une raison autre qu'une progression tumorale (toxicité, asthénie...) et 72 patients recevaient du bevacizumab jusqu'à progression. La survie sans progression à 12 mois était respectivement : 83,3% versus 24,6%. La durée moyenne de traitement n'était pas significativement différente dans les deux groupes (10,2 mois versus 12 mois). Il n'y a pas eu d'effet rebond à l'arrêt du bevacizumab et il a été efficace lors de la réintroduction.

■ Place de l'irradiation encéphale *in toto* en adjuvant

Une méta-analyse d'essais randomisés (*Abstract 2016, Yang Soon et al*) a été effectuée dans le but de déterminer l'efficacité d'une irradiation de l'encéphale *in toto* en adjuvant d'une radiochirurgie stéréotaxique ou d'une chirurgie versus ces traitements seuls dans le cadre de métastases cérébrales. L'ajout de l'irradiation de l'encéphale *in toto* diminue l'incidence à un an de la progression

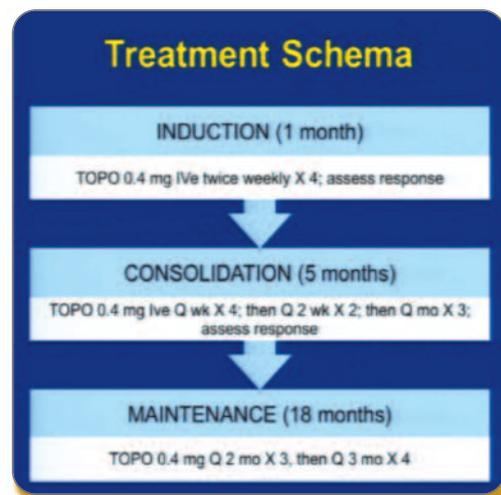
intracrânienne (73-76% à 22-47%) sans modifier la survie globale ni la survie sans progression.

■ Topotécan IV: méningite carcinomateuse

Une étude rétrospective (*Abstract 2015, Jaeckle et al*) a testé l'administration de Topotécan intraventriculaire chez 17 patientes ayant une méningite carcinomateuse dans le cadre d'un adénocarcinome du sein, de l'ovaire ou du poumon ; en association parfois à des traitements concomitants : radiothérapie (76%), chimiothérapie (47%). La durée moyenne de traitement a été de 14 semaines, ils ont retrouvé des réponses cytologiques durables, une survie sans progression neurologique de 13 semaines et une survie globale médiane de 33 semaines. Les effets indésirables ont été des arachnoïdites, des leucoencéphalopathies et des infections du réservoir. Une étude de phase II est en cours.

■ MET et ALK dans les GBM

La médecine personnalisée à partir de biomarqueur est en progrès et concernant les glioblastomes, il a été rapporté une réponse aux inhibiteurs de MET (qui inhibent aussi ALK). Les auteurs (*Abstract 2011, Kullig et al*) ont donc recherché en immunohistochimie et par FISH (gain ou amplification), l'expression de MET et ALK sur 56 tumeurs cérébrales de type glioblastome. Ils ont retrouvés les résultats suivants : MET : 56% FISH positive et 39% d'expression en IHC ; ALK : 27% FISH positive et 10% d'expression en IHC ; MET+ ALK : 27% FISH positive



et 8% d'expression en IHC. Il y a donc une discordance entre la FISH et l'IHC. Ces résultats sont à confirmer, du fait de l'impact pronostique et de la cible thérapeutique potentiel. ■

Conflits d'intérêts : aucun

►►►► Points à retenir

- Intérêt RT/PCV si oligodendrogliome de grade III avec codéletion 1p/19q.
- Standard inchangé (STUPP) pour glioblastome en 1^{ère} ligne.
- Une pause thérapeutique sous bevacizumab serait envisageable pour les glioblastomes en rechute.
- Perspectives : apports de l'imagerie fonctionnelle ; topotécan IV pour la méningite carcinomateuse.

Phase I

Shanna Rajpar, Antonin Levy, Antoine Hollebecque, Jean-Charles Soria

SITEP (Service des Innovations Thérapeutiques Précoces), Département de Médecine, Institut Gustave Roussy, Université Paris XI, Villejuif, France

Des thérapies ciblées immunologiques

Les traitements du cancer visant à exploiter la réponse immunitaire sont étudiés depuis plusieurs décennies. Le récepteur de mort programmée 1 (PD-1) est un récepteur inhibiteur des lymphocytes T pouvant être activé par deux ligands, PD-L1 (également appelé B7-H1 ou CD274) et PD-L2 (B7-DC ou CD273), présents principalement dans le micro-environnement tumoral. L'activation chronique de PD-1 par un antigène inclue l'inhibition des lymphocytes T, comme cela arrive dans les infections virales et le cancer^[1].

Des résultats très encourageants d'inhibiteur de PD-1 ou de PD-L1 dans le traitement de tumeurs solides ont été présentés à l'ASCO 2012 (6 sessions orales). Topalian et al. ont rapporté une phase I incluant 296 patients en deuxième ligne ou plus de traitement. Les patients ont reçu le BMS-936558, un anticorps anti PD-1 à des doses de 0,1 à 10,0 mg/kg intraveineux (IV) toutes les 2 semaines. Les types histologiques comprenaient des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), des cancers de la prostate hormonorésistants, des mélanomes, des carcinomes rénaux à cellules claires et des cancers colorectaux. Les patients ont reçu jusqu'à 12 cycles de traitements de 8 semaines,

délivrés jusqu'à progression de la maladie ou réponse complète.

Les toxicités de grade 3-4 liées à la drogue sont survenues chez 14% des patients et trois décès par toxicité pulmonaire ont été constatés. Des événements indésirables compatibles avec l'activation du système immunitaire ont été observés : pneumonie, hypophysite, hépatite, colite et thyroïdite. Aucune dose maximale tolérée n'a été définie. Parmi 236 patients évaluable, le taux de réponse (toutes doses comprises) en fonction des sous types histologiques était de 18% pour les CBNPC (n=14), 28% pour les mélanomes (n=26) et 27% pour les carcinomes rénaux (n=9). Des réponses ont été mises en évidence à tous les paliers de dose et 65% des réponses ont duré un an ou plus. L'étude par immunohistochimie du statut tumoral de PD-L1 avant traitement semble être un biomarqueur intéressant. Cette analyse a pu être réalisée pour 42 patients ; ceux ayant une tumeur PD-L1 positive ont présenté un taux plus important de réponse objective comparativement aux patients ayant une tumeur PD-L1 négative (36% vs. 0%, P = 0,006)^[2].

L'activité d'un autre anticorps anti PD-1, le MK-3475 a été évalué dans un essai de phase I chez 9 patients atteints de différents types de tumeurs malignes réfractaires. Les paliers de doses étudiés étaient 1, 3 et 10 mg/kg IV toutes les 2 semaines. Aucune toxicité de grade

3-4 n'a été observée. Une réponse partielle durable et trois stabilisations de la maladie ont été observées^[3].

Finalement, l'action d'un anticorps anti-PD-L1 (BMS936559), ciblant le ligand de PD-1, administré à des doses croissantes de 0,3 à 10 mg/kg toutes les deux semaines IV a été évalué chez 207 patients avec différentes tumeurs solides dans un essai de phase I.

Des toxicités d'ordre immunologique ont été retrouvées chez 39% des patients incluant hypothyroïdie, hépatite, sarcoïdose, diabète, endophtalmie et myasthénie grave. Ces effets secondaires étaient majoritairement de grade 1-2. Seuls 9% des patients ont présenté une toxicité de grade 3-4 et aucun décès n'a été relié à la drogue. Une réponse objective a été observée pour 6 à 17% des patients en fonction du sous-type histologique avec 8 réponses durables de plus de un an^[4].

Le ciblage de la voie PI3K/AKT/mTOR

Les aberrations de cette voie de signalisation sont fréquentes dans de nombreux types tumoraux. Les mutations activatrices de PI3KCA sont particulièrement décrites dans le cancer du sein et de l'endomètre. L'inhibition

de mTORC1, par les molécules actuellement disponibles, entraîne un rétrocontrôle positif de mTORC2 à l'origine de mécanisme de résistance.

L'AZD2014^[5] est un double inhibiteur oral de mTORC1 et mTORC2. Vingt-sept patients ont été traités dans une phase d'extension à la dose maximale tolérée (MDT). Un patient suivi pour un cancer du pancréas a bénéficié d'une réponse partielle selon les critères RECIST. La molécule a permis d'obtenir une stabilité tumorale chez 26% des patients traités à la MTD.

Les résultats de l'essai de phase I du CC223^[6], autre inhibiteur de mTORC1 et 2, ont été présentés. Une réponse partielle prolongée de 9 mois a été rapportée dans un cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux. Sept patients sur les 28 inclus ont une stabilité de plus de 8 semaines. Le profil de tolérance de ces deux molécules est similaire à celui des autres traitements de la classe des inhibiteurs de mTORC1 avec essentiellement une asthénie, des mucites, des nausées, des diarrhées, des hyperglycémies et des rashes cutanés de grade 1-2. Cependant ces résultats restent décevants en comparaison avec les autres inhibiteurs de mTORC1.

Les combinaisons : toxicité ou réelle avancée thérapeutique?

L'autre axe de développement concerne les combinaisons de thérapies ciblées. Ces associations sont le plus souvent toxiques mais la double inhibition de PI3K et MEK semble intéressante. Ces deux voies oncogéniques sont en effet en interaction et les mutations de Ras ou Raf activent aussi bien MEK que PI3K. Le BKM120 est un inhibiteur de PI3K et le GSK112 un inhibiteur de MEK^[7]. Les patients traités sont porteurs d'une mutation de Ras ou Raf. L'association est bien tolérée et les effets secondaires les plus fréquents sont les troubles digestifs, les atteintes cutanées sous forme d'éruption acnéiforme, l'asthénie et les mucites. Trois réponses partielles ont été observées dans des cancers de l'ovaire KRas muté et deux mélanomes BRAf mutés ont une stabilité tumorale alors qu'ils étaient pré-traités par inhibiteur de BRAf. Cette combinaison semble donc montrer un intérêt dans une population sélectionnée.

De nouvelles cibles émergentes

FAK (Focal Adhesion Kinase) a un rôle central au niveau des adhésions focales et interagit avec les intégrines. Cette protéine kinase est à l'interface entre matrice extra cellulaire et le cytosquelette intra cellulaire. Elle est fréquemment surexprimée dans les tumeurs invasives et est corrélée à un mauvais pronostic. L'inhibition de FAK permet une approche thérapeutique nouvelle en bloquant la migration et l'invasion cellulaire. Le GSK2256098^[8] est un inhibiteur oral spécifique de FAK. Les patients porteurs d'un mésothéliome avec perte de la protéine Merlin pourraient bénéficier du traitement. En effet, le gène NF2, qui code pour la protéine Merlin, est délété dans 40 à 50% des mésothéliomes et conduit à une surexpression de FAK. La voie de signalisation de NOTCH joue dans l'auto renouvellement des cellules souches tumorales et semble être une voie oncogénique souvent dérégulée. Le LY00009^[9] est une petite molécule qui inhibe la gamma secrétase indispensable dans le clivage du récepteur NOTCH et sont activation. Deux patients porteurs d'un léiomyosarcome et d'un cancer de l'ovaire ont eu une stabilité tumorale. Mais des cas de dégénérescence mucineuse du tractus digestif ont été décrits responsables de diarrhées sévères. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- [1] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-64.
- [2] S. L. Topalian, J. R. Brahmer, F. S. Hodi, et al. Anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with advanced solid tumors: Clinical activity, safety, and a potential biomarker for response. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr CRA2509).
- [3] A. Patnaik, S. Kang, A.W. Tolcher, et al. hase I study of MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2512).
- [4] S. S. Tykodi, J. R. Brahmer, W.-J. Hwu, et al. PD-1/PD-L1 pathway as a target for cancer immunotherapy: Safety and clinical activity of BMS-936559, an anti-PD-L1 antibody, in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2510).
- [5] Udai Banerji, Emma Jane Dean, Michael Gonzalez, et al. First-in-human phase I trial of the dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD2014 in solid tumors. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3004).
- [6] Kent C. Shih, Johanna C. Bendell, Anne Reinert, et al. Phase I trial of an oral TORC1/TORC2 inhibitor (CC-223) in advanced solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3006).
- [7] Philippe Bedard, Josep Tabernero, Razelle Kurzrock, et al. A phase Ib, open-label, multicenter, dose-escalation study of the oral pan-PI3K inhibitor BKM120 in combination with the oral MEK1/2 inhibitor GSK1120212 in patients (pts) with selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3003).
- [8] Jean-Charles Soria, Hui Kong Gan, Hendrik-Tobias Arkenau, et al. Phase I clinical and pharmacologic study of the focal adhesion kinase (FAK) inhibitor GSK2256098 in pts with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3000).
- [9] Shubham Pant, Suzanne Fields Jones, Carla Kurkjian, et al. A first-in-human phase I study of the oral Notch inhibitor LY900009 in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3008).

Mélanome

Caroline Robert - Département Médecine
Institut Gustave Roussy - Villejuif

Introduction

2012 fut encore une année majeure dans notre domaine avec, en ce qui concerne les thérapies ciblées, l'actualisation des données de l'essai de phase 3, BRIM 3, évaluant le vemurafenib *versus* la dacarbazine ainsi que les nouveaux résultats obtenus avec le dabrafenib autre inhibiteur de BRAF développé par GSK.

Il y eut aussi de nouveaux résultats concernant le trametinib l'inhibiteur de MEK de GSK qui a été évalué en phase 3 *versus* la chimiothérapie, et enfin les résultats de la combinaison trametinib + dabrafenib chez des patients atteints de mélanomes métastatiques.

Puis, en immunothérapie, quelques données complémentaires sur l'ipilimumab mais surtout les résultats enthousiasmants des anticorps anti PD-1.

Thérapies ciblées

Tout d'abord, l'actualisation des résultats de l'essai BRIM 3 évaluant en phase 3 le vemurafenib *versus* la dacarbazine⁽¹⁾. 675 patients ont été randomisés dans l'un ou l'autre des deux bras. Nous savons aujourd'hui que 44% des patients dans le bras dacarbazine ont reçu par la suite, au moins un autre traitement anticancéreux *versus* 36% dans le bras vemurafenib. Il s'agissait de l'ipilimumab, avec donc un impact potentiel sur la survie globale dans 22% et 18% des cas respectivement. Le pourcen-

tage de patients traités par ipilimumab après cet essai est donc comparable dans les deux bras de traitement, et n'influence probablement pas les résultats en terme de survie globale. L'analyse des résultats à la date du 1^{er} février 2012 sans prendre en compte les patients ayant effectué un cross over du bras chimiothérapie vers le bras vemurafenib retrouve un Hazard Ratio (HR) beaucoup moins impressionnant que les résultats publiés initialement dans le *New England Journal of Medicine* avec un HR de 0,70, ce qui correspond à une diminution du risque de décès de 30% alors qu'il était estimé à environ 54% lors de la première analyse plus d'un an auparavant.

La survie médiane est de 13,6 mois sous vemurafenib *versus* 9,7 mois sous dacarbazine. Même si le différentiel du bénéfice est moins marqué, les résultats restent encore statistiquement significatifs. Lorsqu'on regarde le bénéfice du vemurafenib en fonction des sous-groupes de patients, on est surpris de voir que l'avantage n'est pas significatif pour les patients de stade IIIc, M1a et M1b et que le gain en survie semble s'effectuer essentiellement au profit des patients plus avancés dans leur maladie, de stade M1c. Cela pourrait suggérer que le médicament est plus efficace aux stades avancés de la maladie. Il est possible également que pour les maladies de stade moins élevé, reflétant souvent une forme de cancer moins agressif, évoluant plus lentement, la différence entre la chimiothérapie et le vemurafenib soit moins marquée, tout simplement parce que le cours normal de la maladie est plus indolent.

En terme de survie sans progression, il y a toujours un avantage très net en faveur du vemurafenib avec un HR de 0,38 et une survie sans progression de 1,6 mois en moyenne pour la chimiothérapie *versus* 6,9 mois pour le vemurafenib. Au total, et après un suivi moyen de 12,5 mois dans le bras vemurafenib et de 9,5 mois chez les patients sous dacarbazine, il existe toujours un avantage en faveur du vemurafenib avec 56% des patients encore vivants à 1 an dans le bras vemurafenib *versus* 45% dans le bras chimiothérapie.

Le taux de réponse est toujours également très en faveur du vemurafenib avec 57% de réponses objectives *versus* 10,4%.

Les effets secondaires les plus fréquents sous vemurafenib sont les arthralgies dans 56% des cas, les éruptions cutanées dans 41% des cas, la photosensibilité dans 41% des cas, les kératoacanthomes et les carcinomes épidermoïdes dans respectivement 19% et 11% des cas et des papillomes cutanés dans 28% des cas.

L'autre essai de phase 3 qui a été présenté est l'essai BREAK-3 (GSK) qui a comparé le dabrafenib, nouvel inhibiteur de BRAF développé par GSK, à la dacarbazine dans une randomisation 3/1 avec 187 patients dans le bras dabrafenib *versus* 63 patients dans le bras dacarbazine⁽²⁾. L'objectif principal était d'obtenir une augmentation de la survie sans progression. Cet objectif fut largement atteint avec une PFS médiane de 5,1 mois pour le dabrafenib *versus* 2,7 mois pour la dacarbazine et un HR de 0.3 ($p < 0,0001$).

Le bénéfice était retrouvé pour tous les sous-groupes de patients et était toujours significatif statistiquement sauf pour le groupe des 53 patients âgés de 65 ans et plus.

En ce qui concerne les réponses objectives, les résultats étaient très en faveur du dabrafenib avec 47% de réponses (confirmées par une revue radiologique indépendante) dont 3% de réponses complètes *versus* 5% et 2% respectivement sous dacarbazine. Les effets secondaires étaient fréquents mais rarement de grade 3 ou 4. Sept pour cent des patients ont présenté des carcinomes épidermoïdes ou des kératoacanthomes. Et il n'y eut que très peu de cas de phototoxicité rapportés, ce qui est un avantage par rapport au vemurafenib.

Un autre essai évaluant le dabrafenib a été présenté, il s'agit de l'essai BREAK MB, une phase 2 évaluant l'efficacité de ce même traitement chez les patients atteints de mélanomes avec métastases cérébrales porteurs de la mutation V600E ou V600K⁽³⁾. Deux cohortes de patients ont été étudiées, 89 patients dans la cohorte A qui n'avaient pas eu de traitement pour leurs métastases cérébrales au préalable et 43% de patients qui avaient déjà eu un traitement par radiothérapie ou chirurgie. Le dabrafenib était donné à la dose de 150 mg deux fois par jour. Les évaluations étaient faites par IRM selon les critères RECIST 1.1. Il fallait avoir des métastases cérébrales de plus de 0,5 cm mais inférieures à 4 cm.

L'un des critères d'inclusion était que les patients ne devaient pas avoir reçu plus de deux lignes de traitement systémique au préalable. Les patients symptomatiques sur le plan neurologique ou avec atteinte leptoméningée étaient exclus. Les effets secondaires sérieux survenant chez plus de 2% des patients étaient rares. Ils ont consisté en : fièvre chez 6% des patients, carcinomes épidermoïdes chez 5%, hémorragies intracrâniennes chez 5% des patients. Les résultats montrent un

bénéfice objectif en termes de réponse complète ou partielle chez 39% et 31% des patients dans les deux cohortes de patients non pré-traités ou pré-traités respectivement et même 3% de réponse complète chez les patients n'ayant pas eu de traitement antérieur. Si on inclut les stabilisations, 81% et 89% des patients avaient un bénéfice du traitement avec une durée médiane de réponse intracrânienne de 20 à 28 semaines !!

Nous avons également entendu les **résultats de l'étude METRIC** de phase 3 évaluant l'anti-MEK, tramétinib, *versus* la chimiothérapie par dacarbazine ou placlitaxel chez les patients atteints de mélanomes métastatiques mutés sur V600E ou K. Le tramétinib est un inhibiteur allostérique très sélectif des protéines MEK 1 et MEK 2, il a une demi-vie longue de 4,5 jours et un profil pharmacocinétique permettant d'obtenir un taux efficace sans grande variation de concentration. Dans cet essai 322 patients ont été randomisés, 214 dans le bras tramétinib et 108 patients dans le bras chimiothérapie. L'objectif principal était un gain significatif en survie sans progression. Un cross-over était permis pour les patients qui progressaient sous chimiothérapie. Les effets secondaires ont été beaucoup plus fréquents avec le tramétinib qu'avec la chimiothérapie mais les effets secondaires liés au traitement étaient à des taux comparables 9% *versus* 11%. Le traitement a dû être interrompu ou retardé chez 35% des patients sous tramétinib *versus* 22% sous chimiothérapie et la dose réduite chez 27% des patients *versus* 10%. Neuf pour cent des patients dans les deux bras ont dû arrêter définitivement le traitement en raison d'effets secondaires. Les effets secondaires sous tramétinib concernaient le plus souvent la peau avec des rashs dans 57% des cas et des éruptions acnéiformes dans 19% des cas, une diarrhée a été retrouvée chez 43% des patients et une hypertension artérielle chez 15%. Il y eut une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire

chez 7% des patients. Ces manifestations cardiaques étaient de grade modéré et réversibles. Un patient a présenté une chorioretinopathie de grade 3 sous tramétinib, également réversible. En ce qui concerne les effets secondaires de grade 3 ou 4, ils étaient plus fréquents chez les patients traités par tramétinib avec 12 % d'hypertension artérielle toujours bien contrôlée par le traitement médical, 7% d'éruptions cutanées et 4% d'asthénie. L'objectif principal a été atteint avec une augmentation très significative de la survie sans progression : 4,8 mois sous tramétinib *versus* 1,4 mois sous chimiothérapie avec un Hazard Ratio de 0.44 ($p < 0,0001$). Ce bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes de patients mais le résultat n'était pas significatif statistiquement chez les patients porteurs de la mutation V600K (12% des patients) et chez les patients âgés de plus de 65 ans (22% des patients). La survie globale était également positive malgré le cross-over qui a concerné 47% des patients sous chimiothérapie. Il y avait un bénéfice net en faveur du tramétinib avec un hazard ratio de 0.54. A 6 mois 81% des patients sous tramétinib sont encore vivants *versus* 67% sous chimiothérapie.

Enfin la combinaison du tramétinib et du dabrafenib, a été présentée, il s'agit d'un essai de phase 1 / 2 chez des patients n'ayant pas reçu de vemurafenib ou d'autre inhibiteur de BRAF auparavant. Nous nous intéresserons à la deuxième partie de l'étude qui a compris une escalade de doses puis une extension de cohorte chez 77 patients atteints de mélanome métastatique n'ayant pas reçu d'inhibiteur de BRAF au préalable. Des effets secondaires liés au traitement ont été observés fréquemment dans plus de 90% des cas. Il s'agissait d'une fièvre dans 58% des cas, d'éruptions cutanées (42%), frissons (37%), fatigue (38%), nausées (34%). Il y eut peu d'effets secondaires cutanés graves de grade 3 ou 4 : 2% de rashs et 3% de carcinomes épidermoïdes. Les taux de réponses pour les diffé-

rentes doses étudiées varient entre 44% et 67% de réponses partielles et si l'on regroupe tous les patients ayant reçu différentes doses, on obtient un taux de 57% de réponses partielles et 8% de réponses complètes avec une durée de réponse médiane de 11,3 mois. Chez les 24 patients évaluables à pleine dose, soit 150 mg de dabrafenib et 2 mg de trametinib, la survie sans progression médiane est 10,8 mois, ce qui correspond à un temps doublé par rapport à ce qu'on obtient avec l'un ou l'autre des inhibiteurs.

L'immunothérapie

En ce qui concerne l'ipilimumab, un poster montrait que, chez les patients encore vivants deux ans après le début du traitement par ipilimumab, il y avait un très faible taux d'effets secondaires survenant au delà de deux ans et seulement 2 parmi 68 patients ont développé une toxicité de grade 3 ou 4 plus de deux ans après la randomisation. Il s'agissait chez un patient d'un prurit et chez un autre patient d'un rash. Il n'y a pas eu d'effet secondaire digestif ou endocrinien au delà de cette période de deux ans.

Mais ce sont les anticorps anti PD-1 qui ont vraiment fait la une de cet ASCO 2012 en tant que nouveaux agents

prometteurs. Il faut rappeler que PD-1 est fréquemment exprimé par les lymphocytes infiltrant les tumeurs et que cela est associé à une fonction lymphocytaire diminuée. Dans le mélanome, l'expression de PD-1 est plus élevée sur les lymphocytes T CD4+ ou CD8+ chez les patients de stade 4 que chez les sujets sains, et l'expression de PD-1 sur les lymphocytes CD8+ infiltrant les tumeurs augmente avec la progression de la maladie. Il semblerait de plus que l'expression du ligant PD-L1 sur les cellules tumorales soit corrélée à la réponse thérapeutique. Nous avons tout d'abord entendu les résultats de l'anticorps anti-PD-1 développé par BMS (BMS-936558) qui est une IgG4 humaine dénuée de fonction liée à son fragment Fc de type ADCC. L'activité clinique de cet anticorps chez des patients atteints de mélanome a été présentée dans le cadre d'un essai de phase 1 explorant plusieurs doses. Les injections étaient effectuées toutes les deux semaines et 104 patients atteints de mélanomes étaient évaluables pour la toxicité tandis que 94 d'entre eux étaient évaluables pour l'effet thérapeutique. Les effets secondaires étaient assez rares avec seulement 20% d'effets secondaires de grade 3 ou 4. Et les résultats d'efficacité sont extrêmement encourageant avec des taux de réponse objective autour de 28% et 6% de patients stabilisés. Par ailleurs l'anticorps anti PD-1 développé par MERK : MK-3475 a égale-

ment été évalué en phase 1 chez des patients atteints de tumeurs solides et de mélanomes. Il s'agit d'un anticorps humanisé de type IgG4 également dénué d'activité cytotoxique de type ADCC. Cet anticorps a été testé à plusieurs doses entre 1 et 10 mg et une extension de cohorte à la dose de 10 mg chez des patients atteints de mélanomes. L'évaluation tumorale montre des taux de réponse extrêmement encourageants avec des pourcentages de réponse clinique qui sont encore difficile à évaluer sur ces résultats préliminaires mais qui semblent proches de 40%. La toxicité est faible avec très peu d'effets indésirables de grade 3 ou 4.

Au total, on retiendra que les progrès continuent dans le traitement du mélanome métastatiques, dans les deux stratégies : thérapie ciblée et immunothérapie.

Le tramétinib ciblant MEK est aussi un traitement efficace sur la survie sans progression, et la survie globale.

La combinaison anti BRAF + anti-MEK donne des signaux d'efficacité encore plus encourageants que chacune de ces deux thérapies séparément.

L'immunothérapie par anti-PD1, dont le champ d'action dépasse d'ailleurs le mélanome donne des résultats extrêmement prometteurs et fut la vedette de cet ASCO 2012. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. P. Chapman, A. Hauschild, C. Robert, J. Larkin, J.B. Haanen, A. Ribas, D. Hogg, O. Hamid, P. Ascierto, A. Testori, P. Lorigan, R. Dummer, J.A. Sosman, C. Garbe, M. Maio, K. Nolop, B. Nelson, A.K. Joe, K.T. Flaherty, G.A. McArthur. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma
2. A. Hauschild, J.-J. Grob, L.V. Demidov, T. Jouary, R. Gutzmer, M. Millward, G.P. Rutkowski, C.U. Blank, B. Mirakhur, M. Guckert, S. Swann, P. Haney A-M. Martin, D. Ouellet, K. Grotzinger, V. Goodman, P.B. Chapman. A Phase III randomized, open-label study comparing dabrafenib to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutated metastatic (Stage III/IV) melanoma
3. John M. Kirkwood, Georgina Long, Uwe Trefzer, Michael Davies, Paolo Ascierto, P. Paul Chapman, Igor Puzanov, Axel Hauschild, Caroline Robert, Richard Kefford, Vicki Goodman, Julie Switzky, Suzanne Swann, Anne-Marie Martin, Mary Guckert, Michael Streit, Dirk Schadendorf. BREAK-MB: A Phase II study of dabrafenib (GSK2118436) in treatment-naïve and previously treated patients with BRAFV600E/K mutation-positive melanoma with brain metastases
4. C. Robert, K.T. Flaherty, P. Hersey, P.D. Nathan, C.C. Garbe, S.M.M. Milhem, L.V. Demidov, J.C. Hassel, P. Rutkowski, P. Mohr, R. Dummer, U. Trefzer, J.M.G. Larkin, J. Utikal, M. Casey, L.J. Sherman, W.A. Crist, F.S. Wu, K. Patel, and D. Schadendorf. METRIC Phase 3 Study: Efficacy of Trametinib, a potent and selective MEK inhibitor, in progression-free survival and overall survival, compared with chemotherapy in patients with BRAFV600E/K mutant advanced or metastatic melanoma
5. J. S. Weber, K. T. Flaherty, J. R. Infante, G. S. Falchook, R. Kefford, A. Daud, O. Hamid, R. Gonzalez, R. R. Kudchadkar, D. P. Lawrence, H. A. Burris III, G. V. Long, A. P. Algazi, K. Lewis, K. B. Kim, I. Puzanov, P. Sun, S. M. Little, K. Patel, J. A. Sosman Updated safety and efficacy results from a Phase I/II study of the oral BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) combined with the oral MEK 1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with BRAF-naïve metastatic melanoma
6. Luc Thomas, Jedd Wolchok, Claus Garbe, Celeste Lebbe, Igor Bondarenko, Kristen Rodrigues, Cyril Konto, Kevin Chin, Stephen Francis, Caroline Robert Safety of Ipilimumab in Patients with Untreated, Advanced Melanoma Alive Beyond 2 Years: Results from a Phase 3 Study
7. F.S. Hodi, M. Sznol, D.F. McDermott, R.D. Carvajal, D.P. Lawrence, S.L. Topalian, J.M. Wigginton, D. McDonald, G. Kollia, A. Gupta, J. Sosman Clinical Activity and Safety of Anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in Patients with Advanced Melanoma
8. Patnaik, S.P. Kang2 A.W. Tolcher1 O. Hamid, D. Rasco, A. Ribas, K. Papadopoulos, C. Robert, M. Beeram, R. Drenkler, C. Chen, L. Smith, C. Perez, K. Gergich, M. Lehnert Phase 1 Study of MK-3475 (Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients With Advanced Solid Tumors.