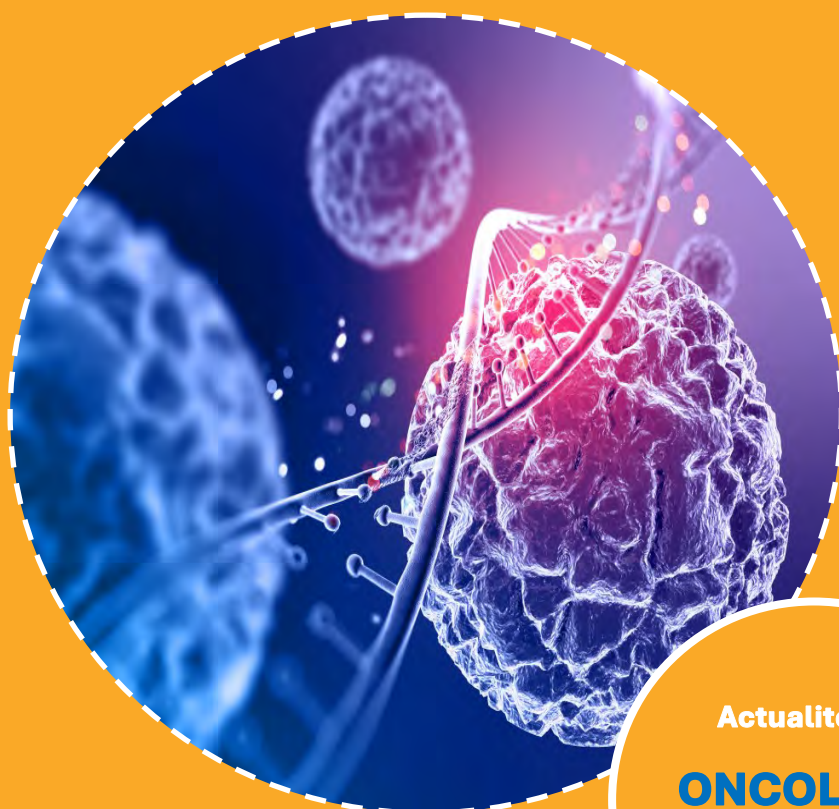


COLLECTION :

# LES POINTS FORTS EN ONCOLOGIE



Actualités en  
**ONCOLOGIE**

Edition 2023

Revue coordonnée par le Docteur Marine GROSS-GOUPIL

CHU DE BORDEAUX



## Les missions de la SFC

Comprendre et expliquer le cancer... pour mieux soigner et guérir

- **Former** les médecins, les scientifiques et les internes en oncologie
- **Inform**er des découvertes en recherche et en clinique par son journal le Bulletin du Cancer
- **Assurer son rôle d'expert** auprès de l'HAS, de l'INCa et autres Institutions
- **Soutenir** des congrès nationaux ou internationaux sur le cancer regroupant chercheurs et médecins et **récompenser** les jeunes docteurs pour leurs travaux de recherche et de thèse

**Nous avons besoin de vous... Ensemble soutenons la lutte contre le cancer !**

La Société Française du Cancer, association Reconnue d'Utilité Publique, ne perçoit aucune subvention et peut mener à bien ses missions essentiellement par vos dons, vos legs et vos assurances-vies.



[www.sfc.asso.fr](http://www.sfc.asso.fr)



[@SFCancer75](https://twitter.com/SFCancer75)



Société Française du Cancer



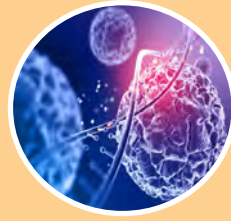
06 17 44 70 76



[info@sfc.asso.fr](mailto:info@sfc.asso.fr)

# POINTS FORTS EN ONCOLOGIE

## Editorial



Depuis la précédente édition de ce livret, la révolution thérapeutique entamée dans le traitement des cancers s'est confirmée. Ainsi, l'immunothérapie fait partie intégrante désormais des algorithmes thérapeutiques de la très grande majorité des tumeurs solides. Représentée essentiellement par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, anti-CTLA 4 ou anti-PD1/PD-L1, d'autres agents sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques, tels que les anti-LAG3 et anti-TIGIT, ou anticorps bispécifiques.

Dans le même temps, les indications ont évolué avec une anticipation du recours à l'immunothérapie, que ce soit en 1<sup>ère</sup> ligne pour le cancer du rein, ou en situation néoadjuvante pour le cancer du poumon. Le bénéfice de l'immunothérapie en situation adjuvante après chirurgie de la tumeur primitive s'est également confirmé pour le mélanome, le cancer du poumon, mais aussi les cancers ORL et le cancer du rein entre autres.

L'expérience grandissante permet de réduire l'impact de la toxicité potentielle de ces molécules, confirmant l'importance d'une information du patient, du référent et des équipes soignantes, d'une détection systématique, et d'une prise en charge précoce.

Par ailleurs, les administrations répétées et prolongées, jusque 2 ans dans la grande majorité des cas, invitent à réfléchir à une optimisation du parcours patient, comme des schémas alternatifs d'administration ou la place de l'HAD (hospitalisation à domicile) par exemple.

Nous avons le plaisir dans le cadre de ce livret de faire le point sur les progrès thérapeutiques des 3 dernières années dans le domaine du cancer du poumon, des cancers ORL, des cancers de la peau, des cancers urologiques, et des cancers du sein, et espérons que vous serez convaincus des progrès atteints dans la prise en charge des cancers.

Dr Marine Gross-Goupil  
Service d'Oncologie Médicale,  
CHU de Bordeaux.





RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



**FAITES  
LES BONS CHOIX  
DÈS MAINTENANT** **VOUS VOUS  
REMERCIEREZ  
PLUS TARD**

Tabac – Alcool – Alimentation – Activité physique.  
En changeant nos comportements, on pourrait éviter près de la moitié des cancers.

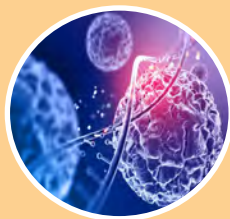
**POUR ÉVITER LES CANCERS DE DEMAIN,  
C'EST AUJOURD'HUI QU'IL FAUT AGIR.**

Plus d'informations sur [e-cancer.fr](https://e-cancer.fr)



# POINTS FORTS EN ONCOLOGIE

## SOMMAIRE



1. ACTUALITÉS EN ONCO -UROLOGIE p 7
  
2. ACTUALITÉS EN ONCO -ORL p 12
  
3. PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES  
METASTATIQUE SANS ADDICTION ONCOGENIQUE p 17
  
4. PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES  
LOCALISÉS ET LOCALEMENT AVANCÉS p 22
  
5. ACTUALITÉS EN SÉNOLOGIE p 27

## DÉPISTAGE DES CANCERS : POUR QUI ET QUAND ?

### CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Pour les femmes :

- tous les 3 ans, de 25 à 30 ans
- tous les 5 ans, de 30 à 65 ans



### CANCER DU SEIN

Pour les femmes :

tous les 2 ans, de 50 à 74 ans



### CANCER COLORECTAL

Pour les femmes et les hommes :

tous les 2 ans, de 50 à 74 ans



En cas d'antécédents personnels ou familiaux,  
parlez-en avec votre médecin.

Plus d'informations sur [e-cancer.fr](https://e-cancer.fr)

Dr M. Gross-Goupil <sup>1</sup>

## INTRODUCTION

La prise en charge des patients atteints de cancers, notamment urologiques a bénéficié de nombreuses avancées, malgré la période post-épidémique complexe de l'année 2020.

En dépit des confinements successifs, la recherche clinique ne s'est jamais arrêtée. Ainsi, au cours des dernières années de réels changements thérapeutiques, impliquant les inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité principalement, sont venus impacter les standards de prise en charge notamment des carcinomes rénaux et urothéliaux.

## PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU REIN

### *Carcinome rénal à cellules claires*

#### Situation adjuvante

Le développement de l'immunothérapie en situation adjuvante chez des patients présentant un cancer à risque de rechute, intermédiaire, ou élevé, a fait partie des récentes révolutions. Jusqu'alors, 5 essais avaient évalué la place des agents phares de l'époque, les antiangiogéniques : sunitinib (1 ;2), pazopanib (3), axitinib (4) sorafénib / sunintib (5). Quatre de ces essais se sont avérés négatifs : ASSURE, PROTECT, ATLAS, SORCE. L'essai S-TRAC a quant à lui permis de rapporter un bénéfice en survie sans rechute prolongée chez les patients recevant 1 an de sunitinib, comparé à placebo, au prix d'une toxicité lourde, et sans bénéfice en survie globale rapporté. (2)

Il était donc logique d'évaluer la place des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans cette situation post opératoire dans un but de prévention. Le mécanisme d'action, et l'expérience positive du mélanome en plus de l'efficacité rapportée en situation métastatique avec un profil de toxicité dans l'ensemble favorable permettait d'être optimiste.

Les premiers résultats présentés et publiés ont été ceux de l'essai Keynote-564, évaluant la place du pembrolizumab, anticorps anti-PD1, administré par perfusions toutes les 3 semaines, en ambulatoire, durant 1 an, versus placebo après néphrectomie. (6-7)

Plus récemment, une actualisation a eu lieu lors du congrès international du GU-ASCO 2022. (8) Ainsi les 994 patients opérés pour carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) ont été randomisés (1 :1) entre les 2 bras. Ils représentaient 3 groupes

de risque de rechute : pour la grande majorité (86% des patients) un risque intermédiaire-haut (défini par pT2 grade 4 ou sarcomatoïde, pT3 tous grades) risque élevé (8.1%) (pT4 tous grades, pN+ tous grades) ou M1NED, métastatiques sans signe de maladie, après résection chirurgicale de la localisation secondaire dans l'année suivant la néphrectomie (5,8% des patients). Après un suivi médian de 24,1 mois, l'étude est positive sur son objectif primaire. L'administration de pembrolizumab durant 1 an permet un allongement significatif de la survie sans maladie avec une réduction de risque de 32% (HR =0.68 (95% CI, 0.53–0.87, P = 0,0010). Avec un recul supplémentaire de 6 mois, le bénéfice se confirme avec un HR= 0,63 (IC 95% : 0,50-0,80)), p < 0,001.

Ainsi à 24 mois 78,3 % des patients ayant reçu 1 an d'immunothérapie par pembrolizumab, ne présentent pas de rechutes de la maladie, comparés à 67,3% pour ceux ayant reçu le placebo.

L'analyse en sous-groupes rapportait un bénéfice quel que soit l'état général, la région, le statut d'expression tumorale PD-L1. Le bénéfice était majeur pour le petit groupe des patients M1NED (n=58 ; HR = 0,29(0,12-0,69)), de même que pour les patients présentant un contingent sarcomatoïde sur la pièce de néphrectomie. Le recul est insuffisant à ce jour pour les données de survie globale qui restent immatures, avec une tendance favorable et un HR = 0,52 (IC 95% : 0,31-0,86, p = 0,0048) à 30 mois. (8) Le profil de tolérance s'est avéré identique à celui rapporté en situation métastatique avec des effets secondaires de fréquence et intensité acceptables.

Les événements liés aux traitements sont survenus pour 79,1% des patients du bras pembrolizumab versus 53,4% pour le bras placebo, avec 18,9 % de grade 3-5 et 1,2% respectivement. Le traitement a dû être interrompu pour 17,6% des patients du bras pembrolizumab versus 0,6 % pour le bras placebo.

Les effets secondaires de grade 3-4 rapportés ont été de type fatigue (1,0% vs 0), diarrhées (1,6% vs 0,2), prurit (0,2 vs 0), arthralgies (0,4 vs 0,4%), rash (0,8 vs 0,4%) notamment. Les toxicités endocriniennes sont à considérer particulièrement du fait de leur caractère potentiellement irréversible, avec hyperthyroïdie 11,9% tous grades vs 0,2%, hypothyroïdie 21,3% vs 3,6% respectivement sous pembrolizumab et placebo.

Aucun décès toxique n'a été à déplorer, avec cependant parfois nécessité d'opothérapie substitutive à vie.

<sup>1</sup> Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.



Ainsi, pour la première fois dans l'histoire du traitement adjuvant du cancer du rein l'exposition au pembrolizumab 1 an, permet de réduire le risque de rechute de la maladie, tout en assurant un profil de tolérance satisfaisant. Il reste que faute de recul suffisant, il n'est pas possible de statuer sur un bénéfice en survie globale, qui signerait le rôle curatif du traitement. La question du coût en termes de toxicité mais également financier se pose également. Le pembrolizumab a été approuvé par la FDA et l'EMA. Il n'est pas à ce jour remboursé en France.

Les recommandations Européennes l'ont intégré en tant qu'option à discuter avec le patient avec explication d'absence de donnée de survie globale et du profil de toxicité. Pour la question des patients M1NED, si le bénéfice est évident sur le plan pratique, il est important de souligner que les dossiers de ces patients sont rares, puisque jusqu'alors les patients métastatiques dans un délai bref se voient en standard proposer un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par combinaison soit de double immunothérapie (nivolumab-ipilimumab) soit d'un inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK) anti-angiogénique. (9)

D'autres essais ont secondairement fait l'objet de présentations dans le cadre du congrès Européen de l'ESMO en septembre 2022.

Les résultats de 2 essais, IMmotion 010, évaluant l'atezolizumab durant 1 an versus observation (10), et Checkmate-914, cohorte A, nivolumab + ipilimumab versus placebo + placebo pour une durée de 6 mois (11) ont complexifié la question de la place de l'immunothérapie adjuvante post néphrectomie par l'absence de bénéfice rapporté sur la survie sans rechute.

L'essai IMmotion-010 a concerné 778 patients, opérés de ccRCC (pT2 Grade 4, pT3a Grade 3-4, T3b/c ou T4 ou N+ tout grade) ainsi que de patients opérés de métastase et sans maladie visible (M1 NED), randomisés pour recevoir 16 perfusions toutes les 3 semaines d'atezolizumab ou placebo. Le suivi médian était de 38,6 mois. La survie sans rechute a été identique entre les 2 bras de traitement de 57,9 mois pour le bras atezolizumab et de 49,5 mois pour le bras placebo, HR= 0,93 (0,75-1,15) ; P=0,4950.

Au cours de ce même congrès, les résultats de l'essai Checkmate-914 qui a porté sur 816 patients, ccRCC, pT2a, G3-G4, pT2b-pT4 tout Grade, N0 M0 ou N1 M0, randomisés entre combinaison de nivolumab 240 mg IV toutes les 2 semaines, 6 mois soit 12 injections, associé à l'ipilimumab 1 mg/kg IV toutes les 6 semaines, 4 fois, versus placebo-placebo ont été présentées. (11)

Avec un suivi médian de 37 mois, aucune différence en survie sans rechute n'a été observée entre les 2 bras de traitement, HR (95%IC) =0,92 (0,71-1,19) ; p=0,5347. Les données de SG ne sont pas matures. Malgré un schéma adapté des perfusions d'ipilimumab et une durée courte de traitement, la toxicité rapportée de la combinaison a été importante ne permettant au final qu'à 57% des patients de recevoir l'ensemble des injections prévues. De plus, 33% des patients ont dû interrompre le protocole du fait de toxicité reliée, avec 28% d'évènements de grade  $\geq$  3 dont diarrhées, élévation transaminases, hypophysites, et 4 décès toxiques.

En l'absence d'accès au pembrolizumab, les patients opérés peuvent à l'heure actuelle se voir proposer la participation à l'essai RAMPART, durvalumab versus durvalumab + tremelimumab durant 1 an versus observation. (12)

## En situation métastatique

En 1<sup>ère</sup> Ligne

Rappelons que l'arrivée des agents inhibiteurs de point de contrôle de l'immunité (ICP) est venue révolutionner les standards de prise en charge dès 2019, avec des recommandations Européennes intégrant selon le groupe pronostic de la classification clinico-biologique IMDC (Performance status, hémoglobine, plaquettes, polynucléaires, calcémie, délai entre diagnostic et début de traitement), deux types de combinaison ICP-ICP avec nivolumab-ipilimumab, ou ICP-antiangiogénique. (14)

La 1<sup>ère</sup> combinaison antiangiogénique et ICP associait axitinib-pembrolizumab, dans le cadre de l'essai Keynote-426. (15) La supériorité de la combinaison comparée au sunitinib a été observée tant sur le taux de réponse, 59% (dont 6% de réponses complètes) versus 36% pour le sunitinib, que la survie sans progression, 15,1 mois versus 11,1 (HR =0,69, 0,57-0,84, p=0,0001). Dans un second temps, avec un recul plus important de 30 mois, la combinaison a démontré un bénéfice en survie globale avec une médiane non atteinte dans le bras combinaison versus 35,7 mois avec le sunitinib [95% CI 33,3-NA], HR=0,68 [95% CI ; 0,55-0,85], p=0,0003. (16)

Le paysage thérapeutique s'est récemment étoffé avec l'arrivée de 2 combinaisons nouvelles ICP-antiangiogénique, cabozantinib-nivolumab et lenvatinib-pembrolizumab. (17-19)

Ces combinaisons ont été comparées au traitement de référence de l'époque, le sunitinib, chez les patients présentant un ccRCC avancés ou métastatiques, de tout groupe pronostic IMDC. Le tableau 1 rapporte les éléments de données d'efficacité de chacune des combinaisons.

Ainsi, l'essai Checkmate-9ER a démontré la supériorité de la combinaison nivolumab-cabozantinib, avec un allongement significatif de la SSP médiane de 17 mois versus 8,3 avec le sunitinib, HR= HR 0,52 (0,43 – 0,64), p < 0,0001, supériorité également en survie globale, non atteinte avec la combinaison versus 29,5 mois pour le sunitinib, HR 0,66 (0,50 – 0,87), p = 0,0034. En termes de réponses, le taux de réponses complètes a intéressé 9,3% des patients, versus 4,3 avec le sunitinib.

Dans l'essai CLEAR, 3 bras de randomisation étaient planifiés, permettant de comparer le bras lenvatinib-pembrolizumab avec le sunitinib ainsi que le bras lenvatinib-everolimus avec le sunitinib également. (19) Ainsi la combinaison lenvatinib-pembrolizumab permet un allongement significatif de la survie sans progression qui atteint 23,9 mois de médiane, versus 9,2 mois pour le sunitinib, HR 0,39 (0,32-0,49), p < 0,001.

De plus la combinaison permet une réduction significative du risque de décès de 34%, (0,49-0,88), p = 0,005. Enfin, la combinaison a permis d'obtenir une réponse complète chez 16% des patients versus 4% sous sunitinib.

Sur le plan tolérance, le profil de chacune des combinaisons est proche, associant les effets secondaires de chacune des molécules en monothérapie, avec des points de vigilance particuliers sur l'hypertension artérielle, les diarrhées, et les perturbations du bilan hépatique. Les 2 nouvelles combinaisons ont été intégrées dans les recommandations, et sont remboursées. (9)



La question d'une escalade thérapeutique par triplet, ipilimumab-nivolumab-cabozantinib a été évaluée dans le cadre de l'essai COSMIC-313, phase III comparé à la combinaison ipilimumab-nivolumab-placebo pour les patients atteints de ccRCC de groupe pronostic intermédiaire ou défavorable. (20) L'étude est positive sur son critère principal la survie sans progression, avec une SSP médiane non atteinte versus 11,3 mois, HR=0,73[0,57-0,94] p < 0,013. Néanmoins, le bénéfice reste modeste, aux dépens d'une toxicité notable, puisque seuls 58% des patients ont pu recevoir la réduction de posologie du cabozantinib, introduit initialement à 40 mg/ jour. Les données de survie globale seront importantes à suivre pour déterminer la place potentielle de ce triplet.

Parmi les questions ouvertes actuelles se posent notamment :

- les critères de choix entre les combinaisons antiangiogénique-ICP / ICP-ICP mais également des combinaisons anti angiogéniques-ICP entre elles, sans réelles données prospectives évidentes en dehors des contre-indications éventuelles,
- la place de la poursuite de l'immunothérapie malgré la progression sous un premier ICP, évaluée dans 2 essais de phase III (CONTACT (NCT04338269), TINIVO (NCT04987203)),
- la possibilité de désescalade, avec 2 essais MOIO (NCT05078047), évaluant un schéma allégé d'ICP après réponse, SPICI (NCT05078047), évaluant la possibilité de faire une pause après 1 an de traitement chez des patients de bon pronostic ou intermédiaire avec 1 facteur.

La question de la place de la néphrectomie à l'ère des immunothérapies fait de nouveau l'objet d'études. Les critères restant pour l'instant les mêmes que ceux établis à l'ère des antiangiogéniques. Ainsi la néphrectomie première est proposée pour des patients en excellent état général, avec une présentation métastatique ne nécessitant pas l'introduction immédiate à un traitement médical, de pronostic intermédiaire,

ou symptomatique sur le plan tumoral avec douleurs ou hématurie, ou encore un faible volume de la maladie métastatique rapporté à un haut volume de la tumeur primitive. De plus en plus de publications rapportent la faisabilité d'une néphrectomie secondaire après exposition aux combinaisons, donc à l'immunothérapie. Il reste à apporter des preuves de bénéfice de ce geste, et déterminer le délai raisonnable, à ce jour très hétérogène et équipe-dépendante.

L'entité des cancers du rein non à cellules claires reste quant à elle, à la traîne en termes de progrès thérapeutiques. La classification OMS a été récemment actualisée. (21) Pour le carcinome papillaire, le cabozantinib s'est imposé dans le cadre dans le cadre d'un essai de phase II comparé au sunitinib, et est ainsi devenu le traitement de 1ère ligne de référence. (22, 9) La situation devrait s'améliorer avec des pistes d'efficacité de l'immunothérapie dans les carcinomes papillaires, seconde entité en fréquence après les cellules claires. Les résultats des associations lenvatinib-pembrolizumab, ainsi que cabozantinib-nivolumab semblent suggérer le bénéfice de l'ajout des ICP aux antiangiogéniques. L'étude SUNNIFORECAST apportera des éléments de réponse, randomisant les patients entre sunitinib et nivolumab-ipilimumab. (NCT03075423) La participation à l'essai national PAXIPEM (NCT05096390), du GETUG, randomisant les patients atteints de carcinomes papillaires de type 2 entre axitinib et axitinib-pembrolizumab est essentielle pour apporter les éléments de réponse sur la place des ICP dans cette entité. La relecture anatomopathologique centralisée apparaît dans toutes ces études cruciales.

Sur le plan pratique, à l'échelle nationale, la discussion des cas cliniques et enregistrement dans le cadre du **réseau CARARE**, depuis Février 2023, à raison de 2 réunions collégiales multidisciplinaires par mois devrait permettre une homogénéisation de la prise en charge et permettre *in fine* l'établissement de référentiels d'experts.

**Tableau 1 – Recommandations de Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et 2<sup>nde</sup> ligne du carcinome rénal à cellules claires métastatique ou avancé**

Classification IMDC	1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>nde</sup> Ligne
Bon Standard	Axitinib + Pembrolizumab Cabozantinib + Nivolumab Lenvatinib + Pembrolizumab	TKI anti-VEGF-R Non reçu en 1 <sup>ère</sup> ligne
Option	Sunitinib, Pazopanib (option si CI aux ICP)	
Intermédiaire Standard	Ipilimumab + Nivolumab Axitinib + Pembrolizumab Cabozantinib + Nivolumab Lenvatinib + Pembrolizumab	TKI anti-VEGF-R Non reçu en 1 <sup>ère</sup> ligne
Option	Sunitinib, Pazopanib (option si CI aux ICP)	
Mauvais Standard	Ipilimumab + Nivolumab Axitinib + Pembrolizumab Cabozantinib + Nivolumab Lenvatinib + Pembrolizumab	TKI anti-VEGF-R
Option	Sunitinib, Pazopanib (option si CI aux ICP)	

## Carcinome Urothélial (vessie et voies excrétrices)

### Situation adjuvante

Les recommandations actuelles pour les tumeurs localisées infiltrant le muscle reposent sur l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine. (23) Malheureusement, en pratique, un tiers environ des patients sont jugés « unfit » c'est-à-dire non éligibles au cisplatine du fait d'une altération de fonction rénale, ou cardiaque, ou d'hypoacousie sévère. La place de la chimiothérapie adjuvante, quant à elle fait davantage l'objet de discussion au cas par cas devant l'absence de démonstration nette de bénéfice en survie globale, et reposant de nouveau sur une combinaison à base de cisplatine. La place des ICP en situation adjuvante a fait l'objet de 2 grands essais, l'étude IMVigor010 et Ckeckmate-274. La de l'essai première étude a évalué l'atezolizumab versus observation chez les patients présentant un risque de rechute de leur maladie. Ils pouvaient avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante, mais avec persistance de la maladie (ypT2-pT4, ypN+), ou être naïfs de traitement systémique. Cet essai s'est révélé négatif. (24) L'essai Checkmate-274 a quant à lui évalué le nivolumab administré durant 1 an versus placebo dans la même population. L'essai est positif sur son premier objectif, la survie sans maladie a 12 mois, significativement allongé 62,8% versus 46,6% (HR = 0,70). (25) Ce bénéfice est plus marqué chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1  $\geq 1\%$  (HR = 0,55 ; 67,2 % vs 45,9 %). De plus, le bénéfice s'observe également sur les critères secondaires dont la survie sans métastases en intention de traiter (ITT) (HR = 0,74 ; 0,58-0,93). La tolérance a été celle décrite jusqu'alors avec le nivolumab (17 % d'EI reliés au traitement de grade  $\geq 3$ ). Sur la base de ces données l'usage du nivolumab en situation adjuvante a été approuvé par l'EMA, avec néanmoins une limitation aux patients dont la tumeur exprime plus fortement PD-L1 > 1%.

Les résultats contradictoires de ces 2 grands essais proches en termes de design et de sélection de patients font se poser diverses questions, différence entre les molécules, mais également celles de la sélection de la population. En parallèle de l'essai thérapeutique IMVigor-010, des analyses ancillaires ont eu lieu, rétrospectives, suggérant que la présence d'ADN tumoral circulant pouvait être un témoin pronostic du risque de rechute plus fin et potentiellement prédictif permettant de sélectionner les patients les plus à même de bénéficier de l'atézolizumab en adjuvant. (26) Cette hypothèse sera évaluée de manière prospective dans le cadre de l'essai IMVigor-011 incluant des patients atteints d'une TVIM à haut risque de rechute après chirurgie, et suivi sur la détection d'ADN tumoral circulant, avec randomisation en cas de positivité entre atézolizumab et placebo. (27)

De nombreux essais sont en cours s'intéressant davantage à la phase périopératoire, combinant une exposition aux ICP en situation néoadjuvante, puis au décours de la chirurgie en situation adjuvante, notamment avec le pembrolizumab (28) mais également le nivolumab, le plus souvent en combinaison avec d'autres agents (29).

### En situation métastatique

La place de la chimiothérapie par combinaison à base de sels de platine (cisplatine ; carboplatine) n'a pas été remise en question malgré les offensives des ICP soit en combinaison avec la chimiothérapie soit en monothérapie. Ainsi donc le choix de

1<sup>ère</sup> intention repose le plus souvent sur une chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine si le patient est « fit », éligible à recevoir du cisplatine, par défaut par gemcitabine-carboplatine si il ne l'est pas, du fait d'insuffisance cardiaque ou rénale notamment. En contrepartie, chez les patients en progression après chimiothérapie par platine, le pembrolizumab est devenu le traitement de référence de 2<sup>nde</sup> ligne.

Comparé à une chimiothérapie par paclitaxel ou docetaxel ou vinflunine, l'anti-PD1 a démontré sa supériorité en termes de survie globale, avec une médiane de 10,3 mois vs 7,4 mois respectivement, HR=0,73 [IC 95% : 0,59-0,91]; p = 0,002, ainsi qu'en taux de réponse respectivement de 21% et 11%, p=0,001, malgré l'absence de bénéfice en survie sans progression. (30)

Désormais, l'avelumab, anti-PDL1, est devenu un standard en traitement d'entretien chez les patients répondeurs ou stabilisés par la chimiothérapie par platine. (23) Dans le cadre de l'essai Javelin Bladder 100, 700 patients ont été inclus et randomisés entre standard de traitement, le plus souvent surveillance, et avelumab au décours d'une chimiothérapie par platine –gemcitabine, au minimum 4 cycles. (31) L'exposition précoce à l'avelumab, 10 mg/ Kg / 2sem IV, jusqu'à progression ou toxicité, a permis une réduction du risque de mortalité de 31% comparé à la surveillance (SG médiane de 21,4 mois (18,9 to 26,1) et 14,3 mois (95% CI, 12,9 to 17,9) (HR=0,69 ; 95% CI, 0,56 to 0,86; P = 0,001). La survie sans progression a été significativement allongée également de 2,0 (1,9-2,7) mois à 3,7 (3,5- 5,5) mois avec l'adjonction de l'avelumab, HR=0,62 (95% CI, 0,52–0,75). La tolérance a été celle connue de l'avelumab, et donc des ICP avec une incidence plus importante de réactions liées aux perfusions imposant la réalisation d'une prémédication systématique.

La situation a également évolué chez les patients en progression après exposition à une chimiothérapie par platine et à un ICP, soit l'avelumab en entretien soit le pembrolizumab, avec l'accès à 2 types de molécules de mécanismes d'action innovant dans la pathologie. Ainsi, l'erdafitinib, inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur au Fibroblast Growth Factor, est une nouvelle option pour 15 à 20 % des patient présentant cette anomalie. (32) Il s'agit de la première thérapie orale pour le carcinome urothélial qui s'accompagne malheureusement d'effets secondaires à type de diarrhées, onychodystrophies parfois sévères, mucite, et atteinte oculaire justifiant d'un suivi rapproché. Ces effets secondaires sont dose-dépendants et réversible à la pause. Le second agent est l'enfortumab vedotin, anticorps drogue-conjuguée, qui permet la délivrance d'un agent cytotoxique, la monométhylauristatine E, en ciblant la nectin présente au sein des carcinomes urothéliaux. L'administration par perfusions hebdomadaires (3 semaines / 4) a permis une amélioration signification de la survie sans progression et de la survie globale, comparé à un cytotoxique de référence, paclitaxel ou docetaxel ou vinflunine. (33) Sur le plan de la tolérance, l'enfortumab peut être à l'origine de toxicité cutanée parfois sévère, précoce au cours du 1<sup>er</sup> cycle le plus souvent, qui justifie d'une surveillance étroite. Une neuropathie cumulative périphérique, ainsi que des hyperglycémies, voire décompensation de diabète peuvent être également observés. A ce jour, les 2 agents ne sont disponibles que dans le cadre d'essais précoces.

## CONCLUSION

Au cours des dernières années, l'immunothérapie est devenue incontournable dans le paysage thérapeutique de l'uro-oncologie, aussi bien du cancer du rein à cellules claires, devenant un standard en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique soit en combinaison avec les antiangiogéniques, soit avec un autre ICP, mais également des carcinomes urothéliaux de la vessie ou des voies excrétrices, soit en 2<sup>nde</sup> ligne avec le pembrolizumab après échec de la chimiothérapie par platine, soit en entretien après réponse ou stabilisation avec l'avelumab. De plus, les résultats encourageants en situation adjuvante, du pembrolizumab pour le cancer du rein, du nivolumab pour le cancer de vessie, malgré l'absence de données en survie globale, font entrevoir de nouvelles indications.

En contrepartie, le cancer de la prostate reste toujours en retrait, les essais de combinaison des ICP avec chimiothérapie ou avec hormonothérapie de nouvelle génération n'ayant pas encore donné de résultats positifs. (34)

## RÉFÉRENCES

1. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1249-52.
2. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 2246-54.
3. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3916-23.
4. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : 2371-8.
5. Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 : 4064-75.
6. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : LBA5.
7. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 385 : 683-94.
8. Choueiri TK, Tomczak T, Park SH, et al. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564. GUASCO 2022, Abstr 290.
9. Bigot P, Barthelemy P, Boissier R, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: management of kidney cancer. *Prog Urol*. 2022;32(15):1195-1274.
10. Bex A, Uzzo R, Karam JA, et al. IMmotion010: efficacy and safety from the phase III study of atezolizumab vs placebo as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection. *Ann Oncol* 2022. LBA66
11. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localized renal cell carcinoma at high risk of relapse after nephrectomy: results from the randomized, phase 3 CheckMate 914 trial. *Ann Oncol* 2022. Abstr LBA4.
12. Renal Adjuvant Multiple Arm Randomised Trial - Full Text View - ClinicalTrials.gov
13. Nivolumab in Treating Patients With Localized Kidney Cancer Undergoing Nephrectomy - Full Text View - ClinicalTrials.gov
14. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056. PMID: 30788497.
15. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
16. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):e553.
17. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 308.
18. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol* 2021 ; 39 : 269.
19. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 1289-300.
20. Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. COSMIC-313 Investigators. Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023 ;388(19):1767-1778.
21. Lobo J, Ohashi R, Amin MB, et al. WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology* 2022 Oct;81(4):426-438.
22. Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, Balzer-Haas N, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;399(10275):695-703. doi:10.1016/S0140-6736(21)00152-5.
23. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):244-258. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34861372.
24. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021 ; 22 : 525-37.
25. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 2102-14.
26. Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature* 2021 ; 595 : 432-7.
27. Hoffmann-La Roche. A Phase III, Double-Blind, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PDL1 Antibody) Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Muscle-Invasive Bladder Cancer Who Are ctDNA Positive Following Cystectomy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 févr. Report No.: NCT04660344.
28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660344><https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05239624>
29. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04209114>
30. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
31. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Kalofonos H, Radulović S, Demey W, Ullén A, Loriot Y, Sridhar SS, Tsuchiya N, Kopyltsov E, Sternberg CN, Bellmunt J, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Laliberte R, Wang J, Huang B, Davis C, Fowst C, Costa N, Blake-Haskins JA, di Pietro A, Grivas P. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-1230.
32. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al; BLC2001 Study Group. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338-348.
33. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-1135.
34. Petrylak DP, Ratta R, Matsubara N, et al. Pembrolizumab plus docetaxel for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-921 study. *J Clin Oncol* ? 2023; suppl 6; abstr 19.

Dr A. DASTE<sup>1</sup>

### INTRODUCTION

En France, les cancers de la tête et du cou représentent 17658 nouveaux cas en 2018 (1), faisant de cette localisation la huitième plus fréquente avec 4,62 % des nouveaux cas de cancers solides. A noter que contrairement à la plupart des localisations tumorales, cette incidence est en nette diminution depuis les années 1990 (variation annuelle moyenne de - 2,6%) chez l'homme, nuancée par une stabilité d'incidence, voire une légère augmentation chez la femme. Le taux de mortalité connaît une nette diminution, indépendamment du genre, avec 4772 décès en 2018 (soit une variation annuelle moyenne entre -2,4% et -6%).

Désormais bien connus, les facteurs de risque de développer ces tumeurs sont le tabac et l'alcool (effet synergique en cas de consommation parallèle), augmentant le risque relatif de 4 à 35 selon le type de consommation (2). Certaines localisations ont des facteurs de risque spécifiques, comme les lésions induites par HPV, représentant aujourd'hui 30 à 40% des cancers de l'oropharynx, à prévalence croissante ; ou encore l'exposition à l'EBV pour les cancers nasopharyngés, et les expositions professionnelles aux poussières de bois et formaldéhyde dans les cancers du naso-sinus.

A moindre mesure, l'immunosuppression, une alimentation non équilibrée et la mauvaise hygiène bucco-dentaire élèvent également le risque relatif. A noter que le cancer du nasopharynx a une épidémiologie particulière (3) : zone élevée en Asie du Sud-Est et Nord-Est de l'Inde, zone intermédiaire au Maghreb, Afrique du Sud, Groenland et Alaska. Cette différence d'incidence pourrait s'expliquer par des facteurs de risque nutritionnels et/ou un facteur de risque génétique de certains sous types HLA.

### SOINS DE SUPPORT

Depuis le plan cancer II (2009-2013), les soins de support font partie intégrante du traitement du cancer, et sont nécessaires à chaque prise en charge. Ils prennent en compte : la prise en charge psychologique, la douleur, la nutrition, la lutte contre les addictions, le développement d'un programme d'éducation thérapeutique et l'aide sociale. Cette prise en charge globale est d'autant plus importante chez les patients atteints de cancers de la sphère ORL, car l'intoxication alcoolo-tabagique est plus importante dans les populations à précarité sociale. De plus, en raison de la localisation anatomique du cancer, la nutrition est souvent difficile, avec des pertes de poids ou dénutrition et ce même avant la mise en place des traitements. Chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, la prévalence des syndromes dépressifs est estimée entre 6 à 15 % (4), et le risque suicidaire est augmenté de l'annonce du cancer jusqu'après la fin du traitement. Une rencontre avec un

psychologue clinicien doit être systématiquement proposée même s'il est souvent refusé au départ, il est généralement accepté en cours de prise en charge.

Liée au cancer ou au traitement, la douleur est présente chez 50 % des patients avant le traitement, 80 % pendant le traitement et 70 % après le traitement (5). Elle nécessite un traitement par antalgiques simples, avec utilisation régulière des paliers III, ainsi que des co-analgésiques, avec une part de douleur neuropathique non négligeable. Les douleurs au niveau de la sphère ORL sont souvent complexes, multifactorielles et nécessitent régulièrement l'aide de nos collègues spécialisés dans la douleur

La dénutrition est fréquente, chaque patient ORL venant en hospitalisation de jour, traditionnelle ou en radiothérapie, profite d'un suivi nutritionnel, par une diététicienne avec un support habituel par compléments nutritionnels oraux. La mise en place d'une gastrostomie percutanée est régulièrement proposée avant tout traitement de radio-chimiothérapie (6). Son utilisation en cours de traitement est systématique lorsqu'elle est posée en prophylaxie, malgré souvent quelques réticences à sa mise en place. Elle permet un relai de la nutrition par voie entérale, mais aussi de l'hydratation, essentielle pour les chimiothérapies à base de sels de platine.

La prise en charge globale du patient, avec un suivi nutritionnel, une surveillance et un contact rapproché en lien avec des infirmières de coordination est essentielle pour que les traitements, souvent complexes et lourds dans le cancer de la tête et du cou, puissent être menés à bien. Des fiches d'informations explicatives pour les nouveaux traitements peuvent renforcer aussi l'éducation thérapeutique de nos patients.

### LE TRAITEMENT LOCAL CHIRURGICAL

Pour les tumeurs localisées, la place de la chirurgie se discute en fonction de la probabilité de réponse aux autres traitements (radiothérapie et chimiothérapie), des séquelles fonctionnelles attendues, de l'extension de la tumeur (atteinte de la base du crâne, envahissement carotidien, atteinte para/rétropharyngé), ainsi que de l'état général du patient (7). Les progrès en techniques chirurgicales diminuent progressivement les séquelles fonctionnelles des patients, avec notamment :

- la tendance vers la désescalade du curage ganglionnaire remplacée par la méthode du ganglion sentinelle pour les petites tumeurs de la cavité buccale ou éventuellement de l'oropharynx,
- le progrès de la chirurgie mini-invasive et aux lambeaux libres de reconstruction nécessitant une expérience en chirurgie microvasculaire.

<sup>1</sup> Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.



- L'utilisation du robot notamment pour les chirurgies notamment de l'oropharynx ;

L'option chirurgicale est envisagée en première intention dans la plupart des cancers buccaux, dans les T4 laryngés et de l'hypopharynx, et est plus débattue dans les T1-T2 N0 de l'oropharynx et du larynx (8).

Dans les cancers de la cavité buccale, pour les stades I et II, la chirurgie seule suffit, pour les stades III et IV, elle est complétée d'un traitement adjuvant par radiothérapie.

Dans les cancers de l'oropharynx, pour les stades I et II, la chirurgie et la radiothérapie exclusive donneraient des résultats comparables ; pour les stades III et IV, il n'y a pas d'études comparatives de haut niveau de preuves.

Récemment, une étude multicentrique rétrospective du GETTEC (9) s'est intéressée au bénéfice de la chirurgie au stade localisé et localement avancé selon le statut p16 de la tumeur : Cette analyse rétrospective est en faveur d'un bénéfice de la chirurgie en survie globale chez les patients p16-, mais sans différence significative chez les p16+, résultats à confirmer dans des études de plus haut niveau de preuve.

Dans les cancers du larynx et de l'hypopharynx, au stade I et II N0, une tumorectomie est privilégiée (laryngectomie partielle), alors que chez les N+, la radio-chimiothérapie est privilégiée. Pour les stades III, grâce aux études RTOG 91-11 et GORTEC 2000-01 (10-11), le standard actuel est une préservation laryngée, avec une chimiothérapie par TPF (Cisplatine, 5FU, Docetaxel) puis radiothérapie. Pour les stades IV, la pharyngo-laryngectomie totale est nécessaire (12).

L'option thérapeutique doit être discutée en Réunion de Concertation Multidisciplinaire en prenant en compte les résultats fonctionnels. Cette décision doit être prise en concertation avec le patient.

### LE TRAITEMENT LOCAL PAR RADIOCHIMIOTHÉRAPIE

Depuis 2009, grâce à la méta-analyse de Pignon et al. (13), la radiothérapie potentialisée par du cisplatine en concomitant, s'impose comme le standard si la chirurgie n'est pas retenue, pour tout traitement des tumeurs de la tête et du cou, non métastatique, avec atteinte ganglionnaire, ou > T2, ou discutée en RCP pour facteurs de mauvais pronostic, chez les patients de < 70 ans. L'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie permet une diminution du risque absolu de décès à 5 ans de 6,5% en concomitant. La monothérapie par cisplatine étant celle qui suggère de meilleurs résultats (HR 0,74 [0,67; 0,82] p=0,006). Chez les patients de plus de 70 ans, le bénéfice obtenu est moins important avec un gain absolu estimé à 5 ans de 0,7%.

Cette méta-analyse a été réactualisée en 2021 par B. Lacas et al (14), augmentant le nombre d'essais randomisés de 93 à 107, et le nombre de patients de 17,346 à 19,805. Le suivi est de 9,2 ans. Ses résultats sont globalement superposables aux précédents, avec une diminution du risque absolu de décès de 6,5% à 5 ans et 3,6% à 10 ans, avec un Hazard Ratio (HR) de 0,83 [0,79; 0,86], p < 0,0001, pour la monothérapie par cisplatine.

Si le cisplatine concomitant à radiothérapie apparaît comme le traitement de référence dans ces méta-analyses, sa posologie est variable selon les essais. Une revue systématique des différents essais a été faite en 2015 (15), sur 11 essais randomisés et 7 non randomisés de phase II/III, pour établir un objectif de dose minimum cumulée de cisplatine. On remarque qu'il y a une relation linéaire entre la dose cumulée et

l'augmentation de survie globale. Récemment Borel et al (16) ont évalué l'intérêt du fractionnement du cisplatine haute dose. Dans cette étude, le cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> était fractionné à la dose de 25mg/m<sup>2</sup> sur 4 jours. La dose cumulée était de 291mg/m<sup>2</sup> (interquartile [IQ]:256-298) pour le Cisplatine fractionné versus 280 mg/m<sup>2</sup> (IQ: 199-295) pour le cisplatine non fractionné (p=0,03). Cette étude laisse donc supposer que le fractionnement du cisplatine permettrait une meilleure utilisation de cette chimiothérapie.

Par ailleurs, dans le but d'alléger les toxicités du cisplatine, plusieurs essais se sont intéressés au bénéfice et à la tolérance d'une chimiothérapie hebdomadaire, VS toutes les 3 semaines à 100 mg/m<sup>2</sup>. S'il y a de nombreux résultats discordants, l'étude du JCOG1008 (17), essai de non-infériorité, multicentrique, de phase II randomisé, pour les cancers opérés, utilise des doses hebdomadaires à 40 mg/m<sup>2</sup> versus 100 mg/m<sup>2</sup>, retrouve une non infériorité, avec un HR de 0,69 [0,37; 1,27], P de non infériorité = 0,0027 < 0,0043. La survie globale à deux et trois ans était de 74,2%/59,1% pour le cisplatine toutes les 3 semaines et de 77,7%/71,6% pour le cisplatine hebdomadaire. Le profil de toxicité semble plus favorable pour le cisplatine hebdomadaire, surtout pour les grades 3-4 tant sur l'hématotoxicité que la néphrotoxicité. Pour rappel, une autre étude antérieure (18) de non infériorité, sur le même modèle, dont la majorité des patients étaient en situation post opératoire, mais avec des doses hebdomadaires de 30 mg/m<sup>2</sup>, retrouvait une supériorité du traitement standard. Ainsi, le traitement standard reste donc la radio-chimiothérapie par cisplatine J1-J22-J43, mais pour les patients à risque de fortes toxicités notamment cardiaques, rénales ou auditives, le cisplatine hebdomadaire, à dose hebdomadaire de 40 mg/m<sup>2</sup>, en post opératoire est une option thérapeutique tout autant envisageable. Il n'y a pas assez de données pour conclure sur les tumeurs non opérées.

Cependant, malgré l'amélioration de la tolérance au cisplatine grâce aux doses hebdomadaires, une partie des patients reste non éligible au cisplatine. En effet, pour pouvoir bénéficier de cette chimiothérapie, il faut un débit de filtration  $\geq$  60 ml/mn, une bonne fonction cardiaque pour supporter l'hyperhydratation de la prémédication, pas de trouble auditif ou de neuropathie périphérique sévère. En concomitant de la radiothérapie, le cetuximab a montré un bénéfice par rapport à la radiothérapie seule (19), le contrôle local était meilleur, passant de 14,9 à 24,4 mois (HR 0,68, p=0,005) et la survie globale de 29,3 mois à 49 mois (p=0,03). Des réactions allergiques sévères peuvent survenir, nécessitant une attention particulière à la perfusion et une pré-médication adaptée. Une vigilance sur la radiomucite et la radioépithélite sont indispensables en cas de radiothérapie potentialisée par du cetuximab.

Devant ce profil favorable de toxicité, la potentialisation par cetuximab a été comparée à celle par cisplatine (20), pour les tumeurs de l'oropharynx HPV+. Il était montré une supériorité du cisplatine autant sur le taux de survie globale à 2 ans (97,5% contre 89,4% p=0,001), que sur le taux de rechute à 2 ans (6% contre 16,1% p=0,0007). De ce fait, le cisplatine reste le traitement de référence en potentialisation d'une radiothérapie pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx.

Pour poursuivre sur la piste du cetuximab, pour les patients non opérables, une association avec du carboplatine 70 mg/m<sup>2</sup>

et 5FU 600 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J4 toutes les 3 semaines et du cetuximab hebdomadaire était comparé à du cetuximab seul (21). Il était observé un passage du contrôle local de 22,4 à 37,9 mois dans le bras polytraitement mais au détriment d'une forte toxicité. Cette ligne thérapeutique est donc peu utilisée à l'heure actuelle notamment en raison de sa toxicité.

Une autre piste pour les patients contre indiqués au Cisplatine, post opératoire ou non, est le docetaxel hebdomadaire 15mg/m<sup>2</sup> (22). Le taux de survie sans récurrence à 2 ans passe de 30 à 42%, HR 0,67 (0,52-0,87) versus radiothérapie seule. Ces résultats sont à nuancer au vu du peu de patients analysés (356 VS 600 prévus initialement), les techniques de radiothérapie variables, et la randomisation monocentrique. Une stratégie qui pour l'instant n'est pas validée.

Au total, le cisplatine est à privilégier en concomitant de la radiothérapie dès que cela est possible, avec une perfusion hebdomadaire en cas de fragilité en situation post opératoire. En cas de contre-indication au cisplatine, le choix se fera entre le cetuximab et le schéma carboplatine 5FU avec ou non cetuximab.

Le Xevinapant, ou Debio 1143 (23), qui est un inhibiteur des antagonistes des protéines apoptotiques a montré des résultats très encourageants lors d'une phase 2 en association à un schéma par radio-chimiothérapie cisplatine 100mg/m<sup>2</sup>. Le taux de contrôle locorégional à 18 mois était de 56% dans le bras expérimental versus 33% dans le bras placebo (OR 2,69 [95% CI 1,13-6,42], p=0,026). Le profil de tolérance était acceptable sans nouvelle toxicité notée. De ce fait une étude de phase III est actuellement en cours évaluant l'association Xevinapant, radio-chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou HPV -, non-opérables.

## L'IMMUNOTHÉRAPIE AU STADE LOCALISÉ

La place de l'immunothérapie concomitante dans les stades localisés, n'a pour l'instant pas d'indication : jusqu'à présent, tous les essais se sont révélés non concluants.

L'étude PembroRad (23) compare le pembrolizumab versus le cetuximab en concomitant, dans les cancers non opérables, tout statut HPV, non éligibles au cisplatine. Cette étude n'a pas montré de supériorité du pembrolizumab, avec un contrôle régional à 15 mois de 60 % VS 59 % respectivement pour le bras pembrolizumab et cetuximab, OR=1,05 (95%CI: 0,43-2,59, p=0,91). En revanche le profil de toxicité semble tout de même plus favorable avec le pembrolizumab.

L'étude Javelin (25), étude randomisée de phase III, multicentrique, compare une radio-chimiothérapie standard avec cisplatine et placebo VS radio-chimiothérapie cisplatine + avelumab. L'avelumab ou le placebo étaient poursuivis durant un an après la radio-chimiothérapie. Il n'était pas noté de différence significative en terme de temps sans récurrence objectif principale de l'étude, HR 1.21 (95% CI: 0,93-1,57; p=0,920). Suite à ces données, l'étude a été arrêtée pour futilité.

L'essai REACH (26) évaluait une radiothérapie potentialisée par du cetuximab et de l'avelumab, suivi d'avelumab en entretien. La particularité de cette étude était que le bras standard était soit une radiothérapie potentialisée par du cisplatine ou une radiothérapie potentialisée par du cetuximab en cas d'inéligibilité au cisplatine. Pour les patients éligibles au cisplatine l'étude a été arrêtée pour futilité, le taux de survie sans progression à 1 an était de 73% et 64% respectivement

dans le bras standard et expérimental, HR 1,27 (95%CI 0,83-1,93). Pour les patients inéligibles au cisplatine, le taux de survie sans progression à 2 ans était de 44% dans le bras avelumab/cetuximab et 31% dans le bras cetuximab, HR 0,84 (95% CI 0,62-1,15) p=0,14. Même si l'association avelumab/cetuximab n'a pas démontré une amélioration de la survie sans progression, cette association diminue le risque de métastases à distance.

La dernière étude évaluant un inhibiteur de check point lors d'une maladie localisée, était l'étude Keynote 412 (27). Cette étude, au design similaire à celle de l'étude Javelin, évaluait l'adjonction de pembrolizumab à un traitement par radio-chimiothérapie à base de sels de platine. Comme dans les deux autres essais, l'inhibiteur de check point était aussi administré en adjuvant. Il n'était pas noté de différence concernant la survie sans progression même si chez les patients avec un statut PDL 1 positif, le traitement expérimental semblait plus actif.

Au final trois essais n'ont pas démontré d'efficacité des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire en situation de maladie localement évoluée.

Deux essais sont encore en cours dans cette situation :

- L'étude WO40242 évaluant l'atézolizumab pendant un an en situation adjuvante pour des patients traités par chirurgie suivie de radio-chimiothérapie, ou traités par radio-chimiothérapie exclusive. A noter que le début du traitement par atezolizumab ou par placebo débutait 3 mois après la fin de la radiothérapie.
- L'essai Nivo post-op évaluant le nivolumab, avec une injection avant le début de la radio-chimiothérapie post-opératoire, suivie de trois en adjuvant sur 6 mois.

Actuellement, il n'y a pas de place pour l'immunothérapie au stade localement avancé. Les questions qui se posent actuellement sont le bon positionnement de l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire (néo-adjuvant, adjuvant, concomitant), la meilleure sélection des patients (statut PDL 1) ou la modification des irradiations notamment ganglionnaires pour favoriser les réponses immunitaires.

## LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

Dans la méta-analyse de Pignon et al (13), la chimiothérapie néo-adjuvante n'apporte pas de gain de contrôle local, ni de survie globale, mais permet de diminuer le risque de rechute à distance, avec une diminution du risque absolu de métastase à 5 ans de 4,3 déviation standard.

A noter que la chimiothérapie de référence en situation néo adjuvante est le TPF (cisplatine 75mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, 5FU 3750 mg/m<sup>2</sup>/5jours). Le TPF a été comparé à un traitement par platine-FU avec une supériorité d'efficacité du TPF versus le PF, une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale Qin et al (28).

En revanche lorsque les études évaluent l'impact d'une chimiothérapie par TPF suivie d'une radiothérapie potentialisée ou non, il n'est pas démontré de meilleur contrôle local de la maladie ou de survie globale par rapport à une radio-chimiothérapie seule. Aussi une partie des études souffrent de défauts méthodologiques : statut HPV non rapporté, nombre de patient recrutés trop faibles par rapport à l'objectif, potentialisation par cetuximab ou cisplatine < 200 mg/m<sup>2</sup> ou des protocoles de radiothérapie non concordants avec nos protocoles utilisés en France.

L'essai le plus récent (29) a évalué trois modalités de traitement : 3 cycles de TPF suivis de la radio-chimiothérapie, ou 3 cycles de PF suivis de la radio-chimiothérapie ou une radiothérapie potentialisée par du cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J22, J43 seule. La survie sans progression était de 14,6, 14,3 et 13,8 mois respectivement. De la même façon, l'étude GORTEC 2007-02 (30) comparait un traitement néoadjuvant par 3 cycles de TPF, suivi de radiothérapie potentialisée par cetuximab à un traitement de radio-chimiothérapie par cisplatine 100mg/m<sup>2</sup>. Il n'était pas noté de gain en terme de survie sans rechute ou de survie globale. Dans cet essai, un taux de toxicité important est relevé dans le bras expérimental.

Au total, la chimiothérapie d'induction par TPF n'est pas le traitement standard mais peut être proposée dans certaines situations notamment en cas de maladie rapidement progressive ou symptomatique pour lequel une réponse rapide est nécessaire, ou à visée de réduction tumorale pour des tumeurs localement avancées et symptomatiques ou en cas de délais tardifs de radiothérapie. Il faut garder à l'esprit que rajouter de la chimiothérapie néo-adjuvante, rajoute des toxicités, et cela peut mettre en défaut le traitement de radio-chimiothérapie potentialisée.

## LE TRAITEMENT DES TUMEURS RÉCURRENTES OU MÉTASTATIQUES

En première ligne de rechute locale ou métastatique, le traitement de référence est le protocole Extreme. Il associe un traitement par platine (cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> ou carboplatine AUC 5), 5FU sur 4 jours en continu à la posologie de 4000 mg/m<sup>2</sup> et cetuximab hebdomadaire à 250mg/m<sup>2</sup>. Le traitement est administré pour 6 cycles suivi d'une phase de maintenance par cetuximab (31). Il s'avère que dans le schéma initial de l'étude cette phase d'entretien se fait avec du cetuximab hebdomadaire, en pratique courante, pour des raisons pratiques le cetuximab est administré tous les 15 jours.

Une autre piste de traitement qui a été explorée avec le TPEX, était de remplacer le 5FU par un taxane (32). Une étude de phase 2 comparait le schéma Extreme au schéma TPEX (cisplatine 75mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> et cetuximab 250mg/m<sup>2</sup>). Notons que 4 cycles étaient réalisés dans le bras TPEX contre 6 dans le bras Extreme. La survie sans progression n'était pas significativement différente entre les 2 bras, avec une médiane de 14,5 mois et 13,4 mois respectivement pour le bras TPEX et le bras Extreme, (HR 0,89 [95% CI 0,74–1,08]; p=0,23). Le profil de tolérance était plus en faveur du TPEX, avec moins de toxicité hématologique et de troubles ioniques ainsi que moins de nausées/vomissements et de mucite.

L'étude qui a changé la prise en charge en première ligne des cancers ORL métastatiques et récurrents, est la Keynote 048 (33). Dans cette étude de phase III, randomisée et multicentrique, trois groupes de traitement étaient comparés : un groupe pembrolizumab seul, un groupe pembrolizumab + 5FU + platine et le groupe référent avec une chimiothérapie par Extreme. Chaque groupe était stratifié en fonction du statut PDL1 via le score CPS et du statut HPV.

Dans cette étude, le pembrolizumab seul ou en association avec la chimiothérapie, augmentait la survie globale vis-à-vis du schéma Extreme. Néanmoins, ces résultats sont à pondérer au statut PDL 1. En analyse en sous-groupes pour les patients ayant un statut PDL 1 entre 1 et 19, la survie globale était similaire entre le bras pembrolizumab seul et Extreme (10,8

pour le bras pembrolizumab vs 10,1 mois pour le bras Extreme) (34). En revanche pour les patients recevant l'association chimiothérapie et pembrolizumab, la survie globale était toujours favorable pour le bras chimiothérapie pembrolizumab. Il faut noter que même si la survie globale était augmentée, la survie sans progression n'était pas supérieure au schéma Extreme dans les bras expérimentaux. Cette étude a permis l'utilisation du pembrolizumab seul ou en association avec une chimiothérapie par platine et FU pour les patients présentant une rechute locale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou avec un PDL 1 ≥1 selon le CPS. Le choix de l'adjonction de la chimiothérapie au pembrolizumab se fait en fonction du statut PDL1, de la nécessité d'avoir une réponse tumorale rapide (le taux de réponse du pembrolizumab seul reste modéré de l'ordre de 20%) et des comorbidités du patient avec la possibilité ou non de recevoir une chimiothérapie par platine FU.

Notons que l'association nivolumab 3mg/kg/2sem et ipilimumab 1mg/kg/6 semaines n'a pas montré de supériorité statistique au schéma Extreme (35) même si les données de l'étude semblent montrer une efficacité de cette association notamment pour les patients ayant une expression forte de PDL sur la tumeur.

Récemment, une étude monocentrique rétrospective (36), a étudié le Paclitaxel, Carboplatine, Cetuximab hebdomadaire, chez des patients fragiles, avec une contre-indication au 5FU ou au Cisplatine. La médiane de survie sans progression est de 5,8 mois (95% CI, 4,5-7,2]), et la médiane de survie globale de 11,7 mois (95% CI, [7,5-14,8]), les toxicités sont surtout hématologiques. Ce type de traitement peut être une alternative en cas de contre-indication à une chimiothérapie de type Platine FU ou TPEX.

Pour les patients au score CPS <1, l'Extreme et le TPEX sont les deux lignes à utiliser en première intention en fonction des comorbidités du patient.

Le choix de la deuxième ligne de traitement repose sur les traitements reçus par le patient en première ligne. En cas d'absence d'utilisation d'anti PD-1, et de progression après un sel de platine, le patient peut recevoir du nivolumab et ce, quelque soit son statut PDL1. Dans la checkmate 141 (37), essai de phase III, randomisé, ouvert, pour les patients ayant une progression dans les 6 mois après une chimiothérapie par cisplatine, naïf en immunothérapie, le Nivolumab a été comparé aux trois chimiothérapies standards (Méthotrexate, Cetuximab, Docetaxel). La médiane de survie globale était de 7,5 mois pour le nivolumab versus 5,1 pour le traitement standard, HR 0,70 (CI 97,73 %, [0,51 to 0,96]; p=0,01). Il n'était pas noté de différence significative pour les médianes de survie sans progression.

En cas d'utilisation de pembrolizumab en première ligne seul, une chimiothérapie de type TPEX ou Extreme peut être réalisée. Si le pembrolizumab a été utilisé en association avec une chimiothérapie, le choix de la seconde ligne reposera sur l'intervalle libre sans chimiothérapie. En cas de rechute précoce post platine, un traitement par paclitaxel serait à privilégier ce d'autant que son efficacité semble majorée après l'utilisation d'immunothérapie ((38). Si la rechute survient plus tardivement après la dernière dose de platine, la réutilisation d'un sel de platine peut se discuter.

Au stade de rechute local ou métastatique, le traitement sera discuté entre l'oncologue et le patient en fonction de différents critères. La meilleure séquence thérapeutique à l'heure

actuelle n'est pas encore complètement établie. En conclusion, la prise en charge de patients atteints de cancer de la tête et du cou est complexe et multidisciplinaire et nécessite une réflexion globale. Malgré de nombreux échecs lors des essais thérapeutiques, la recherche continue pour apporter un meilleur contrôle de la maladie tout en préservant une bonne qualité de vie.

## RÉFÉRENCES

1. Incidence : Données des registres des cancers du réseau Francim ; Mortalité : Données du CépiDc – Inserm.
2. Rettig EM, D'Souza G. *Surg Onco Clin N Am.* 2015;24(3):379-396
3. Centre international de recherche sur le cancer, rapport épidémiologique de 2012
4. Dauchy S, Reich M. Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL, Rapport de la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Paris : Elsevier ; 2013. p. 151–2.
5. Prades J-M, Navez M, Gavid M, Timochenko A-P. Complications et séquelles des traitements en cancérologie ORL, Rapport de la société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Paris : Elsevier ; 2013. p. 153–5.
6. Brown T, Ross L, Jones L, Hughes B, Banks M. Nutrition outcomes following implementation of validated swallowing and nutrition guidelines for patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 2014 ;22 :2381-91.
7. Culié D, Garrel R, Viotti J, et al. Impact of HPV-associated p16-expression and other clinical factors on therapeutic decision-making in patients with oropharyngeal cancer: A GETTEC multicentric study. *Eur J Surg Oncol.* 2018 ;44:1908-1913
8. Bozec A, Culié D, Poissonnet G, Dassonville O. Current role of primary surgical treatment in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2019;31:138-145.
9. Culié D, Viotti J, Modesto A, et al. Upfront surgery or definitive radiotherapy for patients with p16-negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. A GETTEC multicentric study. *Eur J Surg Oncol.* 2021 ;47:367-374.
10. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013 ;31:845-52.
11. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2015 16;108(4):djv368.
12. Choi YS, Park SG, Song EK, et al Comparison of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review. *Head Neck.* 2016 ;38:1271-7.
13. Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol J* 2009;92:4-
14. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021 ;156:281-293.
15. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck.* 2016 ;38 Suppl 1:E2151-8.
16. C. Borel, X. Sun, A. Coutte, et al 914MO Standard versus fractionated high dose cisplatin concomitant with radiotherapy in locally advanced head & neck squamous cell cancer (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-02 CisFRad randomized trial, *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl\_4): S599-S628.
17. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al. Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HNCSG). Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2022 ;40:1980-1990.
18. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018 ;36:1064-1072.
19. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.
20. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al . Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer

- (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019 ;393:51-60.
21. Tao Y, Auperin A, Sire C, et al. Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2018 : JCO2017762518.
22. Patil M, Noronha V, Menon S et al. Results of phase 3 randomized trial for use of docetaxel as a radiosensitizer in patients with head and neck cancer unsuitable for cisplatin-based chemoradiation. *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 17\_suppl (June 10, 2022)
23. Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1173-1187.
24. J. Bourhis, C. Sire, Y. Tao, et al. LBA38 Pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-01 "PembroRad" randomized trial, *Annals of Oncology*, 2020 31 (suppl\_4): S1168
25. Lee NY, Ferris RL, Psyrrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 ;22:450-462.
26. Bourhis J, Tao Y, Sun X, et al Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial *Annals of Oncology*, 2021 32 (suppl\_5): S1310
27. Machiels JP, Tao Y, Burtness B et al. Primary results of the phase III KEYNOTE-412 study: Pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) *Annals of Oncology*, (2022) 33 (suppl\_7):S808-S869(MK-3475-412/KEYNOTE-412)
28. Qin H, Luo J, Zhu Y-P, et al. Combination of taxanes, cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e51526.
29. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25:216-25.
30. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:3077-3083.
31. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-27.
32. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:463-475.
33. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394:1915-1928.
34. Burtness B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. *J Clin Oncol.* 2022;40:2321-2332.
35. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M et al. Nivolumab (N) + ipilimumab (I) vs EXTREME as first-line (1L) treatment (tx) for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Final results of CheckMate 651. *Annals of Oncology*, 2021. 32 (suppl\_5):S1283-S1346
36. Carinato H, Burgy M, Ferry R, et al. Weekly Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab as First-Line Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma for Patients Ineligible to Cisplatin-Based Chemotherapy: A Retrospective Monocentric Study in 60 Patients. *Front Oncol.* 2021 11:714551.
37. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. . Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856-1867.
38. Guiard E, Clatot F, Even C, Impact of previous nivolumab treatment on the response to taxanes in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2021 159:125-132.



# PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES METASTATIQUES SANS ADDICTION ONCOGENIQUE

Dr C. Parent Le Berrurier C<sup>1,2</sup>, Dr L. Héraudet <sup>1,2</sup>, Dr C. Domblides C<sup>1,2,3</sup>



Jusque dans les années 2000, les traitements des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques reposaient exclusivement sur de la chimiothérapie, notamment par doublet à base de sels de platine. Les lignes thérapeutiques étaient rapidement épuisées avec une efficacité de chacune d'entre elles limitée et de nombreux effets indésirables. Néanmoins, depuis les années 2010, le pronostic des patients atteints de CBNPC métastatiques a été révolutionné par l'arrivée de l'immunothérapie. L'immunothérapie prend en compte la cellule cancéreuse et son environnement proche, appelé microenvironnement tumoral. En effet, la cellule cancéreuse interagit en continu avec son microenvironnement, en mettant en place des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire antitumorale. De plus, la cellule cancéreuse module ce microenvironnement pour en renforcer les propriétés immunosuppressives, afin de pouvoir poursuivre son développement. L'objectif de l'immunothérapie est de redonner la possibilité aux cellules immunitaires de reconnaître la cellule cancéreuse comme étant « étrangère » et de la détruire, en diminuant l'immunosuppression. Cette stratégie a donné des résultats encourageants dans plusieurs cancers dont le cancer du poumon. Nous proposons ici une revue de la littérature sur les indications de l'immunothérapie dans les CBNPC, ainsi que les perspectives de développement pour améliorer le pronostic des patients.

Nous nous focaliserons sur les CBNPC sans addiction oncogénique, puisque l'immunothérapie n'est pas un traitement de choix dans un certain nombre de CBNPC avec addiction oncogénique.

## PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE EN PREMIERE LIGNE METASTATIQUE

Le pronostic du CBNPC d'emblée métastatique a été modifié par l'arrivée des immunothérapies dès 2017, tel que ça a été le cas dans le mélanome. Ces immunothérapies ont d'abord été évaluées seules, puis en association avec la chimiothérapie.

### Immunothérapie seule en cas d'expression de PD-L1 $\geq$ 50%

L'évaluation du taux d'expression du PD-L1 par les cellules cancéreuses a permis de définir des groupes de patients qui pourraient être meilleurs répondeurs aux immunothérapies de type anti-PD-1/PD-L1 qu'à la chimiothérapie avec un sel de platine. Dans le cancer du poumon, celui-ci est évalué par le TPS (Tumor Proportion Score) qui ne prend en compte que l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales.

Ainsi, l'Étude Keynote 024 a montré un bénéfice pour le

pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne dans les CBNPC métastatiques exprimant le PD-L1  $\geq$  50%, avec une survie sans progression (SSP) à 3 et 5 ans de 22,8% et 12,8% dans le groupe pembrolizumab, et 4,1% et non évaluable (du fait de l'absence de patients) dans le groupe chimiothérapie <sup>1</sup>. La survie globale (SG) à 5 ans était de 31,9% pour le pembrolizumab vs 16,3% pour la chimiothérapie. Ce bénéfice s'observe même chez les patients ayant dû arrêter l'immunothérapie pour des problèmes de toxicités (35,1% de patients vivants à 5 ans). De plus, chez les patients ayant reçu 2 ans d'immunothérapie, 81,4% des patients sont toujours en vie à 5 ans dont 46,2% n'ayant pas reçu de nouveau traitement. Ces éléments sont très intéressants car ils montrent que l'immunothérapie, par l'initiation d'une réponse mémoire antitumorale, permet un contrôle à long terme sans nouvelle ligne de traitement.

Ainsi, le statut PD-L1 est un biomarqueur intéressant pour aider à stratifier les patients atteints de CBNPC. Devant les résultats très prometteurs de la Keynote 024, l'étude Keynote 042 a élargi l'évaluation du pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne aux patients avec un statut PD-L1 d'au moins 1%. L'étude est positive mais le bénéfice observé dans ce groupe plus large semble être lié au bénéfice important du groupe PD-L1  $\geq$  50%, puisqu'il existe un bénéfice non significatif sur la SG dans le groupe 1%-49% <sup>2</sup>. C'est pourquoi, en France, le pembrolizumab seul n'est autorisé et remboursé que pour les forts expresseurs.

Il est cependant important de constater que dans la Keynote 042, durant les 6 premiers mois de traitement, l'immunothérapie donne des résultats inférieurs à la chimiothérapie en termes de survie. Ceci est lié au fait que certains patients, malgré un statut PD-L1 élevé, présentent une évolution tumorale délétère (hyperprogression/progression rapide, ou pseudoprogression), faisant du marqueur PD-L1 un biomarqueur insuffisant pour prédire seul la réponse à l'immunothérapie. Ces patients présentent un profil particulier, avec une maladie rapidement évolutive, des localisations menaçantes, un fort volume tumoral, faisant de l'immunothérapie un outil nécessaire mais insuffisant dans la stratégie thérapeutique, et l'ajout de la chimiothérapie permettrait pour certains patients de « rattraper » ces profils évolutifs délétères. Néanmoins, les biomarqueurs précis permettant d'identifier ces patients ne sont pas encore déterminés.

D'autres immunothérapies ont été étudiées en monothérapie, avec des résultats moins concluants. C'est le cas du nivolumab

<sup>1</sup> Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.

<sup>2</sup> Université de Bordeaux.

<sup>3</sup> Laboratoire ImmunoConcEpt, CNRS UMR5164, Bordeaux.

dans l'étude Checkmate-026<sup>3</sup>, de l'atézolizumab dans l'étude IMPower110<sup>4</sup> et du durvalumab dans l'étude Mystic<sup>5</sup>.

Enfin, récemment, l'étude EMPOWER-Lung 1 a évalué un anti-PD-L1, le cémiplimab, dans la même indication, avec des résultats similaires à ceux de la Keynote 024<sup>6</sup>. Néanmoins, dans cette étude, le taux de cross-over était important (73,9 %), le recul plus court de 3 ans et un profil de tolérance similaire. En revanche, cette étude se démarque sur la possibilité de poursuivre le cémiplimab à progression en y ajoutant un doublet à base de sel de platine. Cette stratégie est intéressante dans l'idée d'inverser le phénomène de résistance apparaissant sous immunothérapie en y ajoutant la chimiothérapie pour resensibiliser la tumeur. Les résultats de l'analyse des 64 patients a été rapportée à l'ESMO en 2022 avec une efficacité intéressante de la combinaison en comparaison des données historiques de chimiothérapie<sup>7</sup>. Ces données devront être confirmées par des études dédiées pour valider de telles stratégies.

### **Immunothérapie associée à la chimiothérapie**

Du fait des phénomènes de progressions rapides au début de la mise sous immunothérapie seule, des stratégies ont été élaborées afin de limiter ce phénomène, en associant la chimiothérapie à l'immunothérapie dans ces cancers. De plus, la chimiothérapie a un effet immunomodulateur, par la libération des néoantigènes lors de la mort cellulaire, mais aussi en diminuant l'immunosuppression induite par la tumeur. Cette association a donc un effet au moins additif, voire synergique. A l'ESMO 2022, les 2 études pivotales, Keynote 189 et Keynote 407, ont vu leurs données de suivi à 5 ans présentées.

L'étude Keynote 189 porte sur l'effet d'une chimiothérapie par platine/pemetrexed et pembrolizumab pour 4 cures avant une maintenance par pemetrexed/pembrolizumab pendant 2 ans dans les carcinomes non épidermoïdes bronchiques. Les résultats rapportent une supériorité du schéma pembrolizumab/chimiothérapie<sup>8</sup>. A 5 ans de suivi, chez les patients ayant complété le schéma thérapeutique, 71,9% sont toujours vivants et 58,9% n'ont pas rechuté et sont donc considérés comme longs répondeurs. Les analyses exploratoires selon l'expression du PD-L1 montrent un bénéfice d'autant plus important que l'expression est élevée : SG médiane 27,7 mois dans le bras expérimental pour les PD-L1 ≥ 50% contre 21,8 mois pour les PD-L1 entre 1% et 49% et 17,2 mois pour les PD-L1 négatifs<sup>9</sup>.

L'étude Keynote 407 évalue l'association carboplatine/paclitaxel et pembrolizumab pour les carcinomes épidermoïdes bronchiques métastatiques, pour 4 cures avant une maintenance par pembrolizumab seul jusqu'à 2 ans. Les résultats, ici aussi, sont en faveur de l'association de chimio-immunothérapie<sup>10</sup>. Ainsi, 69,5% des patients ayant complété le schéma thérapeutique sont encore vivants à 5 ans. Encore une fois, le bénéfice était d'autant plus important que le statut PD-L1 était élevé : SG médiane non atteinte dans le bras expérimental pour les PD-L1 ≥ 50% contre 14 mois pour les PD-L1 entre 1% et 49% et 15,9 mois pour les PD-L1 négatifs. Malgré un effet du statut PD-L1 sur l'efficacité, l'existence d'un bénéfice même en cas de PD-L1 négatif fait que la combinaison est intéressante indépendamment de son expression, contrairement au pembrolizumab seul.

Les autres associations rapportent des résultats décevants. Les études IMPower 132 et 131 évaluent l'efficacité de l'ajout de l'atézolizumab à la chimiothérapie, respectivement, dans les carcinomes non épidermoïdes et les carcinomes épidermoïdes bronchiques métastatiques en première ligne<sup>11,12</sup>. Il a été retrouvé un bénéfice en SSP mais pas en SG pour les 2 sous-types histologiques, les études sont donc négatives. L'étude POSEIDON a étudié l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie, avec des résultats positifs en SSP mais négatifs en SG<sup>13</sup>. Enfin, l'étude Checkmate-227 a évalué l'association chimiothérapie et nivolumab chez les PD-L1 négatifs, sans bénéfice cliniquement significatif de l'association par rapport à la chimiothérapie ou à un doublet d'immunothérapie<sup>14</sup>.

Ainsi, c'est sur la base de toutes ces études que nous pouvons, en France, administrer en 1<sup>ère</sup> ligne une association de chimiothérapie et pembrolizumab (pendant 2 ans ou 35 cycles) quel que soit le statut PD-L1, et en cas de PD-L1 ≥ 50% du pembrolizumab seul. Néanmoins, il n'y a pas d'études comparant, dans ce dernier sous-groupe, pembrolizumab versus chimiothérapie et pembrolizumab. Pour le moment, l'administration d'une immunothérapie seule, compte tenu des phénomènes de progression rapide, est souvent limitée aux patients en bon état général, avec faible volume tumoral, lésions non menaçantes, et tumeurs non rapidement évolutives. L'étude PERSEE GFPC 01-2020, comparant ces 2 stratégies en cas de PD-L1 ≥ 50%, permettra d'apporter des réponses à cette question.

### **Immunothérapie associée aux anti-angiogéniques**

D'autres molécules peuvent avoir un effet immunomodulateur. C'est le cas du ciblage de l'axe VEGF/VEGFR. En effet, le VEGF est un facteur fortement immunosuppresseur en plus de ses propriétés pro-angiogéniques, en favorisant la polarisation et l'activité des cellules myéloïdes immunosuppressives, des lymphocytes T régulateurs et en inhibant la maturation des cellules dendritiques et la migration lymphocytaire<sup>15</sup>. L'association du bévécizumab à une immunothérapie et la chimiothérapie a donc été une stratégie étudiée pour améliorer les réponses aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne.

L'étude IMPower 150 étudie ainsi 3 bras de traitement : atézolizumab-bévécizumab-carboplatine-paclitaxel (ABCP), bévécizumab-carboplatine-paclitaxel (BCP) et atézolizumab-carboplatine-paclitaxel (ACP)<sup>16</sup>.

L'étude est positive sur la SSP mais négative sur la SG. On peut regretter l'absence de données comparant ABCP et ACP, même si la comparaison indirecte ne semble pas montrer de bénéfice, afin d'évaluer le réel intérêt d'ajouter un anti-VEGF pour limiter les résistances à l'immunothérapie. De plus, le bénéfice reste modeste par rapport aux études avec le pembrolizumab, au prix de toxicités plus importantes avec plus d'arrêts de traitements pour le groupe quadrithérapie (41,2%) par rapport aux autres groupes (14,6% pour ACP et 26,4% pour BCP), rendant son utilisation en routine compliquée chez des patients moins sélectionnés. Néanmoins, les analyses de sous-groupes pourraient montrer un bénéfice pour les patients avec métastases hépatiques (le foie étant un organe sécrétant beaucoup de VEGF), les patients avec mutation *EGFR*, ou les tumeurs comutées *KRAS/STK11* ou *KRAS/KEAP1* mais ces résultats nécessiteraient des évaluations spécifiques dans ces populations<sup>17,18</sup>.

## Combinaisons d'immunothérapies

Une autre stratégie pour améliorer la réponse aux immunothérapies est de cibler plusieurs checkpoints immunitaires afin de potentialiser leur efficacité et de limiter les résistances. La stratégie la plus couramment développée, par analogie au mélanome, est l'association d'un anti-PD-1/PD-L1 et un anti-CTLA4, afin de cibler à la fois la phase initiatrice et la phase effectrice de la réponse immunitaire antitumorale.

Tout d'abord, l'étude *Checkmate-227* a évalué l'efficacité de la double immunothérapie par nivolumab et ipilimumab en fonction du statut PD-L1. La combinaison apporte un bénéfice en comparaison de la chimiothérapie en termes de SG et SSP, quel que soit le statut PD-L1 (positif ou négatif)<sup>14</sup>. A 5 ans, les taux de SG sont respectivement de 24% pour les PD-L1 positifs et 19% pour les PD-L1 négatifs, contre 14% et 7% respectivement dans le bras chimiothérapie. Dans cette étude, le fait d'associer 2 immunothérapies rend le PD-L1 insuffisant pour prédire la réponse. En revanche, la charge mutationnelle pourrait aider à stratifier les patients recevant une double immunothérapie, avec la problématique des tests utilisés pour la mesurer, de la disponibilité du matériel (57,7% avec données analysables dans la Checkmate-227) et de sa faisabilité en routine<sup>19</sup>. Comme pour les essais d'immunothérapie seule, il semble exister un effet délétère les premiers mois à l'utilisation de l'immunothérapie. Enfin, concernant la tolérance, l'association d'immunothérapies n'induisait pas plus de toxicités de grades 3 ou plus par rapport à la chimiothérapie, mais plus d'arrêts de traitement (12,3% vs 4,9%). Actuellement, cette association, qui pourrait permettre d'intensifier le traitement chez les patients non éligibles à une chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne, n'a pas d'autorisation d'utilisation en France.

Une autre association a été évaluée dans l'étude *Mystic*, le durvalumab avec le tremelimumab, dans les tumeurs avec TPS PD-L1  $\geq 25\%$ <sup>5</sup>. L'étude est négative sur la SG et la SSP. Des études exploratoires ont rapporté une meilleure discrimination des patients avec charge mutationnelle élevée en termes de SG et SSP, avec encore une fois une meilleure efficacité de la chimiothérapie les 6 premiers mois<sup>13</sup>. Un anticorps bispécifique anti-PD1/anti-CTLA4 (MEDI5752) a été évalué en 1<sup>ère</sup> ligne en association à la chimiothérapie avec des données d'efficacité présentées à l'ESMO 2022 intéressantes mais une toxicité importante pour la dose de 1500 mg<sup>20</sup>. Une dose plus faible est en cours d'évaluation avec une efficacité prometteuse mais un suivi encore insuffisant.

Enfin, le pembrolizumab a également été évalué en association avec l'ipilimumab dans l'étude *Keynote-598*, mais seulement dans les tumeurs avec PD-L1  $\geq 50\%$ <sup>21</sup>. L'étude est négative sur la SG et la SSP, avec un excès de toxicités dans le bras expérimental.

De nouvelles associations sont en cours de développement, soit en ciblant de nouveaux checkpoints immunitaires (LAG3, TIGIT, TIM3, etc...), soit d'autres voies de résistance à l'immunité antitumorale (métabolites tels que l'adénosine par exemple).

## La désescalade thérapeutique

Des essais de désescalade thérapeutique ont été menés pour limiter les toxicités des traitements, tout en limitant l'émergence de résistances. C'est le cas de l'étude *Checkmate 9LA* qui visait à évaluer l'association nivolumab et ipilimumab

avec 2 cures de doublet à base de sel platine, comparée à une chimiothérapie seule<sup>22,23</sup>. Le rationnel de l'étude est basé sur les constats faits antérieurement, dans lesquels il existe une efficacité moindre de l'immunothérapie dans les premiers mois, liée aux pseudo-progressions ou hyperprogressions, et une toxicité de la chimiothérapie sur du moyen/long terme. L'objectif de cette étude est donc de limiter ces phénomènes. L'étude est positive avec une SG à 2 ans respectivement de 38% vs 26%. Le bénéfice était observé quel que soit le statut PD-L1. Le profil de toxicité était marqué par plus d'arrêts de traitement dans le bras expérimental (19% vs 7%). Malgré des résultats intéressants, cette association n'a pour le moment pas l'autorisation d'utilisation en France.

## PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE AU-DELA DE LA 1ERE LIGNE METASTATIQUE

Historiquement, l'immunothérapie a d'abord été évaluée sur des lignes avancées, et c'est devant des résultats intéressants qu'elles ont été étudiées en 1<sup>ère</sup> ligne. Plusieurs molécules peuvent être proposées dans ce contexte : le pembrolizumab en cas de PD-L1 positif, et le nivolumab ou l'atézolizumab en cas de PD-L1 négatif.

L'étude *Keynote-010* évaluait le pembrolizumab dans les tumeurs avec PD-L1 positif. L'étude est positive sur la SG et la SSP, avec 25% de patients vivants à 5 ans dans le bras expérimental contre 8,2% dans le bras chimiothérapie dans les tumeurs avec PD-L1  $\geq 50\%$ , et 15,6% et 6,5% respectivement pour les PD-L1 positifs<sup>24</sup>. Chez les patients ayant reçu les 2 ans de traitement prévus par l'étude, le taux de SG à 5 ans est impressionnant, de 83%.

Les études *Checkmate 017 et 057* visaient à étudier l'effet du nivolumab en comparaison de la chimiothérapie par docétaxel, respectivement dans les carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes<sup>25</sup>. Ces études retrouvent un bénéfice en SG et plus discret en SSP. La mise à jour des données de survie à 5 ans de ces études ont montré une amélioration de la SG groupée respectivement à 13,4% vs 2,6%.

Enfin, l'étude *OAK*, évaluant l'atézolizumab vs le docétaxel, était également positive quel que soit le profil PDL1 et l'histologie, avec 16% des patients toujours vivant à 4 ans dans le bras expérimental contre 9% dans le bras chimiothérapie<sup>26</sup>.

La place de l'immunothérapie en situation de ligne avancée a été modifiée par l'arrivée de l'immunothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne. Néanmoins, il s'est avéré que l'immunothérapie avait toute sa place dans le cadre du rechallenge. Le rechallenge a été évalué chez les patients ayant arrêté le pembrolizumab après 2 ans de traitement dans les Keynote-024 (1<sup>ère</sup> ligne) et Keynote-010 (lignes avancées), puis reprise à progression. Ces études rapportent des efficacités intéressantes en situation de rechallenge, mais sur des petits sous-groupes de patients (respectivement 12 et 21 patients).

Enfin, de nouvelles associations sont en cours d'évaluation, comme c'est le cas en 1<sup>ère</sup> ligne. On notera plus particulièrement l'évaluation de l'association de la chimiothérapie avec l'immunothérapie et les anti-angiogéniques dans une étude française de l'IFCT qui devrait bientôt ouvrir, en partant du postulat de la potentialisation des effets immunomodulateurs de ces 3 molécules.

## EFFETS INDÉSIRABLES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Comme toute thérapeutique, l'immunothérapie possède des effets indésirables propres, en lien avec une activation du système immunitaire dans les organes sains, avec des toxicités qui ressemblent aux maladies auto-immunes, sans pour autant en avoir complétement le phénotype clinique, biologique et pathologique. Ceux-ci ont été décrits dans l'ensemble des études ayant introduit l'immunothérapie comme traitement. Les résultats sont similaires entre les différentes études.

Il est possible de noter que l'immunothérapie seule, qu'elle soit en 1<sup>ère</sup> ligne ou sur des lignes avancées, possède moins d'effets indésirables de grades  $\geq 3$ , telle que dans la *Keynote-024* (53,3% pour la chimiothérapie vs 26,6% pour le Pembrolizumab)<sup>27</sup>, la *Keynote-042* (41% vs 18% respectivement)<sup>2</sup>, ou les *Checkmate-017 et Checkmate-057* (55% pour le docétaxel vs 10% pour le nivolumab)<sup>25</sup>. Les effets indésirables graves et liés au traitement sont quant à eux similaires entre les deux bras d'étude, comme l'indique la *Keynote 024* avec 21,4% vs 20,7%.<sup>27</sup>

En ce qui concerne l'association chimio-immunothérapie, la proportion d'effets indésirables est légèrement augmentée dans le bras associant l'immunothérapie à la chimiothérapie, sans augmenter pour autant de manière considérable les effets indésirables graves. C'est qui a été décrit dans les études *Keynote-189 et Keynote-407* avec un taux d'effets secondaires de grade  $\geq 3$  à 72% pour le bras pembrolizumab et chimiothérapie, contre 66,8% pour la chimiothérapie seule pour la *Keynote-189*<sup>8</sup>, et 56,5% vs 55,7% respectivement dans la *Keynote-407*<sup>10</sup>.

Cependant, l'association d'une double immunothérapie, malgré une légère augmentation du nombre d'effets secondaires de grade  $\geq 3$  (24,5% pour la double immunothérapie vs 13,9% pour la chimiothérapie dans l'étude *Checkmate-227*)<sup>14</sup>, il existe une nette augmentation des effets indésirables sévères dans l'étude *Keynote-598*<sup>21</sup> avec 13% dans le bras double immunothérapie vs 7,5% pour l'immunothérapie seule.

Quant aux effets propres de l'immunothérapie, l'ensemble des études met en évidence des effets indésirables principalement au niveau cutané avec notamment des rashes cutanés et des prurits, des troubles thyroïdiens plutôt en faveur de l'hypothyroïdie, des troubles digestifs à type de colites, des troubles pulmonaires et des anomalies hépatiques (principalement cytolyses anictériques).

## CONCLUSION

Depuis plusieurs années, l'immunothérapie a fait irruption dans le monde de la cancérologie, en améliorant de façon non discutable la SG, la SSP et la qualité de vie des patients, sans apporter de toxicités graves supplémentaires. Dans le CBNPC métastatique et sans addiction oncogénique, l'immunothérapie est utilisée dès la première ligne métastatique, seule (pour les PD-L1 forts et sans risque fonctionnel ou vital importants), ou associée à la chimiothérapie, puis continuée en maintenance autant que possible. Elle a également sa place dans les lignes thérapeutiques ultérieures. Néanmoins, les bénéfices observés ne concernent qu'un certain pourcentage de patients, et il existe encore des questionnements concernant la sélection des patients pour améliorer la réponse aux traitements et les longues réponses. De même, de nombreux développements se font afin de combiner des molécules pour en augmenter l'efficacité, avec un risque de toxicité qui peut être parfois non négligeable.

## REFERENCES

1. Reck, M. *et al.* Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq 50$ . *J Clin Oncol* **39**, 2339–2349 (2021).
2. Mok, T. S. K. *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* **393**, 1819–1830 (2019).
3. Carbone, D. P. *et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **376**, 2415–2426 (2017).
4. Herbst, R. S. *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med* **383**, 1328–1339 (2020).
5. Rizvi, N. A. *et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **6**, 661–674 (2020).
6. Gümüş, M. *et al.* Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of  $\geq 50\%$ : The EMPOWER-Lung 1 study. *Cancer cncr.34477* (2022) doi:10.1002/cncr.34477.
7. Ozguroglu, M. *et al.* Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with a... | OncologyPRO. *Ann Oncol* **33**, S808–S869 (2022).
8. Rodríguez-Abreu, D. *et al.* Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Annals of Oncology* **32**, 881–895 (2021).
9. Paz-Ares, L. *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology* **15**, 1657–1669 (2020).
11. Jotte, R. *et al.* Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *Journal of Thoracic Oncology* **15**, 1351–1360 (2020).
12. Nishio, M. *et al.* Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol* **16**, 653–664 (2021).
13. Johnson, M. L. *et al.* Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *JCO JCO.22.00975* (2022) doi:10.1200/JCO.22.00975.
14. Brahmer, J. R. *et al.* Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *JCO JCO.22.01503* (2022) doi:10.1200/JCO.22.01503.
15. Voron, T. *et al.* Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol* **4**, 70 (2014).
16. Socinski, M. A. *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* **378**, 2288–2301 (2018).
17. Nogami, N. *et al.* IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol* **17**, 309–323 (2022).
18. West, H. J. *et al.* Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 mutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. *J Immunother Cancer* **10**, e003027 (2022).
19. Hellmann, M. D. *et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *New England Journal of Medicine* **378**, 2093–2104 (2018).
20. Ahn, M. *et al.* MEDI5752 or pembrolizumab (P) plus carboplatin/pemetrexed (CP) in treatment-naïve (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase Ib/II trial | OncologyPRO. *Ann Oncol* **33**, S808–S869 (2022).
21. Boyer, M. *et al.* Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq 50\%$ : Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *JCO* **39**, 2327–2338 (2021)



22. Paz-Ares, L. *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **22**, 198–211 (2021).
23. Reck, M. *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* **6**, 100273 (2021).
24. Herbst, R. S. *et al.* Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* **16**, 1718–1732 (2021).
25. Horn, L. *et al.* Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *JCO* **35**, 3924–3933 (2017).
26. Rittmeyer, A. *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* **389**, 255–265 (2017).
27. Reck, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **375**, 1823–1833 (2016).

# PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LE CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES LOCALISÉS ET LOCALEMENT AVANCÉS



Dr C. Parent Le Berrurier C<sup>1,2</sup>, Dr L. Héraudet <sup>1,2</sup>, Dr C. Domblides C<sup>1,2,3</sup>

L'immunothérapie a rapidement modifié la prise en charge des patients atteints de cancers métastatiques de mauvais pronostic. C'est le cas pour le cancer du poumon, pour lequel nous disposons maintenant de plusieurs molécules en 1<sup>ère</sup> ligne et pour des lignes plus avancées. Logiquement, les immunothérapies ont ensuite été évaluées dans les stades III non résecables, avec des données intéressantes. Elles sont maintenant en cours d'étude en situation péri-opératoire. Dans cette revue, nous proposons de faire un tour d'horizon de la place de l'immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) résecables et de stade III.

## PLACE DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES DE STADE III

Au vu de la réponse à l'immunothérapie dans les cancers bronchiques métastatiques, la question suivante fut la place de l'immunothérapie dans les cancers bronchiques moins avancés, dits localement avancés, de stade III.

L'étude PACIFIC étudie l'effet d'un anti-PD-L1, le durvalumab, administré en entretien pendant un an, dans les CBNPC stade III traités par au moins deux cycles de chimiothérapie à base de platine associés à la radiothérapie. L'étude était en faveur de l'administration du durvalumab en entretien avec une survie à 5 ans de 42,9% dans le bras durvalumab et 33,4% dans le bras placebo <sup>1</sup>. Ces résultats ont conduit à l'obtention d'une AMM pour le durvalumab chez les patients répondeurs après radio-chimiothérapie concomitante, uniquement pour les tumeurs avec un PD-L1  $\geq$  1%. Pour les tumeurs avec PD-L1 négatif, il s'agit pour le moment d'une RTU.

Cette stratégie thérapeutique a été évaluée en condition de vie réelle (étude PACIFIC-R), avec environ 10% des patients ayant reçu une radio-chimiothérapie séquentielle <sup>2,3</sup>. Les résultats de l'analyse intermédiaire retrouvaient une SSP médiane de 22,5 mois, supérieure à celle observée dans l'étude PACIFIC. Il n'existait pas de signal négatif concernant la toxicité, avec 18,5% de pneumopathies dont 0,3% de grade 3 ou plus. L'étude PACIFIC-6 est en cours, évaluant l'administration de durvalumab en entretien pendant un an en cas de radio-chimiothérapie séquentielle (NCT03693300).

Devant ces résultats, l'étude COAST a été mise en place pour étudier des combinaisons d'immunothérapies afin d'augmenter les réponses observées <sup>4</sup>. Dans cette étude ont été évaluées les associations du durvalumab avec l'oleclumab (un anticorps anti-CD73 (métabolisme de l'adénosine)) ou le monalizumab

(anticorps anti-NKG2A, récepteur inhibiteur des cellules NK) en maintenance après traitement par radio-chimiothérapie. Même s'il s'agit de résultats intermédiaires avec un suivi court (11,5 mois), les 2 associations sont en faveur d'une meilleure efficacité de l'association d'immunothérapies avec une amélioration des taux de réponse objective et de la survie sans progression. Néanmoins, on notera que le bras comparateur, avec le durvalumab seul, sous-performe par rapport aux résultats obtenus dans l'essai PACIFIC. Les données de tolérance sont rassurantes même avec les associations. Devant ces résultats, l'étude PACIFIC-9 est en cours, évaluant cette combinaison en phase III des CBNPC traités par radio-chimiothérapie concomitante n'ayant pas progressé (NCT05221840). Enfin, l'étude PACIFIC-8 évalue l'association du durvalumab avec le domvanalimab (anticorps ciblant TIGIT) chez les patients n'ayant pas progressé après radio-chimiothérapie concomitante (NCT05211895).

L'association de l'immunothérapie à d'autres stratégies thérapeutiques a été évaluée dans les stades III pour augmenter les réponses. Ainsi, l'immunothérapie a été étudiée en concomitance de la radio-chimiothérapie, pour bénéficier des effets immunomodulateurs de la radiothérapie et de la chimiothérapie. Dans l'étude NICOLAS, une étude de phase II, le nivolumab est débuté pendant la radiothérapie, puis maintenue pendant un an. La survie globale (SG) à 2 ans est de 63,7%, contre 25 à 33% dans les études de radio-chimiothérapie seule et 66,3% dans l'essai PACIFIC et la survie sans progression à un an est de 53,7% <sup>5</sup>.

La Keynote-799 a évalué le pembrolizumab en concomitant de la radio-chimiothérapie <sup>6</sup>. Dans cette étude de phase II, les résultats sont prometteurs car il a été obtenu des taux de réponse à 12 mois de 79,7%, une survie estimée à un an de 81,3% et une survie sans progression estimée à un an de 67,1%. Enfin, l'étude DETERRED évalué l'atézolizumab en association à la radio-chimiothérapie concomitante <sup>7</sup>. Dans cette étude, il était prévu une maintenance après radio-chimiothérapie par 2 cures de chimiothérapie associée à l'atézolizumab, avant l'entretien par immunothérapie seule pendant un an. Les survies à 3 et 4 ans sont respectivement de 53,8% et 47,4%, avec des résultats similaires à ceux observés dans l'étude PACIFIC.

## L'IMMUNOTHERAPIE PERI-OPERATOIRE

Actuellement, la chimiothérapie reste la seule stratégie systémique validée dans les CBNPC accessibles à une résection

<sup>1</sup> Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.

<sup>2</sup> Université de Bordeaux.

<sup>3</sup> Laboratoire ImmunoConcEpt, CNRS UMR5164, Bordeaux.

chirurgicale en l'absence d'addiction oncogénique. Cela repose sur des données issues de différents essais analysés dans une méta-analyse sur données individuelles publiées en 2008, l'étude LACE, qui avait rapporté un bénéfice pour les chimiothérapies à base de cisplatine, avec un bénéfice en survie de 5,4% à 5 ans, d'autant plus important que la maladie est avancée<sup>8</sup>. De même, la chimiothérapie a été évaluée en situation néo-adjuvante, avec une méta-analyse sur données individuelles qui retrouve également un bénéfice de 5% de survie à 5 ans<sup>9</sup>. La question qui se pose est celle de la place de chacune de ces 2 stratégies, avec des avantages et des inconvénients à chacune, et des différences qui ne semblent pas majeures, même si aucun essai ne les a réellement confrontées.

Depuis l'avènement de l'immunothérapie dans les cancers, plusieurs études ont évalué sa place dans les stratégies péri-opératoires du cancer du poumon résécable, spécifiquement depuis l'arrivée des inhibiteurs de checkpoints immunitaires.

### L'immunothérapie adjuvante

La stratégie adjuvante a comme avantage de permettre l'analyse de l'ensemble des marqueurs sur la pièce opératoire, sur une tumeur naïve de toute exposition thérapeutique et donc sélection tumorale. De plus, elle ne retarde pas la chirurgie, qui pourra faire une évaluation ganglionnaire fiable. Le risque est que le temps de la chirurgie laisse la maladie micrométastatique se développer. De plus, seuls les patients qui récupèrent suffisamment après la chirurgie peuvent y être éligibles, même en cas de facteurs de risque de rechute.

Actuellement, l'atézolizumab a été validé par la FDA sur la base des données de l'étude IMPower010 qui évaluait dans les stades IB de plus de 4 cm à IIIA (TNM 7<sup>ème</sup> édition) l'intérêt de réaliser 1 an d'atézolizumab après la chimiothérapie adjuvante<sup>10</sup>. Les patients avec addiction oncogénique *EGFR* (11% de la cohorte) ou *ALK* (3% de la cohorte) pouvaient être inclus. La majorité des patients (environ 85%) ont reçu 4 cures de chimiothérapie. Après un suivi de 32,2 mois, l'étude est positive sur la survie sans maladie (SSM) dans les stades II à IIIA. Ainsi, à 3 ans, 60% des patients avec un PD-L1 positif traités par atézolizumab n'avaient pas rechuté, contre 48,2% dans le bras sans immunothérapie. Il existait un bénéfice amoindri lorsque les PD-L1 négatifs étaient ajoutés (analyse en intention de traiter), avec 57,9% versus 52,6% des patients vivants à 3 ans dans ce cas. C'est la raison pour laquelle la FDA n'a validé l'utilisation que pour les tumeurs avec PD-L1 positif. Néanmoins, l'efficacité est rapportée comme d'autant plus importante que le PD-L1 sur les cellules tumorales est important, c'est pourquoi l'EMA ne le recommande que pour les PD-L1 ≥ 50%.

Les patients avec addiction oncogénique ne bénéficiaient pas de l'immunothérapie. Les effets secondaires étaient tels qu'attendus avec une immunothérapie, avec 22% d'effets secondaires de grade ≥ 3, 29% d'interruption de traitement et 18% d'arrêts définitifs dont 11% pour des effets immuno-médiés. De plus, 12% des patients ont nécessité des corticoïdes pour traiter ces effets immuno-médiés.

Les données de SG sont pour le moment immatures. Après un suivi de 46 mois, la survie à 5 ans est de 76,8% dans le bras expérimental contre 67,5% dans le bras standard, et les différences observées dans les différents groupes sont non

significatives (médianes non atteintes). Ces données seront importantes pour voir si le bénéfice en SSM permet un allongement de la survie globale (SG), mais elles ne pourront pas être utilisées car l'analyse des critères de jugement est hiérarchique et la SSM dans la population en intention de traiter n'est pas validée.

Une autre étude a évalué l'immunothérapie adjuvante, et les données de l'analyse intermédiaire ont été rapportés récemment pour l'étude Keynote-091 (PEARLS) évaluant le pembrolizumab pendant 1 an pour les CBNPC de stades IB de plus de 4 cm à IIIA réséqués ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (85% environ de la population)<sup>11</sup>. Ici encore, les patients avec addiction oncogénique pouvaient être inclus (*EGFR* 6% environ et *ALK* 1,2%). L'analyse retrouve un bénéfice en SSM dans la cohorte complète, avec une SSM à 18 et 36 mois de 73,4% contre 64,3%, et 58% contre 50%. Les données concernant le groupe de patients avec PD-L1 ≥ 50% n'étaient pas pour le moment analysables. La tolérance reste correcte, avec 34,1% d'effets secondaires de grade ≥ 3, 38,1% d'interruption de traitement et 19,8% d'arrêts définitifs.

Ainsi, les 2 études sont globalement similaires dans les caractéristiques des populations, les traitements reçus, leur efficacité et les toxicités retrouvées. Il est nécessaire maintenant d'avoir plus de suivi dans cette situation adjuvante. De plus, le rôle de la chimiothérapie n'est pas évalué dans cette étude, puisque la majorité des patients en ont reçu. La chimiothérapie a ici un intérêt par l'immunomodulation qu'elle réalise via la libération de néoantigènes mais aussi en contrôlant les processus immunosuppresseurs. Une des questions est de savoir si une stratégie plus concomitante d'association entre la chimiothérapie et l'immunothérapie ne serait pas intéressante. Enfin, dans ces études, le statut PD-L1, évalué de manière différente, est un critère d'aide à la décision, mais ne semble pas suffisant, et des analyses exploratoires sont en cours à la recherche de nouveaux marqueurs. Le monitoring de l'ADN tumoral circulant en post-opératoire pourrait être un élément pour aider les cliniciens dans la décision de stratégies thérapeutiques.

Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer d'autres immunothérapies, comme le durvalumab (IFCT-1401 BR31, MERMAID-1) ou le nivolumab (ALCHEMIST-nivo).

### L'immunothérapie néoadjuvante

La place de l'immunothérapie en situation adjuvante reste questionnée face aux études de néoadjuvant. La stratégie néoadjuvante a comme avantage de réaliser plus tôt un traitement de la maladie micrométastatique, afin de limiter le risque d'évolution métastatique. Elle est donc plus adaptée lorsque la maladie semble évoluer rapidement. De plus, tous les patients pour lesquels il y a une indication à un traitement péri-opératoire pourront en bénéficier, et celle-ci peut potentiellement être mieux tolérée chez des patients qui sont en meilleure forme. Enfin, elle permettra d'évaluer la réponse pathologique qui, dans certaines tumeurs, est corrélée à la survie sans événement. Ce n'est pas encore le cas pour le cancer du poumon, en raison de données limitées pour le moment ne permettant pas de confirmer ce lien.

Plusieurs stratégies sont évaluées, soit immunothérapie seule ou en combinaison d'immunothérapies, soit avec la chimiothérapie.

## Immunothérapie seule

Tout d'abord, le nivolumab a été évalué en néoadjuvant, avec un schéma court de 2 perfusions d'immunothérapie avant une chirurgie qui intervenait dans les 4 semaines suivantes pour les stades I à IIIA<sup>12</sup>. Sur les 22 patients, seul 1 a présenté un effet secondaire de grade  $\geq 3$  (pneumopathie) qui n'a pas empêché la chirurgie. Les patients ont été opérés en médiane 18 jours après la dernière dose, avec un downstaging pour 40% d'entre-eux et une réponse pathologique majeure (MPR) et complète (pCR) pour 45% et 14,3% des patients de l'étude respectivement. Cette étude montrait la faisabilité d'une immunothérapie néoadjuvante sans effet délétère sur le délai de chirurgie ainsi que sur sa réalisation. Des analyses tumorales complémentaires ont montré une augmentation de l'infiltration en lymphocytes T après le traitement.

Les données de l'étude PRINCEPS évaluant l'atézolizumab dans les stades IA à IIIA non N2 ont été rapportées à l'ESMO en 2020<sup>13</sup>. Dans cette étude, les patients ne recevaient qu'une seule injection avant la chirurgie. Ici encore, aucun patient n'a vu sa chirurgie retardée ou annulée, démontrant la faisabilité d'une telle approche. Néanmoins, l'étude est négative, avec l'absence de MPR, ce qui peut être expliqué par le nombre insuffisant de perfusions en néoadjuvant et/ou le délai court entre la perfusion et la chirurgie. Ainsi, l'atézolizumab a également été évalué dans l'étude LCMC3 avec 2 cures en néoadjuvant dans les stades IB à IIIB avec, à l'analyse intermédiaire, 18% de MPR et 4,9% une pCR. Concernant la tolérance, 6% des patients ont présenté des toxicités de grade  $\geq 3$ <sup>14</sup>.

Le durvalumab a quant à lui vu son étude (IONESCO) suspendue. Il s'agissait d'évaluer la faisabilité de 3 cures de durvalumab en néoadjuvant dans les stades IB de plus de 4 cm à IIIA<sup>15</sup>. L'étude a été arrêtée du fait d'un excès de mortalité post-opératoire à 3 mois. L'analyse a posteriori a montré que ce sont plutôt les comorbidités des patients qui ont occasionné ces décès, plutôt que le durvalumab lui-même. Pour les 50 patients inclus, il n'y a pas eu d'effets indésirables de grade  $\geq 3$ , pas de retard à la chirurgie, et un taux de MPR de 18,6% et de pCR de 6%. L'étude a permis de montrer que les patients avec une MPR étaient ceux avec la SSM la plus longue, avec néanmoins un suivi court.

Au total, l'ensemble de ces études montrent la faisabilité de l'immunothérapie néoadjuvante, sans retard à la chirurgie ou complexités peropératoires. Néanmoins, les taux de MPR et pCR restent modestes, c'est pourquoi de nouvelles stratégies d'association sont développées, en se calquant sur les stratégies en situation métastatique.

## Combinaison d'immunothérapies

Le principal essai évaluant une telle stratégie est l'essai NEOSTAR. Les patients atteints de CBNPC de stades I à IIIA étaient randomisés entre un bras nivolumab seul pour 3 perfusions et un bras nivolumab (dose de 3 mg/kg) pour 3 perfusions et ipilimumab (dose de 1 mg/kg) pour une perfusion au J1<sup>16</sup>. Les patients pouvaient recevoir de la chimiothérapie adjuvante. La chirurgie devait intervenir dans les 3 à 6 semaines suivant la dernière perfusion. Les taux de MPR sont de 22% dans le bras nivolumab et 38% dans le bras combinaison et de pCR de 29% contre 9% respectivement. Encore une fois, l'étude de la tumeur retrouve un infiltrat plus important en lymphocytes T effecteurs et mémoire chez les patients répondeurs. Concernant la résecabilité, 89% des patients

restaient résecables. Le traitement est marqué par 10% de toxicités de grade  $\geq 3$  pour l'association contre 13% dans le bras nivolumab. Il conviendra de rester vigilant par rapport à l'immunothérapie néoadjuvante car, dans l'étude, 4% à 5% des patients dans chacun des bras n'ont pas pu être opérés ou dont la chirurgie a dû être décalée du fait de toxicités de grade  $\geq 3$ . Enfin, un patient (sur 21 dans le groupe association) a présenté une progression radiologique pour laquelle une chimiothérapie a été ajoutée, permettant la chirurgie.

## Combinaison d'une immunothérapie avec une chimiothérapie

Plusieurs études ont montré un bénéfice à cette association. L'objectif est ici d'avoir une synergie entre ces 2 familles de molécules pour augmenter les réponses pathologiques. Mais il s'agit également de limiter les risques de pseudo progressions qui rendent complexe l'évaluation préopératoire du fait de phénomènes inflammatoires<sup>17</sup>. Ainsi, dans l'étude NEOSTAR, il a été montré qu'ils pouvaient survenir dans 16% des cas alors qu'ils ne sont jamais retrouvés après chimiothérapie néoadjuvante seule. De plus, l'objectif est aussi d'éviter les hyperprogressions/progressions rapides qui peuvent conduire à une non opérabilité des patients.

L'essai Checkmate-816 a évalué l'association d'une chimiothérapie au nivolumab en comparaison d'une chimiothérapie seule, dans les stades IB à IIIA, pendant 3 cures<sup>18</sup>. La combinaison a permis d'améliorer les réponses pathologiques avec un taux de pCR de 24% contre 2,2%, un taux de MPR de 36,9% contre 8,9%, et une survie sans événements de 31,6 mois contre 20,8 mois. Ces résultats étaient corrélés à l'expression de PD-L1. La tolérance était similaire entre les 2 groupes, avec des toxicités de grade 3 et plus de 33,5% et 36,9% respectivement. Il n'y a pas eu plus d'augmentation du nombre de patients non opérés dans le bras expérimental (respectivement 1,1% et 0,6%), ni de retard à la prise en charge chirurgicale. L'administration d'une immunothérapie en plus de la chimiothérapie n'a pas conduit à des difficultés de résecabilité et de marges saines, les durées chirurgicales étaient sensiblement identiques, et les taux de conversion étaient identiques. Enfin, ici encore, l'ADN tumoral circulant pourrait être un biomarqueur de choix pour prédire la réponse et la survie des patients puisque, dans l'étude, la disparition de l'ADN circulant avant la 3<sup>ème</sup> cure était corrélée à une meilleure survie sans récurrence. Cette association a été validée par la FDA début 2022. Néanmoins, un suivi plus prolongé est nécessaire pour évaluer l'impact de cette stratégie sur la survie à long terme.

L'étude NADIM a également évalué l'association d'une chimiothérapie au nivolumab pour 3 cures dans les stades IIIA<sup>19,20</sup>. L'étude est également positive avec 83% de MPR et 63% de pCR. A 2 ans, 77,1% des patients étaient encore vivants. Il était observé, comme pour les autres études, environ 30% de toxicités de grade  $\geq 3$ , sans que ça ne retarde ou n'annule la chirurgie.

D'autres études sont en cours, dont l'étude AEGEAN (chimiothérapie et durvalumab pour 4 cures) pour laquelle un communiqué récent du laboratoire rapporte un bénéfice significatif en termes de MPR et pCR, avec des données de survie encore immatures. Par ailleurs, des études vont ouvrir avec des stratégies encore plus ambitieuses d'associations de chimiothérapie avec des doubles immunothérapies.



La question majeure est de savoir si ces traitements néoadjuvants rendent plus compliquée la procédure chirurgicale et augmentent les complications post-opératoires. Il n'existe pas de données après combinaison d'immunothérapie et de chimiothérapie, mais Sepesi et al. ont publié récemment les données de l'étude NEOSTAR, en les comparant à l'étude ICON de chimiothérapie néoadjuvante<sup>21</sup>. Les résections, réalisées en médiane 31 jours après la dernière dose, étaient complètes dans 89% des cas. Néanmoins, les chirurgiens ont évalué que dans 40% des cas, la résection était plus compliquée qu'une résection classique. Enfin, la morbi-mortalité post-opératoire était identique que les patients aient reçu une immunothérapie, une chimiothérapie ou pas de traitement néoadjuvant. Il existe également une courbe d'apprentissage, et ces chirurgies doivent, au même titre que précédemment, être réalisées dans des centres experts.

## CONCLUSION

L'immunothérapie donne des résultats prometteurs dans les stades localement avancés mais aussi dans les stades précoces. De nombreux développements sont en cours pour augmenter les réponses observées ainsi que les survies, au risque de voir majorer les toxicités des traitements.

Il est donc crucial de pouvoir mieux identifier les patients qui seront à même de répondre à ces traitements, ainsi que ceux qui nécessiteront des associations d'immunothérapies et/ou de chimiothérapies. L'objectif est de ne pas exposer des patients à des toxicités potentiellement délétères et prolongées, et, dans les stades précoces, de ne pas retarder la chirurgie, qui reste la pierre angulaire de la prise en charge.

## RÉFÉRENCES

1. Spigel, D. R. *et al.* Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **40**, 1301–1311 (2022).
2. McDonald, F. *et al.* PACIFIC-R: real-world characteristics of unresectable Stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy | OncologyPRO. *J Thorac Oncol* **16**, S737–S747 (2021).
3. Girard, N. *et al.* PACIFIC-R real-world study: Treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated w... | OncologyPRO. *Ann Oncol* **32**, S939–S948 (2021).
4. Herbst, R. S. *et al.* COAST: An Open-Label, Phase II, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination With Orlitinib or Monalizumab in Patients With Unresectable, Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* **40**, 3383–3393 (2022).
5. Peters, S. *et al.* Progression-Free and Overall Survival for Concurrent Nivolumab With Standard Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Stage IIIA-B NSCLC: Results From the European Thoracic Oncology Platform NICOLAS Phase II Trial (European Thoracic Oncology Platform 6-14). *Journal of Thoracic Oncology* **16**, 278–288 (2021).
6. Jabbour, S. K. *et al.* Pembrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol* **7**, 1351 (2021).
7. Liu, Y. *et al.* Final efficacy outcomes of atezolizumab with

chemoradiation for unresectable NSCLC: The phase II DETERRERD trial. *Lung Cancer* **174**, 112–117 (2022).

8. Pignon, J.-P. *et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *JCO* **26**, 3552–3559 (2008).
9. NSCLC meta-analysis collaborative group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* **383**, 1561–1571 (2014).
10. Felip, E. *et al.* Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **398**, 1344–1357 (2021).
11. Paz-Ares, L. *et al.* VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: Randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Annals of Oncology* **33**, 451–453 (2022).
12. Forde, P. M. *et al.* Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* **378**, 1976–1986 (2018).
13. Besse, B. *et al.* 1215O - SC Neoadjuvant atezolizumab (A) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase II PRINCEPS trial. *Annals of Oncology* **31**, S794–S795 (2020).
14. Kwiatkowski, D. J. *et al.* Neoadjuvant atezolizumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim analysis and biomarker data from a multicenter study (LCMC3). *JCO* **37**, 8503–8503 (2019).
15. Wislez, M. *et al.* 1214O Neoadjuvant durvalumab in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results from a multicenter study (IFCT-1601 IONESCO). *Annals of Oncology* **31**, S794 (2020).
16. Cascone, T. *et al.* Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med* **27**, 504–514 (2021).
17. Cascone, T. *et al.* Nodal immune flare mimics nodal disease progression following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Nat Commun* **12**, 5045 (2021).
18. Forde, P. M. *et al.* Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* **386**, 1973–1985 (2022).
19. Provencio, M. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* **21**, 1413–1422 (2020).
20. Provencio, M. *et al.* Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *JCO* **40**, 2924–2933 (2022).
21. Sepesi, B. *et al.* Surgical outcomes after neoadjuvant nivolumab or nivolumab with ipilimumab in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* **164**, 1327–1337 (2022).



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

Liberté  
Égalité  
Fraternité



# DÉPISTAGE DES CANCERS DU SEIN "DÉTECTÉ TÔT, MON CANCER DU SEIN A ÉTÉ SOIGNÉ AVANT QU'IL NE S'AGGRAVE."

MARYAM, 59 ANS

De 50 à 74 ans, le dépistage des cancers du sein est recommandé tous les 2 ans.



Pour en savoir plus, parlez-en avec votre médecin ou rendez-vous sur [cancersdusein.e-cancer.fr](https://cancersdusein.e-cancer.fr)



l'Assurance  
Maladie

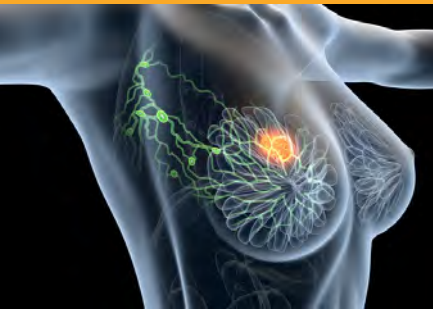


## PAROLES DE PATIENTES, PARCOURS DE SOINS ET TRAITEMENTS

Dr N. DOHOLLOU Dr A. DELEST Dr L.DUMINIL

Dr A. GESSON-PAUTE Dr A. NDOYE L.MEHATS M. DUHEZ A. FAGEDE

C. GAUDEBOUT Dr F.MALLEMOUCHE

**PAROLES DE PATIENTES : LE CANCER DU SEIN AVANT 50 ANS**

Les patientes qui vivent un cancer du sein avant 50 ans ont parfois des difficultés à se faire entendre lors du diagnostic. Les témoignages de Natacha, Mélanie et Cyrille mettent en avant l'importance capitale de l'écoute et de la prise en compte du risque de cancer du sein à tous les âges. Même si le « tableau général » est évocateur de pathologies bénignes, il faut parfois garder en tête le risque de cancer du sein pour éviter des retards de diagnostics. Ces derniers induisent parfois des cancers de hauts grades, des cancers métastatiques qui impliquent une prise en charge au long court.

Les cancers triples négatifs eux aussi de mauvais pronostics et très fréquents chez les jeunes patientes sont vecteurs de grandes angoisses.

Aussi, une fois le diagnostic posé, ces patientes ont des besoins d'accompagnement bien spécifiques et les associations de patientes peuvent être une ressource pour accompagner la prise en charge. Cyrille, Natacha et Mélanie portent des engagements associatifs auprès de leurs pairs, un chemin de résilience qui a favorisé leur rétablissement.

**NATACHA N. 41 ANS**

« En juillet 2020, au cours d'une séance d'autopalpation sans anomalie visuelle ou masse suspecte, je provoque l'écoulement unilatéral de deux gouttes de lait du mamelon droit par pression ». Face à ce signe potentiellement évocateur d'un cancer du sein, je consulte rapidement. Ma généraliste me prescrit un bilan mammaire « 38 ans et sans antécédents familiaux, c'est très probablement rien mais nous allons nous en assurer ». La gynécologue, en revanche, me prend pour une hypocondriaque « Examen clinique normal, ne pressez pas vos seins sinon vous allez stimuler la glande mammaire et faire sortir du lait » et ne me prescrit rien.

En septembre 2020, le radiologue qui réalise mon bilan mammaire me rassure sans pour autant fournir d'explication à ma galactorrhée isolée. La mammo 3D évoque un nodule d'aspect bénin, l'échographie 2 formations fibro-kystiques et la conclusion « seins normaux, pas de lésion suspecte, contrôle dans deux ans plus tôt si signe clinique ».

En février 2021, je sens un nodule dans mon sein droit. Je passe 2 mois à me documenter sur les affections bénignes et malignes du sein et je découvre la classification BI-RADS des

imageries mammaires. Mon bilan mammaire n'y fait pas référence et ne préconise pas une surveillance au bout de 4 mois.

En avril 2021, je revois ma généraliste: « Un nodule est palpable à l'emplacement spécifié sur la mammo. C'est lisse, mobile, pas du tout caractéristique d'une tumeur cancéreuse mais il faut refaire un bilan pour lever le doute ».

En mai 2021, le diagnostic tombe : cancer du sein canalaire infiltrant triple négatif de stade 1. Les cancers triples négatifs, de mauvais pronostic à un stade avancé, présentent un risque élevé de récurrence précoce dû à l'absence de traitements suffisamment efficaces et au manque de thérapies ciblées pour s'en prémunir.

**L'implication du médecin généraliste est essentielle dans le parcours semé d'embûches du diagnostic d'un cancer du sein chez une femme trop jeune pour le dépistage national et sans antécédents familiaux connus.**

« 40% des Triplettes ont moins de 40 ans lors du diagnostic ! Malgré un diagnostic posé au bout de 10 mois, je suis en rémission depuis mars 2022, j'ai repris le cours de ma vie et suis membre bénévole du Collectif Triplettes Roses. Cette association mobilise ses forces autour de 3 missions principales : faire connaître les cancers du sein triple négatifs, favoriser l'accès précoce aux traitements novateurs et soutenir la recherche ».

**MÉLANIE C.38 ANS**

« En septembre 2015, le jour de mes 31 ans, un résultat de biopsie va propulser ma vie dans le monde du cancer. 9 mois plus tôt, j'ai donné naissance à mon deuxième enfant et dès la première mise au sein, j'ai remarqué un changement sur mon sein gauche. Téton rétracté, difficulté à prendre le sein pour mon bébé, douleur à chaque tétée. Pendant de longs mois, j'ai alerté. D'abord les sages femmes à la maternité puis ma généraliste et aussi mon gynécologue. Nous avons tous pensé engorgement, mastite, mastose, testé l'arrêt de l'allaitement, les crèmes antibiotiques.. Le sein restait inexorablement induré et le mamelon s'enfonçait progressivement. Un jour, cette question Docteur ... C'est quand même pas un cancer ? » Et cette réponse sans appel : « Vous n'avez pas d'antécédents familiaux et vous êtes trop jeune pour avoir un cancer ».

**CENTRE AQUITAIN DU SEIN**

15-35, rue Claude Boucher - 33000 Bordeaux

Dr Nadine DOHOLLOU (Onco-sénologue)

Dr Alain DELEST (Chirurgien)

Dr Laura DUMINIL (Chirurgien)

Dr Amélie GESSON-PAUTE (Chirurgie sénologie/Reconstruction)

Dr Aïcha N'DOYE (Chirurgie sénologie/Reconstruction)

Lucie MEHATS (Educateur sportif)

Manon DUHEZ (Educateur sportif)

Alice FAGEDE : IDE

Cécile GAUDEBOUT (Conseillère en génétique)

Dr Françoise MALLEMOUCHE (Radio-sénologue)

Finalement, quelques semaines plus tard, une échographie enclenchera le diagnostic : zone tumorale (micro calcifications) de 8 cm et métastases osseuses diffuses. Toujours en traitement d'immunothérapie et d'hormonothérapie, je suis malgré tout en rémission aujourd'hui. Mon manque d'informations quant aux différents symptômes du cancer du sein, mon manque de connaissance de ma poitrine et le fait que je ne sois pas dans les « statistiques » m'ont fait perdre un temps précieux laissant au cancer le temps de faire son chemin. En 2017, nous avons fondé l'association Jeune & Rose pour accompagner les jeunes patientes par la pair-aidance, sensibiliser les professionnels de santé au dépistage du cancer du sein pendant la grossesse et l'allaitement (film Alerte Rose à disposition des soignants) et faire connaître les problématiques des jeunes femmes qui vivent un cancer du sein. Enfin, nous nous mobilisons pour apprendre les techniques de l'auto examen aux Jeunes femmes avec humour (projet le Télététon).

### CYRILLE B. 50 ANS

« Mon parcours a commencé fin janvier 2019, j'avais alors 48 ans, par un RDV chez mon généraliste pour un état général altéré (fatigue, digestion difficile, douleur modérée au niveau des côtes à droite), un état pas inquiétant mais qui ne me ressemblait pas. Il me prescrit une échographie abdominale en suspectant un problème de vésicule biliaire. Je suis donc partie, assez sereine, pour cet examen qui a révélé des nodules au foie et là, tout s'enchaîne très rapidement (scanner, mammographie, IRM, biopsie) j'avais l'impression d'être dans une machine à laver, sidérée, dépossédée de mon corps, perdue, apeurée. Un diagnostic de cancer du sein métastatique (foie et os) a été posé par mon oncologue et les traitements ont pu commencer. Depuis février 2020? les tepsan de contrôle montrent une réponse métabolique complète, je suis sous hormonothérapie et thérapie ciblée avec des effets secondaires non négligeables.

**Mon généraliste a su écouter ma parole, prendre en compte des symptômes inhabituels et ainsi permettre une prise en charge rapide, suite à la découverte fortuite d'un cancer de mauvais pronostic.**

Aujourd'hui, je m'investis dans une association « Rose Médoc » qui accompagne les femmes atteintes d'un cancer et qui vivent sur le territoire du Médoc (Aquitaine). Territoire sur lequel le sentiment d'isolement est encore plus fort du fait de l'éloignement des centres de soin et d'accompagnement.

Je prépare un DU de patient formateur au parcours en soin chronique au CHU de Bordeaux, afin d'intervenir dans la formation des futurs soignants pour leur transmettre mon expérience de la vie avec une pathologie chronique dans le but d'améliorer les pratiques. »

### LES SYNERGIES SOIGNANTS - SOIGNÉS

Parce que le cancer c'est aussi ça, une épreuve qui renforce, qui booste. C'est une étape de vie qui donne envie de se mobiliser, d'utiliser cette nouvelle force pour aller vers les autres, pour faire changer les choses ; de donner quelques réponses quand on a eu trop de questions ; faire preuve de résilience en transformant la douleur en force vive. Notre savoir expérientiel est un outil précieux que nous souhaitons partager auprès de nos pairs mais aussi auprès des professionnels de santé pour aider à faire bouger les lignes. Le partenariat patient est aujourd'hui fondamental, il permet de construire des ponts

entre soignant et soignés et ainsi d'améliorer les prises en charge en synergie .

Le rôle du médecin généraliste est primordial dans les parcours de soins, parcours de vie, que ce soit au moment du diagnostic, pendant la phases intensives des traitements et bien entendu après, il est le relais de proximité de l'oncologue. Sa connaissance du tissu local (professionnels de santé, associations, pharmaciens ...) lui permet d'orienter les patients vers d'autres accompagnements si le besoin s'en fait sentir.

### CANCER SEIN : PARCOURS DE SOINS - REGARDS CROISES

14 juillet 2002, 20 ans déjà que le premier plan cancer a vu le jour, plan de mobilisation nationale contre ce « drame », qui exige un effort considérable, en recherche, prévention et dépistage, en passant par les traitements et le soutien psychologique de la maladie.

3 plans cancer se sont succédés :

- Le premier, 2003-2007 comportait 70 mesures, 1/3 seulement seront réalisées mais déjà les problèmes de parcours et de coordination étaient soulignés, la Polyclinique Bordeaux Nord avait déjà participé à cette époque, en tant que site pilote, pour travailler sur les axes d'amélioration du dispositif d'annonce.

- Le deuxième plan de 2009 à 2013 avait souligné les inégalités de prise en charge et établit des propositions pour améliorer la coordination des soins et soulignait déjà l'importance du suivi après cancer, il insistait aussi sur le rôle primordial du médecin généraliste au centre du suivi du patient.

- Le troisième plan cancer avait souligné la nécessité d'optimiser les organisations et d'augmenter le pourcentage de patient participant à un essai clinique.

Le 4 février 2021, une stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021- 2030, a été mise en place avec 4 axes principaux :

- Le premier est de d'améliorer la prévention et d'accentuer l'effort de dépistage pour les programmes existants déjà comme pour le cancer du sein, cancer colo-rectal et du col de l'utérus, mais également préparer le dépistage de demain en ouvrant ces programmes à d'autres localisations comme les cancers du poumon, de la prostate et le mélanome.

Il est également prévu dans ce premier axe de développer le dépistage de précision pour mieux prendre en compte les risques individuels.

- Le deuxième axe est de limiter les séquelles et d'améliorer la qualité de vie, avec également l'objectif de faciliter l'accès à l'innovation diagnostique et thérapeutique pour davantage de personnes sur l'ensemble des territoires, et rendre la médecine de précision accessible à tous. Ce deuxième axe propose également un programme de désescalade thérapeutique, désescalade qui a déjà commencé pour les cancers du sein depuis quelques années, grâce à l'apport des signatures génomiques qui ont permis de diminuer les indications de chimiothérapie adjuvante, mais dont malheureusement le mode de financement n'est pas pérenne car encore dans le système du RIHN (actes innovants hors nomenclature). Ce second axe a également pour objectif de garantir la qualité, l'accessibilité et l'évolutivité de l'offre de soins de support, que ce soit pendant les traitements afin d'en améliorer la tolérance, mais également dans le cadre de l'après cancer, avec



notamment une prise en charge de l'activité physique adaptée et de soutien diététique afin de diminuer le risque de rechute et d'améliorer le pronostic.

- Le troisième axe est de développer la recherche sur les cancers de mauvais pronostic, dont un sous type de cancer du sein, les cancers dits triple négatif, avec la labellisation de centres d'excellence, dont la Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine fait partie. Il est important pour le pronostic de ces cancers de pouvoir les dépister rapidement et de mettre en place des filières d'entrée accélérées dans le parcours de soin, c'est d'ailleurs, en ayant pris conscience de cette urgence thérapeutique dans la prise en charge initiale, que nous avons créé en 2018 le Centre Aquitain du Sein, afin que toutes les étapes de prise en charge puissent se faire sur un mode accéléré et qu'il n'y ait pas de pertes de chance pour les patientes. Dans ce troisième axe, il est également souligné la nécessité d'améliorer la lisibilité de l'offre d'essais cliniques grâce à un portail mis à jour et facilement accessible.

- Le quatrième axe est de s'assurer que les progrès bénéficient à tous, et de lutter contre les inégalités par une approche pragmatique et adaptée aux différentes populations, et ceci sur l'ensemble des territoires. Ce quatrième axe cherche aussi à mobiliser les données de santé et l'intelligence artificielle pour relever de nouveaux défis et améliorer la qualité des soins.

Beaucoup de choses ont donc été faites depuis 20 ans pour l'organisation et la prise en charge des cancers, mais une étape reste difficile : c'est le moment où une femme, qui n'est pas encore patiente, se trouve une anomalie au niveau du sein, ou bien sort du cabinet de radiologie avec un résultat douteux et ne sait pas toujours vers qui se tourner, en général vers sa gynécologue ou le médecin traitant. Mais la multiplicité des intervenants et des lieux possibles de prise en charge peut être perturbante et retarder la prise en charge.

Ce sont ces éléments qui nous ont incité à créer en 2018, le Centre Aquitain du Sein.

Le CAS permet une prise en charge globale et multidisciplinaire de la pathologie mammaire bénigne et maligne, du dépistage à l'ensemble des traitements, avec l'organisation d'une véritable filière de soins, assurée sur un même lieu.

Tous les acteurs concernés par cette prise en charge, radiologues, sénologues, chirurgiens spécialisé (y compris en reconstruction mammaire), oncologues médicaux, anatomopathologistes, radiothérapeutes, se réunissent pour discuter de tous les dossiers au staff hebdomadaire de sénologie.

La prise en charge des patientes est assurée sur site du début de la prise en charge (bilan radio, gestes techniques), pour les traitements chirurgicaux, médicaux, chimiothérapie, thérapeutique ciblée, radiothérapie.

L'accès des patientes à des programmes de recherche clinique est proposé sur site ou en collaboration avec les autres structures de cancérologie régionale ou nationale.

Une consultation d'oncogénétique est possible sur place si l'indication est portée.

Il est également proposé aux patientes un accès aux soins de support, psychologue, diététicienne, socio-esthéticienne, assistante sociale et possibilité de participer à des activités physiques adaptées car la Polyclinique Bordeaux Nord est un

pôle sport et cancer en partenariat avec la CAMI (organisation nationale sport et cancer).

Cet accès aux soins de support est possible pendant les traitements mais aussi après les traitements dans le cadre d'un programme après cancer en partenariat avec l'ARS Nouvelle Aquitaine.

Depuis 20 ans d'énormes progrès ont été faits dans l'organisation de la prise en charge des patientes touchées par un cancer du sein mais nous aimerions dans les mois à venir proposer également un hôpital de jour de médecine intégrative, concept nouveau, peu développé encore en France, un peu plus en Europe, qui est une approche associant traitements médicaux conventionnels et thérapies complémentaires, centrées sur les besoins du patient, qui devient ainsi le principal acteur de ses soins, et donc investi dans son traitement.

## HISTORIQUE DU TRAITEMENT

Depuis l'Antiquité, le cancer du sein a servi de modèle pour mieux connaître la maladie. La mention la plus ancienne connue à ce jour du cancer du sein se trouve sur un papyrus égyptien daté entre 3000 à 2500 av. J.-C. Il n'existe alors aucun traitement.

Les premières descriptions d'actes chirurgicaux datent d'environ 1 600 avant Jésus-Christ. Vers 168 av. J.-C., le médecin grec Galien croit que le cancer du sein provient d'une trop grande quantité de bile noire dans le sang et qu'il s'agit d'une maladie systémique. Il a recours aux interventions chirurgicales pour retirer les tumeurs du sein et laisse les incisions saigner pour évacuer la bile noire.

De 476 à 1500, les premiers chrétiens croient que la maladie est d'origine divine et que seuls la foi et les miracles peuvent la guérir. Du 10<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> siècle, les médecins islamiques Ibn Sina (Avicenne) et Abu Al-Qasim Al-Zahrawi (Albucasis) relancent la médecine grecque et rédigent d'importants traités médicaux. Ils procèdent à des interventions chirurgicales limitées pour lutter contre le cancer du sein. Leurs idées seront partiellement répandues en Europe.

Ambroise Paré (1510-1590) dit « *qu'il faut trancher et ôter tout ce qui est corrompu, voire en couper un peu davantage afin qu'il n'y demeure aucune portion de ce qui pourrait avoir été pris par la nature du chancre* ».

Pendant très longtemps, les médecins n'ont eu à leur disposition qu'un seul traitement: l'ablation de la tumeur. Mais sans anesthésie et sans antiseptie, l'opération était bien souvent vouée à l'échec. Au cours des 19<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> siècles, un grand nombre de progrès importants sont réalisés.

La première date clé est celle de la mise en point de l'anesthésie générale en 1846.

En 1867, l'antiseptie devient efficace grâce à la découverte de produits et de procédés physiques et chimiques capables d'empêcher le développement de germes pathogènes ou de les détruire rapidement.

Le Dr W.S Halsted met au point et utilise dès 1890 la technique d'ablation radicale du sein (dite de Halsted) aussi appelée technique monobloc car elle consiste en l'ablation du sein, des

muscles sous-jacents et des ganglions lymphatiques situés sous le bras. Pour la première fois de l'histoire, le cancer du sein peut être traité et guéri de façon systématique.

En 1932, c'est le développement de la mastectomie radicale modifiée pour laisser en place les muscles du thorax qui aboutira en 1948 à la technique actuelle dite mastectomie selon Patey.

Le développement des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie) après la guerre, ont permis d'ajuster la chirurgie à la tumeur par quadrantectomie tout d'abord puis par tumorectomie élargie ou zonectomie épargnant le sein. S'y est associée depuis l'hormonothérapie. Ce sont les prémices de la chirurgie minimalement invasive associée à une politique globale de désescalade de l'ensemble de la stratégie thérapeutique. Le curage axillaire, à son tour, voit ses indications fondre au profit de l'exérèse des seuls ganglions sentinelles dès la fin des années 1990.

L'exérèse du ganglion sentinelle est désormais pratiquée en routine dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein. Mais la recherche se poursuit encore, toujours dans le but de préserver les patientes des effets délétères des techniques tout en leur offrant le soin le plus adapté. Il existe différentes techniques : isotopique (technétium 99mTc), colorimétrique (bleu patenté), combinée associant les deux méthodes précédentes. De nombreuses équipes utilisent dorénavant la technique isotopique de façon isolée. D'autres centres ne de service de médecine nucléaire, utilisent, à l'inverse, la technique calorimétrique seule. Toutefois, avec une seule méthode de détection, les risques de faux négatifs et le taux d'échec de détection augmentent. Par ailleurs, l'isotope nécessite l'emploi de la scintigraphie effectuée dans les heures qui suivent l'injection et alourdit le circuit préopératoire de la patiente (temps humain et machine). Le bleu patenté peut être responsable de réactions allergiques gravissimes (chocs anaphylactiques). Dans ce contexte, le développement de nouvelles techniques apparaît nécessaire:

- méthode par vert d'indocyanine couplée à l'imagerie par fluorescence
- identification par particules d'oxyde de fer super-paramagnétiques

Des études randomisées sont déjà terminées ou en cours afin d'évaluer ces nouvelles méthodes d'identification du ganglion sentinelle, alternatives intéressantes aux radioisotopes dans un contexte de difficultés potentielles d'approvisionnement dans le futur, de diminution vertigineuse du nombre de techniciens formés (manipulateurs radio) mais également une solution pour les établissements dépourvus de service de médecine nucléaire, ou enfin pour faciliter le circuit préopératoire en cas de chirurgie ambulatoire.

Sur le versant de la chirurgie mammaire, les années 2000 ont vu l'essor de la chirurgie oncoplastique qui non contente de conserver les seins même pour des tumeurs volumineuses prend aussi le parti de préserver son esthétique.

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de nouvelles armes: thérapies ciblées, immunothérapie.

Demain, la thérapie génique nous permettra sans doute de ne plus opérer les tumeurs du sein dans leur grande majorité. La

guérison pourra peut-être enfin s'envisager sans alopecie ni rançon cicatricielle. La reconstruction mammaire fera partie de l'histoire de la médecine et divertira sans doute les générations futures au travers de vieux manuels de chirurgie.

## CHIRURGIE SÉNOLOGIE ET RECONSTRUCTION

De nos jours, la chirurgie du sein est une spécialité à part entière, et un chirurgien sénologue spécialisé dans la prise en charge des cancers du sein doit pouvoir proposer à sa patiente l'ensemble des techniques chirurgicales possibles, du plus simple au plus complexe.

La conservation du sein quand elle est possible doit être proposée en l'ère intention à chaque patiente, même avec des techniques plus complexes d'Oncoplastie (traiter un cancer avec des techniques de chirurgie plastique). Et avec ces techniques chirurgicales adaptées à chaque quadrant du sein, il est maintenant possible de conserver un sein quand le rapport entre la taille tumorale et la taille des seins permet d'envisager une forme de sein et un résultat esthétique optimal. Dans certains cas, une plastie mammaire de symétrisation sera proposée à distance de la prise en charge du cancer si la patiente en ressent le besoin.

Au niveau de l'aisselle, il existe une désescalade chirurgicale depuis la technique du ganglion sentinelle, avec une réduction de la morbidité notamment du lymphœdème.

Concernant la reconstruction mammaire, elle doit pouvoir être proposée aujourd'hui à toutes les patientes devant être prises en charge par mastectomie sauf certains cas de cancer du sein inflammatoire et si la patiente ne le souhaite pas. Il n'y a pas d'obligation à réaliser une reconstruction immédiate ou secondaire mais il faut savoir le proposer à chaque patiente et le moment pour la reconstruction alors souhaitée sera celui de la patiente, l'âge n'étant pas une contre-indication.

Aujourd'hui de nombreux techniques de reconstruction sont proposées aux patientes, prothétiques, autologues, avec l'apport du transfert graisseux (encore appelé lipomodelage, lipofilling) qui peut être une technique de reconstruction mammaire en elle-même mais aujourd'hui les reconstructions sont composites (prothèse et lipomodelage / lambeau de muscle grand dorsal avec épargne musculaire et lipomodelage). Concernant les reconstructions par lambeaux les prélèvements musculaires sont de plus en plus limités afin de réduire la morbidité et les douleurs post opératoires.

Les patientes sont toujours prévenues que le parcours pour une reconstruction du sein est un parcours souvent long avec plusieurs temps opératoires qui sont dans la majorité des cas réalisés en ambulatoire et chaque patiente bénéficie d'un accompagnement par des kinésithérapeutes spécialisés (Réseau des Kinés du Sein, RKS).

Les chirurgiens spécialisés du Centre Aquitain du Sein prennent en charge également les patientes porteuses d'une prédisposition génétique qui souhaitent une chirurgie prophylactique mammaire, avec l'accompagnement par l'onco-psychologue nécessaire à leur parcours. Une reconstruction mammaire bilatérale avec conservation des aréoles et des mamelons est alors proposée.

## CAMI SPORT ET CANCER

### Historique de la CAMI:

La CAMI Sport & Cancer est une association loi 1901 à but non lucratif reconnue d'intérêt général créée par M. Jean-Marc Descotes, ancien sportif de haut niveau et le Dr. Thierry Bouillet, cancérologue au sein du CHU Avicenne. Elle est née, il y a 22 ans, d'une intuition : l'activité physique est un complément des traitements traditionnels pour aider les patients à augmenter leurs chances de rémission. Corroborée par de nombreux essais internationaux parus au fil de ces 20 dernières années, la mission de la CAMI Sport & Cancer s'est clarifiée, et l'association a su se développer pour aujourd'hui être en capacité d'accompagner 3 500 patients par semaine grâce à l'expertise d'une trentaine de Praticiens en Thérapie Sportive, sur environ 80 lieux de soins en ville et l'hôpital dans 29 départements en France. Depuis sa création en 2000, la CAMI Sport & Cancer s'efforce chaque jour d'implanter, dispenser et développer des programmes de thérapie sportive pour permettre à des milliers de patients touchés par un cancer d'être pris en charge pour diminuer les effets secondaires des traitements, améliorer leurs chances de rémission, diminuer leurs risques de rechute et améliorer leur qualité de vie. Pour cela, 3 programmes sont mis en place pour accompagner les patients tout au long du parcours de soin : A l'hôpital, les séances à l'hôpital s'adressent aux patients en début ou en cours de traitement. En ville, Les séances en ville s'adressent aux patients en cours ou fin de traitement. Tout public, Les séances Tout Public s'adressent aux personnes souhaitant pratiquer pour améliorer leur qualité de vie et leur santé physique (anciens patients). La thérapie sportive est l'approche thérapeutique utilisée par les Praticiens en Thérapie Sportive pour prendre en charge les patients. Le Médiété® est le socle des séances de thérapie sportive de la CAMI Sport & Cancer. Créé par Jean-Marc DESCOTES, co-fondateur et Directeur Général de la CAMI Sport & Cancer, le Médiété® est une méthode spécifiquement conçue pour répondre aux atteintes et limitations des patients atteints de cancer. Elle vise à préparer le corps à être capable d'exécuter n'importe quel exercice physique de manière efficace et sûre.

### Evolution des pratiques: thérapie sportive

De l'éducateur médico-sportive au praticien en thérapie sportive.

La Cami est passée d'une démarche sportive vers une démarche de soignant. Posture de soignant: Depuis deux ans, les praticiens en thérapie sportive sont passés d'une tenue proche de l'éducateur sportive (tee-shirt et jogging) vers une tenue de soignant (blouse). Cette volonté de la CAMI de se rapprocher de la posture de soignant s'est également matérialisée par des formations permettant l'utilisation d'un langage de plus en plus médical. Mais aussi, par la mise en place de compte rendu transmis aux oncologues ou médecins spécialistes. Groupes spécifiques: Grâce à la mise en place de l'article 51 entre la CAMI et la sécurité sociale, la mise en place des séances a changé. En effet, auparavant les patients s'inscrivaient aux séances lorsqu'ils le souhaitaient, il n'y avait de groupes fixes qui évoluaient ensemble. Depuis quelques mois, c'est le praticien qui construit les groupes de travail en fonction des objectifs thérapeutiques de prise en charge. Cette évolution permet de travailler de façon beaucoup plus

spécifique et efficace pour les patients. Et à nouveau de rentrer dans une démarche de soignant. Dans les séances, le nombre de patients par séances a diminué, passant de 10 à 7 personnes ce qui permet une adaptation plus précise et une meilleure observation lors de la séance. Et ainsi une meilleure efficacité des séances pour les patients. En résumé la CAMI est passée de séances d'activité physique adaptée permettant de garder les patients en sécurité à des séances de thérapie sportive visant à atteindre des objectifs thérapeutiques. Formations spécifiques: Les formations sont de plus en plus nombreuses et spécifiques. Elles permettent aux praticiens de rester au courant des traitements et ainsi d'adapter les prises en charge en thérapie sportive. Mais également, de travailler sur le corps avec notamment des formations poussées en anatomie et en cinésiologie ce qui permet aux praticiens une meilleure compréhension du corps.

De plus, de nombreuses formations permettent d'adopter et renforcer la posture de soignant. La formation continue permet de manière générale au praticien de faire évoluer ses connaissances et sa pratique régulièrement.

### **EVOLUTION DU MÉTIER « INFIRMIER(E) D'ANNONCE »**

Décrit pour la première fois dans le premier plan cancer 2003-2007 dans la mesure concernant le dispositif d'annonce, le métier « infirmier(e) d'annonce » a été réellement instauré dans les structures à partir de 2005. La Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine a très vite pu s'inscrire dans ces recommandations puisque ce poste a été créé en 2006 permettant ainsi à chaque patient de bénéficier d'un dispositif d'annonce complet. Initialement, il s'agissait essentiellement d'un temps d'écoute active accordé au patient, une reformulation de sa compréhension de l'annonce de la pathologie, du traitement associé et surtout, des risques et de la gestion des toxicités liées aux traitements.

Ces 10 dernières années, la place du patient a évolué, il est devenu un acteur principal de son parcours de soins. Pour y parvenir, le rôle de tous les acteurs de santé de son parcours a donc évolué également. Ainsi, au temps d'écoute et de reformulation de la consultation d'annonce infirmière sont venues s'ajouter l'évaluation des besoins et l'orientation vers les soins de support. Plus seulement les soins de support conventionnels comme la prise en charge diététique, sociale ou encore psychologique.

De nombreuses thérapies complémentaires sont venues étoffer l'offre de soins et continuent d'ailleurs de l'enrichir. Pour citer quelques exemples, il me paraît évident d'évoquer l'Activité Physique Adaptée qui a maintenant une place évidente dans le parcours de soins d'un patient. Tout comme la sexualité qui, grâce aux dernières recommandations est également un point essentiel à aborder avec chaque patient.

La notion d'Education Thérapeutique, historiquement plutôt réservée aux patients souffrant d'une maladie chronique, a fait sa place également en oncologie. Suite logique à la volonté que chaque patient soit acteur de son parcours. Ce sont alors nos habitudes de soignant qui ont su s'adapter: « que sait le patient? que veut-il ? de quoi a-t-il besoin ? ».

Ces parcours, de plus en plus longs et parfois complexes ont fait émerger la nécessité de mettre en place une coordination.

Qui de mieux qu'un(e) infirmier(e) pour harmoniser ces parcours? Ce nouveau métier d'infirmier(e) de coordination s'adapte à chaque patient, à chaque structure. En effet, il permet de faire le lien et de donner de la visibilité à tous les acteurs qui interviennent auprès du patient. Ces parcours, de plus en plus longs et parfois complexes ont fait émerger la nécessité de mettre en place une coordination.

Qui de mieux qu'un(e) infirmier(e) pour harmoniser ces parcours? Ce nouveau métier d'infirmier(e) de coordination s'adapte à chaque patient, à chaque structure. En effet, il permet de faire le lien et de donner de la visibilité à tous les acteurs qui interviennent auprès du patient. Il me paraît important d'aborder le métier d'infirmier(e) en pratiques avancées qui s'installe petit à petit dans le parcours de nos patients grâce à son champs d'exercice varié et élargi.

Une chose est sûre, tout comme les traitements de l'oncologie évoluent, la place de tous les acteurs du parcours de soins du patient sont amenés à évoluer encore et encore.

#### **RÔLE DE L'ARC DANS LE PARCOURS DE SOIN DU PATIENT**

L'ARC travaille en collaboration avec le médecin investigateur et les co-investigateurs. Son rôle principal est de mettre en œuvre l'observance au protocole de recherche clinique en accord avec les BPC. Il intervient dès le screening pour identifier les patients potentiellement incluables à l'étude, il organise le parcours patient pendant toute la durée du traitement et assure le suivi post traitement tel que défini dans le protocole. Son activité passe par la prise de RDV protocolaires (imageries, chirurgie, consultations, etc.), l'organisation des prélèvements centralisés, l'aliquotage et la congélation des échantillons, la déclaration des événements indésirables et le recueil et la saisie des données. Ces données saisies sur l'eCRF (cahier d'observation électronique) permettront l'analyse statistique de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Les conclusions établies définiront la balance bénéfices/risques et les effets indésirables liés au traitement ou au schéma thérapeutique. Les essais cliniques contribuent ainsi à faire évoluer les stratégies de prise en charge des patients.

#### **VERS UN DÉPISTAGE PERSONNALISÉ DU CANCER DU SEIN : QUEL EXAMEN POUR QUELLE FEMME ?**

**Focus sur l'étude MyPeBS à laquelle participent les médecins du CAS**

Depuis la fin des années 80, des programmes de dépistage organisé par mammographie ont été introduits dans un nombre croissant de pays Européens.

Dans la stratégie actuelle, toutes les femmes entre 50 et 74 ans invitées, sont dépistées de la même manière par mammographie tous les 2 ans.

Or les femmes ne sont pas toutes pareilles : chaque femme a son propre risque de développer un cancer du sein en fonction de nombreux facteurs de risque tels que génétique, la densité mammaire, le mode de vie, l'exposition hormonale.

L'étude MyPebs, à laquelle participe l'équipe médicale du CAS (radiologues, gynécologues et oncologues sénologues), a pour but de répondre à cette question simple mais fondamentale: est-il préférable de personnaliser le type et la fréquence du dépistage du cancer du sein en fonction du risque individuel de chaque femme ?

MyPeBS compare le dépistage personnalisé basé sur le risque individuel au dépistage standard. La stratégie personnalisée propose des examens d'imagerie ( mammographie, IRM, échographie) plus fréquents aux femmes à risque élevé de cancer du sein, et moins fréquents aux femmes à bas risques (par rapport à la moyenne de la population générale de la même tranche d'âge).

MyPeBS est la première étude clinique internationale et s'adresse aux femmes entre 40 et 70 ans n'ayant jamais eu de cancer du sein .





RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



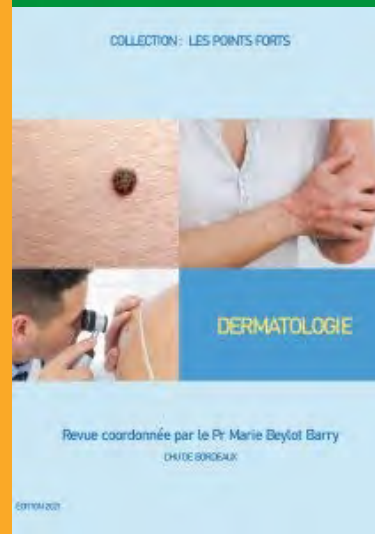
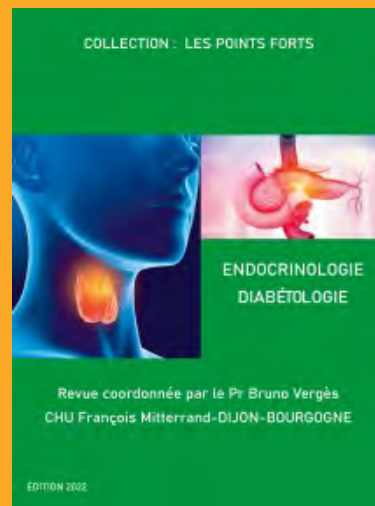
**FAITES  
LES BONS CHOIX  
DÈS MAINTENANT** **VOUS VOUS  
REMERCIEREZ  
PLUS TARD**

Tabac – Alcool – Alimentation – Activité physique.  
En changeant nos comportements, on pourrait éviter près de la moitié des cancers.

**POUR ÉVITER LES CANCERS DE DEMAIN,  
C'EST AUJOURD'HUI QU'IL FAUT AGIR.**

Plus d'informations sur [e-cancer.fr](https://e-cancer.fr)





*Une expertise au service des professionnels de la santé*

*Depuis plusieurs années, LDL CONSEIL accompagne les projets en  
Secteur Médical.*

*Qu'il s'agisse de conseils, d'accompagnement ou d'éditions de revues  
spécialisées, nos équipes mettent en lien les professionnels de la  
santé en proposant des outils marketing adaptés .*

[www.ldl-conseil.com](http://www.ldl-conseil.com)



LDL Santé 16bis rue d'Odessa 74014 PARIS

Tél : 01 86 96 90 69

Mail : [info@ldl-conseil.com](mailto:info@ldl-conseil.com)