

# Abstracts des IFODS

## Le futur de l'oncologie / *The future of oncology*

### Programme de la session Société française du cancer (SFC)

Président : Manuel Rodrigues

Modérateurs : Jean-Pierre Armand, Marie Dutreix, Aurélien Gobert, Gérard Milano, Jacques Robert, Jean-Philippe Spano

Société française du cancer, Paris, France

manuel.rodrigues@curie.fr

L'oncologie est un domaine qui a beaucoup bougé ces dernières décennies. Il y a 20 ans, on séquençait le premier génome humain ; il y a 20 ans, apparaissaient les toutes premières thérapies ciblées ; il y a 20 ans, l'immunothérapie n'intéressait presque personne ; il y a 20 ans, les soins de support n'étaient pas encore une discipline en soi et les soins palliatifs n'étaient pas enseignés dans le tronc commun des études de médecine en France. Depuis tout a changé.

L'objectif de cette session est, au regard des innovations actuelles et de ce qui se prépare dans les laboratoires, de se projeter dans les 20 prochaines années, dans trois domaines clés de l'oncologie que sont la génomique des tumeurs, les *CAR-T cells*, la recherche en règle général. Nous aborderons également les conséquences financières des évolutions à venir. Cette session sera organisée avec la *European Association for Cancer Research* (EACR) et la *American Association for Cancer Research* (AACR).

Programme de la session :

- Le futur de la recherche (Daniel Peeper, EACR) ;
- Le futur de la génomique des cancers (Josh Waterfall, Institut Curie) ;
- Le futur de l'immunothérapie (Stéphane Depil, Collectis) ;
- Impact financier de l'innovation (Lionel Perrier, Centre Léon Bérard).

### Impact financier de l'innovation en oncologie

Lionel Perrier

Université de Lyon, Centre Léon Bérard, GATE L-SE UMR 5824, Lyon, France

lionel.perrier@lyon.unicancer.fr

Aux États-Unis, les prix des médicaments innovants en cancérologie ont été multipliés par cinq à dix fois en l'espace de quinze ans [1]. En 2014, les prix d'une année de traitement de tous les nouveaux anticancéreux approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) étaient supérieurs à 120 000 US\$. Corrigé de

l'inflation, le coût par année de vie gagnée est passé de 54 100 US\$ en 1995 à 207 000 US\$ en 2013 [2]. En France, le prix moyen par année de vie gagnée de 63 produits anticancéreux inscrits au remboursement était de 15 877 € en 1996. Il atteint 175 968 € en 2016 [3]. Ces hausses doivent être rapportées aux revenus disponibles bruts des ménages (57 797 US\$ et 41 358 US\$ *per capita* respectivement pour les États-Unis et la France), au ralentissement de la croissance économique de long terme dans les pays les plus avancés ou encore à l'envolée des dettes publiques [4]. À cela s'ajoute l'accroissement des populations cibles ; par exemple, en France, près de 10 millions de patients sont atteints d'une affection longue durée.

Dans ce contexte, l'augmentation sans précédent des coûts de certains traitements innovants pose toujours plus crûment la question de leur soutenabilité financière voire sociétale (faillite personnelle des patients atteints de cancer aux États-Unis, révision de la répartition de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie [ONDAM] en France) [5]. Par ailleurs, l'incertitude sur les bénéfices cliniques attendus est parfois majeure et les gains en santé pas toujours démontrés [6-7]. En conséquence, pour relever ces défis, des solutions doivent être rapidement explorées (certaines font d'ores et déjà l'objet d'expérimentations), parmi lesquelles l'instauration d'un financement à l'épisode de soin, l'incitation à une prise en charge partagée (Ipep), la définition d'un prix juste basé sur les sommes investies par les industriels pour la recherche et de développement du produit avec un retour sur investissement raisonnable et l'instauration d'une valeur de référence [8].

#### Références

1. Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV, et al. In support of a patient-driven initiative and petition to lower the high price of cancer drugs. *Mayo Clin Proc* 2015 ; 90(8) : 996-1000.
2. Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the market for anticancer drugs. *Journal of Economic Perspectives* 2015; 29(1) : 139-62.
3. Assurance maladie. *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses*. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2018. 2017.
4. OCDE. *Produit intérieur brut (PIB) (indicateur)*. 2018. doi: 10.1787/dddb17ae-fr
5. Zafar SY. Financial toxicity of cancer care: it's time to intervene. *J Natl Cancer Inst* 2015 ; 108(5). Pii : djv370.
6. Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017 ; 359 : j4530.

7. Dickson R, Boland A, Duarte R, et al. EMA and NICE appraisal processes for cancer drugs: current status and uncertainties. *Appl Health Econ Health Policy* 2018 ; 16(4) : 429-32.

8. Marckmann G, In der Schmitzen J. Financial toxicity of cancer drugs: possible remedies from an ethical perspective. *Breast Care (Basel)* 2017 ; 12(2) : 81-5.

## Session infirmières / Nurse session

### Recommandations et bonnes pratiques dans la prise en charge infirmière des effets secondaires dans le traitement par chimiothérapie

**Elianne Dubois**

IDE consultation d'annonce, Centre G. Leclerc, Dijon, France

eliane5.dubois@orange.fr

La chimiothérapie dite conventionnelle utilise des médicaments dont le mode d'action principal a pour cible les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire, qu'elle soit normale ou néoplasique : cette action est dite « cytotoxique » ou « cytostatique ».

Les médicaments de chimiothérapie s'attaquent aux cellules cancéreuses, mais également aux cellules saines de l'organisme qui se divisent rapidement comme les cellules de la moelle osseuse, les cellules du tube digestif, les cellules à l'origine des cheveux et des poils et celles à l'origine de la reproduction. Chaque médicament de chimiothérapie a une toxicité particulière et agresse donc plus ou moins tel type de cellule. Ces toxicités ne sont pas systématiques, mais sont fréquentes et temporaires. Elles sont également variables selon les dosages du médicament utilisé, la sensibilité individuelle de la personne, le type de chimiothérapie et d'une cure à l'autre.

Grâce à l'administration de médicaments adaptés en prévention de l'apparition de ces effets, de conseils pratiques et de soins spécifiques, les effets secondaires induits peuvent ainsi en être limités voire évités. Le bon contrôle des effets secondaires a un impact majeur sur la qualité de vie, les activités quotidiennes, les activités professionnelles, la vie sociale et relationnelle.

Pour obtenir une évaluation commune et universelle de ces effets, il est indispensable de grader chaque effet secondaire à l'aide d'un outil universel appelé CTCAE V4 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

### Procédure de prise en charge des radiodermites à l'Institut Gustave-Roussy

**Annick Vignozzi**

Cadre de santé, Institut Gustave-Roussy, Département oncologie-radiothérapie, Villejuif, France

annick.vignozzi@gustaveroussy.fr

La radiodermite est la toxicité cutanée induite par la radiothérapie. La fréquence et la gravité sont fonction de la dose (au-delà de 50 Gy), favorisées par un étalement court, un fractionnement limité, un volume important et une tumeur infiltrante. La sévérité de la radiodermite est classée en grades selon la classification de l'Institut national

du cancer américain (NCI/CTCAE - *National Cancer Institute/ Common Terminology Criteria For Adverse Events*).

Certains facteurs peuvent aggraver la radiodermite : une chimiothérapie et/ou immunothérapie concomitante, des thérapies ciblées (EGFR), une altération préalable du revêtement cutané.

La gestion de cet effet secondaire majeur impose une prise en charge préventive et curative. Un protocole de soin élaboré avec le groupe Plaies et Cicatrisation, les radiothérapeutes, dermatologues et pharmaciens de l'Institut Gustave-Roussy permet un consensus de prescriptions. L'arbre décisionnel guide les médecins et soignants dans l'application des bonnes pratiques. Le service d'hospitalisation accueille les patients pour leur radiochimiothérapie ; 80 % sont traités pour des pathologies ORL. Un focus particulier a été mis en place sur les risques de radiodermites cervicales.

Les objectifs de soins sont :

- d'éduquer le patient au respect des règles hygiéno-diététiques et aux mesures de prévention ;
- de prendre rapidement et efficacement en charge les premiers signes cutanés.

La finalité est d'éviter les complications, de ne pas devoir suspendre ou interrompre le traitement pour une toxicité limitante.

Les deux facteurs essentiels dans la prévention et la prise en charge des radiodermites sont un abord multidisciplinaire et une compliance des patients.

Je présenterai donc, lors de mon intervention, les modalités de prévention, de dépistage, d'évaluation et de prise en charge de cet effet secondaire fréquent et limitant chez les patients atteints de pathologies cancéreuses ORL traités par radiochimiothérapie dans notre institution.

### Recherche en soins

**Sabrina Mehiz**

Haute École Arc Santé, HES-SO, Professeure chargée d'enseignement HES, Master sciences cliniques, pratique avancée en oncologie, Neuchâtel, Suisse

sabrina.mehiz@gmail.com

Le développement de la profession infirmière, notamment à un niveau de pratique avancée, ne doit pas être centré sur le transfert de tâches du médecin vers l'infirmière de pratique avancée (IPA). Le métier socle, la discipline des sciences infirmières, nous permet d'avoir une pratique ancrée, de répondre à des critères scientifiques, d'avoir une méthodologie, et de développer de la recherche en sciences infirmières. Les avancées technologiques et techniques ont contribué à enrichir l'exercice de la

profession infirmière, qui assume de plus en plus de responsabilités, avec l'enjeu de garantir la qualité et la sécurité des soins. Pour ce faire, les professionnels de santé ont recours aux bases de données, aux résultats de la recherche pour que leurs soins respectent les dernières recommandations et données probantes. L'infirmière d'aujourd'hui implémente les savoirs scientifiques au service de la clinique, elle est un acteur de changement : c'est l'exercice du leadership ! Les infirmières

depuis 2009 ont une licence en soins infirmiers ; cette ingénierie de la formation rend accessible les données scientifiques, la méthodologie de recherche, la lecture critique d'articles, etc. Il s'agit de la norme européenne. C'est pourquoi l'accès aux bases de données devrait être favorisé dans les hôpitaux et permettre aux professionnels de santé d'avoir une pratique clinique sécuritaire, mise à jour, répondant aux dernières recommandations.

## ●

### Consensus et recommandations sur le cancer du sein / *Consensus and guidelines on breast cancer*

#### Tomosynthèse et angio-mammographie: la nécessité d'un IRM ?

**Luc Rotenberg**

RPO – ISHH, Clinique Hartmann-Ambroise Paré, Institut hospitalier franco-britannique, Neuilly-sur-Seine – Levallois-Perret, France

lucrotenberg@wanadoo.fr

*Tomosynthèse (DBT)*. La mammographie demeure l'examen de référence pour le dépistage et la détection des lésions mammaires. Bien qu'améliorée par les techniques numériques, elle conserve une sensibilité et une spécificité limitées en cas de seins denses.

La tomosynthèse 3D optimise la détection, la caractérisation et la localisation des lésions par un séquençage 3D en coupe du sein, permettant une meilleure sensibilité et spécificité, avec notamment une diminution des faux positifs et du taux de rappels dans le cadre du dépistage.

*Angio-mammographie (CESM)*. La CESM est une nouvelle technique d'imagerie permettant de détecter l'angiogénèse tumorale des cancers du sein.

Les études cliniques ont montré une performance diagnostique supérieure à la mammographie et à la mammographie + échographie pour la détection des cancers du sein. Les indications cliniques potentielles sont superposables à celles de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Elle associe une mammographie numérique plein champ avec une injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Deux acquisitions en haute et basse énergies permettent une imagerie spectrale par combinaison après injection du produit de contraste. L'analyse des images recombinaison est fondée sur les critères de rehaussement et l'analyse morphologique.

L'examen est rapide, peut être fait juste après une mammographie avec les mêmes incidences.

La CESM est cependant contre-indiquée en cas d'allergie aux produits de contraste iodés. Avec les radiations ionisantes, elle est déconseillée dans le dépistage des femmes à risque.

*L'imagerie par résonance magnétique mammaire (IRMm)*. Parmi les indications de l'IRMm, figurent en bonne place le suivi et la détection des cancers du sein chez les patientes à risque, incluant le jeune âge, les

antécédents personnels ou familiaux avec ou sans mutation.

La sensibilité de l'IRMm chez les patientes à risque se situe entre 61 % et 86 %, tandis que la mammographie ne dépasse pas 33 % à 36 %. Leurs spécificités respectives sont de 90 à 95 %.

Le taux de détection de l'IRMm est largement supérieur au couple mammographie-échographie (15 % vs 6 %). Les limites de l'IRMm sont la claustrophobie et l'allergie au chélates de gadolinium.

*CESM : quelle place par rapport à l'IRM ?*

- Application équivalente à l'IRM :
  - bilan d'extension d'un cancer du sein ;
  - CCI seins denses ;
  - discordance taille mammo/taille échographique ;
  - impasses diagnostiques ;
  - recherche de récidive ;
  - évaluation thérapeutique ?
- Dépistage des femmes à risque ?
  - indication d'IRMm ;
  - non recommandé pour la CESM en raison de la radio-sensibilité de cette population.

#### Sentinel lymph node biopsy for every EBCs: enlarging the indication?

**Catherine Uzan**

Pitié-Salpêtrière, Chief of Gynecological and Breast Surgery Department, Paris, France

catherine.uzan@aphp.fr

Sentinel lymph node (SLN) biopsy has benefited the staging of breast cancer. Initially limited as first-line treatment for unifocal tumours of less than 2 cm, the extent of indications has steadily progressed. The initial cut-off size for the tumour has increased. Recent studies have demonstrated safety by avoiding axillary lymph node dissection (ALND) in a substantial number of patients with positive SLN. The use of SLN biopsy has also been extended as a combined treatment with neoadjuvant chemotherapy and in the situation of multifocal lesions. Inflammatory breast cancer and clinical or histological N+ before surgery are still contraindications for SLN. However, it is hoped

that N+ cases may result in a complete response after chemotherapy (ongoing studies). Also, SLN biopsy for N-cases (based on the clinical picture and ultrasound) with small tumours should perhaps be avoided. One must keep in mind that not only is surgery becoming less frequent but it is important to coordinate the different treatments to be sure to maintain oncological safety. All these developments together with ongoing studies and potential future directions are presented.

### Deescalate radiotherapy for some EBCs: a standard or an option?

Céline Bourgier

Regional Cancer Institute, Montpellier, France

celine.bourgier@icm.unicancer.fr

While adjuvant treatments for early breast cancers have significantly improved patients' overall survival, some patients will still develop locoregional relapses and/or severe late radio-induced toxicities. Some clinical trials of de-escalation with prospective cohorts are ongoing for patients with a very low risk of locoregional relapses even though the probability of normal tissue complications was not the main criterion for inclusion. We will discuss how to personalize locoregional treatment according to the risk of late radio-induced side effects and identify patients at low risk of locoregional relapse.

### Les inhibiteurs de PARP pour les patientes présentant une mutation BRCA : intérêt dans les cancers du sein métastatiques ?

Véronique Diéras

Centre Eugène Marquis, Rennes, France

v.dieras@rennes.unicancer.fr

La grande majorité des cancers du sein héréditaires est liée à des mutations germinales des gènes *BRCA1* ou *2*. Les tumeurs avec une mutation *BRCA* présentent un défaut dans les mécanismes de réparation de l'ADN selon la voie de la recombinaison homologue (HR). Les enzymes PARP (poly [ADP-ribose] polymérase) représentent un groupe enzymatique impliqué dans les réponses aux lésions de l'ADN. Le concept de létalité synthétique repose sur l'inhibition de ces enzymes dans une tumeur présentant déjà un déficit de la fonction *BRCA*. Différents inhibiteurs de PARP sont en développement clinique : olaparib (Kudos/Astra Zeneca), rucaparib (Pfizer, Clovis), véliparib (Abbvie), niraparib (Merk/Tesaro) et talazoparib (Lead/Biomarin/Medication/Pfizer). Le mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP est complexe, associant une inhibition de l'activité enzymatique avec compétition au niveau du site catalytique, mais également une activité de trapping des protéines PARP sur l'ADN lésé, empêchant l'action des protéines de réparation et entraînant des lésions double brins, expliquant les différences d'activité en monothérapie et de toxicité [1]. La preuve de concept de l'inhibition de PARP dans les tumeurs du sein mutées a été démontrée

avec l'olaparib, avec un taux de réponse objective de 41 % [2]. En monothérapie, trois grandes études ont été réalisées comprenant un inhibiteur de PARP en monothérapie vs une chimiothérapie au choix du médecin. Dans la première étude publiée, OLYMPIAD, la survie sans progression est significativement plus longue avec l'olaparib que la chimiothérapie (7 mois vs 4,2 mois,  $p < 0,001$ ) [3]. La seconde, EMBRACA, démontre également un bénéfice en survie sans progression du talazoparib vs chimiothérapie (8,6 mois vs 5,6 mois,  $p < 0,001$ ) [4]. Dans ces deux études, le profil de tolérance est en faveur de l'inhibiteur de PARP. La troisième étude BRAVO avec le niraparib n'a pas encore été présentée. La principale question est le positionnement par rapport à une chimiothérapie à base de sel de platine, ayant démontré une activité importante dans les tumeurs *BRCA* mutées. En association avec une chimiothérapie, dans l'étude de phase II randomisée, l'ajout du véliparib à l'association carboplatine-paclitaxel n'a pas démontré d'augmentation statistiquement significative de la survie sans progression.

Clairement, les inhibiteurs de PARP représentent une nouvelle approche thérapeutique dans les tumeurs *BRCA* mutées au stade métastatique. Leur activité dans les stades précoces est en cours d'étude, de même que dans les tumeurs présentant un profil « *BRACness* ». Il reste cependant à mieux définir leur positionnement dans la stratégie thérapeutique, notamment vis-à-vis d'une chimiothérapie à base de sel de platine. Une administration séquentielle comme dans les cancers de l'ovaire pourrait être importante. Il faudra également mieux caractériser les mécanismes de résistance et les biomarqueurs. De plus, il existe un rationnel préclinique fort pour associer ces composés à d'autres thérapeutiques ciblées et à l'immunothérapie.

#### Références

1. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J, et al. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med* 2016 ; 8(362) : 362ps17.
2. Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 235-44.
3. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 523-33.
4. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2018 ; 379(8) : 753-63.

### *PIK3CA* mutation: "Does it really matter for treatment strategies in ER-positive MBCs?"

Sandra M. Swain

MD, FACP, FASCO, Georgetown University Medical Center, Washington, USA

sandra.swain@georgetown.edu

Activation of the *PI3K* pathway contributes to tumour growth, survival, and resistance to anti-cancer therapies. There are several compounds in clinical trials and in

development to target *PI3K* mutation in breast cancer. A *PI3K* mutation occurs in 20-50% of breast cancer with the largest percent in ER-positive breast cancer. The mutation confers a worse prognosis in HER2-positive breast cancer. The SOLAR1 trial reported a PFS benefit with alpelisib and fulvestrant versus fulvestrant alone in ER-positive HER2-negative breast cancer in patients whose tumours harboured a *PI3K* mutation. These patients had all received a previous aromatase inhibitor. Median PFS was 11.0 months (95% CI: 7.5-14.5) vs 5.7 months (95% CI: 3.7-7.4), respectively; HR: 0.65 (95% CI: 0.50-0.85);  $p=0.00065$ . There was no difference in PFS in the non-mutated tumour group. The success has been attributed to the fact that alpelisib is an  $\alpha$ -specific *PI3K* inhibitor. The toxicities led to hyperglycaemia, diarrhoea, nausea, decreased appetite, rash, vomiting, decreased weight, stomatitis, fatigue, and asthenia. Studies with neratinib and everolimus in HER2-positive breast cancer have shown a benefit in those tumours with *PI3K* mutations. Continued study of targeting this pathway appears to be important for the treatment of breast cancer.

### Immune therapy for breast cancers: revolution or evolution in MBCs?

Edith Perez

Mayo Clinic, Jacksonville, USA

eap1@me.com

Clinical and technological advances over the last few years have led to the development of novel targeted and immunological therapies for patients with cancer, with current applicability to breast cancer. These practice-changing advances have also helped identify relevant molecular and immunological features of different subgroups of patients with breast cancer and other malignancies. Strategies to harness the immune system as a therapeutic approach for patients with invasive breast cancer include monoclonal antibodies, drug-antibody conjugates, and checkpoint inhibition. We will discuss patient outcome data for these three modalities (particularly in patients with HER2+ and triple negative breast

cancer). Moreover, we will discuss mechanistically-driven platforms for optimization of single-agent and combination therapies for all subtypes of breast cancer. Current biomarker testing recommendations relevant to the utilization of immune therapies for breast cancer will also be highlighted.

### Importance des tests moléculaires dans le cancer du sein

Georges Chahine

Hôpital Hôtel Dieu de France, Beyrouth, Liban

chahine\_georges@hotmail.com

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (à récepteurs hormonaux positifs RH+) commence par une évaluation précise du risque pour instaurer la confiance.

Les sous-types intrinsèques nous aident à établir une évaluation du risque individualisée. Les sous-types luminal A et luminal B ont des profils d'expression génique distincts et des taux de survie sans récurrence à distance (DRFS) significativement différents.

Les tests moléculaires sont devenus un « arsenal » indispensable dans les décisions thérapeutiques. Plusieurs tests ont été développés (e.g., OncotypeDX<sup>®</sup>, Prosigna<sup>®</sup>, Mammaprint<sup>®</sup>, Endopredict<sup>®</sup>, etc.) pour aider dans le choix du traitement (hormonothérapie [HT] ou HT + chimiothérapie [CT]). Ces tests ne remplacent pas la décision partagée avec la patiente.

Notre expérience, portant sur une centaine de patientes, montre l'importance de l'impact du test génomique PAM50 (Prosigna<sup>®</sup>) en tant qu'outil d'aide à la décision du traitement systémique adjuvant : HT seule ou CT + HT. Ce test présentait un outil puissant de classification du cancer du sein en sous-types intrinsèques. Les recherches ont permis d'arriver à la conclusion que les diverses altérations génétiques et épigénétiques convergeaient sur le plan phénotypique vers les quatre principaux sous-types intrinsèques de cancer du sein suivants définis par la signature d'expression génique PAM50 : luminal A, luminal B, HER2 enrichi et basal.

## Cancers de l'ovaire : les nouvelles approches thérapeutiques à connaître / Ovarian cancers: new therapeutic approaches

### The important points for surgery in advanced ovarian cancer

Cécile Loaec, Charlotte Bourgin, Jean-Sébastien Frenel, Dominique Berton-Rigaud, Jean-Marc Classe

Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France

cecile.loaec@ico.unicancer.fr

Epithelial ovarian carcinoma (EOC) is one of the main causes of death from cancer in women in the Western

world. It is estimated that 125,000 women die each year worldwide due to this pathology [1-3].

Despite high response rates with surgery followed by chemotherapy, 75% of women ultimately die from disease progression. Once stage III and IV ovarian cancer is diagnosed, the five-year survival decreases to approximately 20-25%.

Standard best treatment is defined as complete cytoreductive surgery followed by 6 to 8 courses of bi-platinum-based chemotherapy [4, 5].

When feasible, complete surgery must be performed first and adjuvant chemotherapy must be proposed in an adjuvant setting [6]. For patients with bulky stage IIIC or IV ovarian carcinoma, not amenable to complete surgery, 3 courses of neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by interval debulking surgery and an additional 3 courses of chemotherapy is not inferior to primary debulking surgery followed by chemotherapy [7].

Complete resection of all macroscopic nodes, whether performed as primary treatment or after neoadjuvant chemotherapy, remains the main objective. Retrospective cohorts, prospective randomized trials and metanalysis have demonstrated that surgery must remove any tumour node with no residual tumour [8-10].

For the surgeon, the first question is diagnosis. The best way is laparoscopy during one-day surgery, with large biopsies making it possible to perform all required analysis of the tumour.

The second question is feasibility of initial complete surgery. This depends on general status and tumour burden or more precisely tumour burden localization. Validated tools exist to describe tumour burden and to assess the feasibility of complete surgery, and they must be used: Fagotti scoring, Peritoneal Cancer Index [11, 12]. Surgery of advanced ovarian cancer is often heavy with hysterectomy, oophorectomy, omentectomy, and resection of parts of the digestive tract, occasionally requiring a stoma, peritonectomies and resection of bulky retroperitoneal nodes. To ensure optimal surgery and safety, the procedure is performed by surgeons experienced in multi organ surgery, experienced anaesthesiologists, and experienced nurses, with the possibility of resuscitation. Prehabilitation and Rehabilitation programs must be used to reduce the risks of complications and the length of hospital stay [13]. Currently, clinical trials are ongoing which may improve surgical management of advanced ovarian cancer patients.

When is the best time to perform complete surgery? For patients with an initially resectable disease, the TRUST trial, an ongoing phase III international randomized trial, aims to assess whether surgery should be performed first or after 3 courses of neoadjuvant chemotherapy (TRUST trial, NCT02828618). For patients not amenable to initial surgery but for whom surgery is feasible after 3 courses of neoadjuvant chemotherapy, the CHRONO trial, an ongoing phase III French randomized trial, will assess whether surgery after 6 courses of neoadjuvant chemotherapy results in better disease-free survival with an improvement of in quality of life and less morbidity (CHRONO trial NCT03579394).

Is systematic lymphadenectomy still seeded? The LION trial, recently published in the *New England Journal of Medicine*, demonstrates that systematic retroperitoneal lymphadenectomy does not have any impact on disease-free survival or overall survival for patients without bulky nodes, treated with frontline surgery [14]. The CARACO trial is an ongoing phase III French trial addressing the same question but after neoadjuvant chemotherapy (CARACO trail NCT01218490).

Does Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy improve survival of patients treated for advanced ovarian cancer? The OVHIPEC trial, recently published in the *New England Journal of Medicine*, is a phase III randomized trial from The Netherlands, of patients not initially amenable to complete surgery, treated with 3 courses of neoadjuvant chemotherapy and interval debulking. In this trial, patients from the HIPEC arm had a one-year improvement of overall survival [15]. The CHIPOR trial is an international ongoing phase III randomized trial for a first late relapse of ovarian cancer. This trial is aimed at demonstrating an improvement of overall survival using HIPEC at the time of surgery after 6 courses of platinum-based second-line chemotherapy (CHIPOR Trial NCT01376752).

Is surgery needed in the case of a first relapse? The DESKTOP trial is a phase III randomized trial aimed at assessing an improvement of overall survival with complete removal followed with chemotherapy compared with chemotherapy without surgery [16]. This trial is closed but not published because of a lack of results considering overall survival.

Advanced ovarian cancer is a severe disease with poor survival and a very significant risk of recurrence. That is why patients should be given the best treatment available and significant research efforts in this field should continue.

#### Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 ; 136 : 359-386.
2. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006 ; 20 : 207-25.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 ; 55 : 74-108.
4. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2519-29.
5. Lavoue V, Huchon C, Akladios C, et al. Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Short text of the French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019 ; 236 : 214-23.
6. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2011 ; 47 : 88-92.
7. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 943-53.
8. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1248-59.
9. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studien-gruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'investigateurs nationaux pour les études des cancers de l'ovaire (GINECO). *Cancer* 2009 ; 115 : 1234-44.

10. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 8 : CD007565.
11. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1156-61.
12. Chesnais M, Lecuru F, Mimouni M, Ngo C, Fauconnier A, Huchon C. A pre-operative predictive score to evaluate the feasibility of complete cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *PLoS One* 2017 ; 12 : 0187245.
13. Querleu D, Ray-Coquard I, Classe JM, et al. Quality indicators in ovarian cancer surgery: report from the French Society of Gynecologic Oncology (Société française d'oncologie gynécologique, SFOG). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2013 ; 24 : 2732-9.
14. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 822-32.
15. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 230-40.
16. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 1702-10.

## Quoi de neuf pour les inhibiteurs de PARP en onco-gynéco ?

Olivia Le Saux<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospices civils de Lyon, Service d'oncologie médicale, Pierre-Bénite, France ; <sup>2</sup>Centre de recherche en cancérologie de Lyon, INSERM 1052, CNRS 5286, Centre Léon Bérard, Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France

olivia.le-saux@chu-lyon.fr

Le rôle des inhibiteurs de PARP est actuellement bien établi dans les rechutes platine sensibles des cancers épithéliaux de l'ovaire. Dans l'essai randomisé de phase III, SOLO1, l'olaparib en traitement d'entretien a été comparé au placebo chez 391 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux ou endométrioïde avancé, de haut grade et associé à une mutation de BRCA, ayant eu une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première ligne à base de platine. La plupart des patientes (n = 388) avait une mutation de BRCA germinale et aucune patiente n'avait reçu de bévacizumab. Après un suivi médian de 41 mois, il a été montré une réduction de 70 % du risque de progression de la maladie ou de décès (HR : 0,30 ; IC 95 % : 0,23-0,41 ; p < 0,001). Dans une analyse intermédiaire, la survie globale à trois ans était de 84 % dans le bras expérimental contre 80 % dans le bras contrôle (HR : 0,95 ; IC 95 % : 0,60-1,53). Les toxicités de grade 3 ou 4 étaient fréquentes avec l'olaparib (39 % contre 18 %), l'anémie et la neutropénie étant les effets indésirables graves les plus nombreux. Une leucémie myéloïde aiguë est survenue chez trois des 260 patientes du groupe olaparib (1 %) vs 0/130 dans le groupe placebo. L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), cohorte d'extension d'indication, a été octroyée en mars 2019 en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes *BRCA1/2*, et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

## Les biosimilaires : le point de vue des patients / *The biosimilars: the point of view of the patients*

### Anticorps monoclonaux biosimilaires : développement, utilisation pratique, information des patients

Gilles Freyer

CHU de Lyon, Institut de cancérologie, Lyon, France

gilles.freyer@univ-lyon1.fr

Après le rituximab il y a un an, le trastuzumab est le deuxième anticorps monoclonal à être aujourd'hui mis à disposition en France sous différentes versions, dites « biosimilaires », dans l'ensemble des indications reconnues pour cette thérapie ciblée anti-HER2 (cancer du sein et de l'estomac).

La biosimilarité est avant tout un concept pharmacologique né d'une nécessité économique, supposée permettre de réduire les coûts de traitement de façon drastique. Les économies attendues se chiffrent en dizaines de milliards d'euros dans le monde, sans doute

en dizaines de millions en France pour le seul trastuzumab.

Le développement d'un biosimilaire repose sur la production, par ingénierie bio-moléculaire – transfection de génome bactérien par des séquences génétiques correspondant aux éléments peptidiques que l'on souhaite produire – d'une molécule hautement comparable au princeps : structure protéique primaire, secondaire et tertiaire, variations post-traductionnelles, affinité pour le récepteur cible (ici, HER2), ADCC, cytotoxicité *in vitro*. Le développement clinique est limité aux seules études de phase précoce (PK et toxicité) et à une étude de phase III réalisée dans la population la plus sensible, c'est-à-dire celle qui permettra de conclure le plus facilement sur un *endpoint* aisément mesurable – par exemple, la pCR dans le cancer du sein en néoadjuvant. À ce jour, l'*European Medicines Agency* (EMA) a labellisé plusieurs biosimilaires du trastuzumab, sur la base d'études d'équivalence convenablement menées et positives. Dans ce cadre,

l'extrapolation à l'ensemble des indications du trastuzumab est autorisée. Il faut souligner l'absence de données relatives à l'association au pertuzumab. L'information pratique des patientes à l'ère des « scandales » du lévothyrox et autre valsartan demeure une question importante. Enfin, les économies réalisées doivent *in fine* profiter aux malades, par le biais de l'accès facilité aux innovations thérapeutiques et non à la bureaucratie pléthorique du système de santé.

## The trauma of cancer: psychological consequences and therapeutic interventions

Marilyne Baranes

Doctor in clinical psychology and psychopathology, Group Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Medical Oncology Unit, Paris, France

baranesm@gmail.com

The diagnosis cancer may provoke psychological distress. Analogous to a trauma arising after an accident, cancer is a concept that may arise during a life-time. It is either present or not. It does not strike people, but rather, people strike it with full force. This underlines the unique relationship between cancer and trauma, as a comorbidity.

A complete description of clinical trauma by the psycho-oncologist will enable psychological responses to be identified in relation to (previous, unresolved) trauma, following news of a diagnosis. A strategy for psychological care should then be established in order for the patient to deal with his/her cancer, with a risk that the underlying trauma is unresolved.

## Trauma-patient-soignants : évoluons ensemble

Nathalie Laouti-Savariaud

Présidente fondatrice, LIFE is ROSE, Biarritz, France

nathalie.savariaud@gmail.com

En cancérologie, il existe des codes qu'un patient n'a pas. Le jour où l'on apprend que sa vie va changer du tout au tout, on découvre un monde que l'on ne soupçonnait pas !

Tumeur, chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, maladie, mort, etc., tout ça on connaît ! Puis il va y avoir les essais cliniques, tests génomiques, génétique moléculaire, anapath, etc. Autant de termes que l'on ne connaît pas et qui nécessiteraient un petit guide du cancer pour les nuls... ou pour les cancéreux.

Le thème de notre congrès en est un très bel exemple : « Kezako, un médicament biosimilaire ». Le web (Wikipédia) me dira que c'est un médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament biologique de référence... Incompréhensible pour le commun des mortels que sera le patient. Et pourtant, malgré l'absence de savoir, il

faudra apprécier une situation, peut-être même prendre des décisions.

Ces termes, ces incompréhensions et parfois ce manque de connaissance, au-delà de la maladie en elle-même, sont des traumatismes.

Pour un patient si nous devions résumer, aujourd'hui en 2019, avoir un cancer, c'est :

- se soigner, c'est à peu près sûr ; le mieux possible, ce n'est pas sûr ; en ayant accès à toutes les innovations qui pourraient m'aider, c'est encore moins sûr ;
  - douter de ce que sera mon avenir, car la distance patient/sachant est souvent trop hermétique. Les effets secondaires sont multiples, pas seulement liés au traitement et physiologiques. Ce sont aussi des conséquences sur ma vie physique, sexuelle, personnelle, familiale, professionnelle, sociale ;
  - ignorer que l'après-traitement est une chute vertigineuse : plus de repère, plus de prise en charge, la peur de la récurrence, la peur des contrôles, et l'absence de compréhension de son entourage ;
  - partager assez communément un sentiment d'injustice sociale grandissant ;
  - échanger sur de la colère non traitée et non comprise ;
  - perdre foi en la société quand on réalise que notre place sera difficile à garder, voire à retrouver ;
  - demander de l'aide, car on a perdu son travail, son logement et que l'on ne sait pas comment remplir le frigo pour les semaines à venir ;
  - mettre sa famille en danger, financier, familial et humain ;
  - voir son conjoint partir par peur des lendemains et de la maladie ;
  - oublier que l'on a pu être un jour une autre personne avec des projets de vie ;
  - être chauve, sinon on n'est pas malade ;
  - imaginer que demain sera meilleur et que ce traumatisme ne sera plus au centre de la vie de sa famille !
- En 2030, avoir un cancer ce sera :
- se soigner partout en France, de la même manière, sans perdre de temps et d'argent, car l'ensemble de nos examens seront répertoriés sur un dossier médical détenu par le patient, qui lui permettra de mettre à disposition les éléments nécessaires à chaque soignant (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, etc.) ;
  - avoir accès à l'ensemble des essais cliniques et des innovations thérapeutiques par une simple alerte générée par une IA identifiant les mots clés référencés dans un résultat d'anapath ;
  - bénéficier d'une prise en charge sociale active dès l'annonce de la maladie, avec un accès à de l'information ciblée en fonction de sa situation et de ses besoins ;
  - se voir proposer de l'aide adaptée et économiquement efficace si la situation de la cellule familiale présente un danger à court ou moyen terme ;
  - découvrir les soins de support, en collectivité ou en individuel (personnes isolées et éloignées ne pouvant se déplacer) ;

- communiquer dans les établissements scolaires sur ce qu'est le cancer et quelles en sont les conséquences sur la vie d'une famille, en aidant à comprendre cette maladie, sans pathos, sans dédramatiser un accident de la vie qui est un choc ;
- arrêter de parler du cancer en octobre et seulement en octobre, en laissant penser qu'il est presque glamour d'avoir un cancer du « nibar » en créant des campagnes

d'affichage et de communication positive et aidant tout à chacun à ne plus avoir peur ;

- et, sans détenir le savoir de ce que sera un jour pour la médecine un biosimilaire, un patient ne sera jamais un médecin, un biologiste, un chercheur, mais sera sûrement de plus en plus impliqué dans son parcours de soins sans maîtriser la science, mais en essayant de la comprendre !

## Consensus et recommandations sur les tumeurs gastro-intestinales / *Consensus and guidelines on GI tumors*

### Refining adjuvant therapy for non-metastatic colon cancer: new standards and perspectives

Thierry André

Sorbonne University, Saint Antoine Hospital, Medical Oncology Department, Paris, France

thierry.andre@aphp.fr

Colon cancer (CC) is the third most frequent cancer in males and the second in females. Even diagnosed at a localized stage, recurrence occurs due to micrometastatic spreading. To date, only fluoropyrimidines ± oxaliplatin have showed efficacy for Stage II/III CC. However, if for Stage III these treatments are saving thousands of lives each year, they are associated with short- and long-term toxicities and only useful in 15 to 20% of treated patients, meaning that more than 80% of patients receive chemotherapy without benefit and with toxicity. Results of trials evaluating irinotecan, bevacizumab and cetuximab have shown disappointing results. In unremitting efforts to decrease toxicities, researchers of the International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) prospective meta-analysis studied three vs six months with FOLFOX or CAPOX. Based on the IDEA results, clinical guidelines have changed, and three months with CAPOX for T1-3N1 Stage III CC and six months with FOLFOX or CAPOX for T4 or N2 Stage III CC is recommended. Adjuvant chemotherapy for Stage II is still a subject of controversy. The potential biomarkers that can accurately be used to select patients at risk of recurrence to individualize therapy, from microsatellite instability (MSI) to gene signatures, are reviewed. To improve patient management in the near future, recent research has been focused on new ways and settings to use currently available agents, especially immunotherapy for MSI tumours and tools, and in particular circulating tumoural DNA, to better define each individual patient prognosis and better tailor adjuvant treatment and molecular profiling to identify subgroups of patients that may benefit from specific therapeutic agents. In this review, we focus on the current scientific knowledge of

adjuvant treatment for localized CC, the duration and timing, as well as the perspective for a better selection of patients.

### BRAF-mutated metastatic colorectal cancer

Emmanuelle Samalin

ICM Montpellier, Montpellier, France

emmanuelle.samalin@icm.unicancer.fr

The BRAF protein is a member of the serine/threonine kinase family that transduces signals downstream of RAS via a cascade of phosphorylation from MEK1/2 (MAPK/ERK kinase 1/2) to ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2). In metastatic colorectal cancer patients, BRAF mutations are usually associated with a poor prognosis. BRAF<sup>V600E</sup> mutations observed in about 10% of mCRC are often associated with MLH1 promoter hypermethylation and a CpG island methylator phenotype (CIMP) which induces a microsatellite instability (MSI) phenotype (20 to 40%). Because a small percentage of these patients receive a second line of treatment, triple chemotherapy (irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil) combined with bevacizumab (or panitumumab) could be preferred as first-line even if the level of evidence is low. Monotherapy with BRAF inhibitors has failed in this setting, and different combinations have been tested in early-phase studies. Based on the rationale that BRAF inhibitor monotherapy fails due to feedback activation of the EGFR pathway, BRAF inhibitors have been combined with anti-EGFR agents and/or MEK inhibitors. The combination of vemurafenib, cetuximab, and irinotecan as second-line treatment has led to an improvement in progression-free survival and disease control rate; this treatment is considered as the second-line standard in the US. For dMMR tumours, the benefit of immune checkpoint inhibitors has been recently demonstrated. Despite these advances, patients with BRAF-mutated metastatic colorectal cancer are heterogeneous and their survival rate remains low; further investigations are needed.

## Cancer du pancréas en situation adjuvante. Le point en 2019

Jean-Baptiste Bachet

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service d'hépatogastro-entérologie, Paris, France

jean-baptiste.bachet@aphp.fr

Chez les patients opérés à visée curative d'un adénocarcinome du pancréas, l'étude franco-canadienne PRODIGE 24/CCTG PA.6 a démontré une nette supériorité du mFOLFIRINOX par rapport à la gemcitabine en adjuvant. L'étude APACT ayant comparé la combinaison gemcitabine + nab-paclitaxel à la gemcitabine est négative pour son objectif principal (survie sans récurrence).

## Hepatocellular carcinoma

Jean-Frédéric Blanc

Haut-Lévêque Hospital, Hepato-Gastroenterology and Digestive Oncology Department, Bordeaux, France

jean-frederic.blanc@chu-bordeaux.fr

This presentation is based on the French Intergroup Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma published in March 2019 and will review new

aspects of hepatocellular carcinoma (HCC) management according to recent improvements, particularly concerning medical treatment.

The diagnosis and evaluation of staging of HCC is essentially based on clinical, biological and imaging features. Pathological analysis based on biopsy of tumoural and non-tumoural liver is recommended. HCCs can be divided into two groups, taking into account not only the tumour stage, but also liver function. HCCs eligible for curative treatment include tumours based on Milan criteria or with an AFP score  $\leq 2$ , mainly treated by surgical resection, local ablation, or liver transplantation. Advanced HCCs without liver insufficiency, accessible only to palliative treatments, benefit from Trans Arterial Chemoembolization (TACE), Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) or systemic therapy according to the presence or absence of macrovascular invasion or extrahepatic spread.

The choice of modality between loco-regional treatment (TACE, SIRT) and systemic therapy will be highlighted, taking into account recent publications reporting results from large Phase III studies concerning SIRT but also TKI, and anti-PD1 therapies.

Such recommendations are constantly being optimized and each individual case must be discussed by a multi-disciplinary team.

## Consensus et recommandations sur la dermatologie / *Consensus and guidelines on dermatology*

### Actualités dans le traitement du mélanome métastatique : quelles sont les idées fortes, les pistes d'amélioration ?

Philippe Saiag

Hôpital Ambroise Paré, Service de dermatologie générale et oncologique, Université de Versailles-Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt, France

philippe.saiag@uvsq.fr

Le traitement du mélanome métastatique, autrefois si peu satisfaisant, a été bouleversé ces dernières années par l'arrivée de nouvelles stratégies qui ont transformé le pronostic : inhibiteurs de BRAF + MEK pour les mélanomes mutés BRAF V600, immunothérapie par anticorps anti-PD-1. Cette intervention a pour but de montrer l'état de l'art actuel et de préciser les grandes questions présentes : quels choix en fonction de la présentation clinique ? Peut-on arrêter les traitements en cas de réponse complète voire partielle ? Comment surveiller la réponse au traitement ? Quelles sont les pistes d'amélioration : combinaisons BRAF + MEK inhibiteurs + anti-PD-1, anti-PD-1 + anti-CTLA-4 ou inhibition d'un autre *checkpoint* immunologique ?

### Quels biomarqueurs pour guider nos prescriptions dans le mélanome ?

Ouidad Zehou

CHU Henri Mondor, Service de dermatologie, Créteil, France

ouidad.zehou@aphp.fr

Le mélanome est une tumeur polymorphe à tous ses stades évolutifs. Des biomarqueurs peuvent être utiles pour la prise en charge des tumeurs localisées ou avancées. Ainsi, devant une lésion cutanée mélanocytaire difficile au plan histologique, les tests moléculaires tels qu'hybridation *in situ* ciblant des anomalies génétiques identifiées ou de séquençage de gènes impliqués dans l'histogenèse des mélanomes (*BRAF*, *NRAS*, *CKIT*, *GNAQ* et *GNA11*) ont un intérêt théranostique et permettent d'orienter la prise en charge. Les marqueurs cliniques que sont l'épaisseur histologique selon Breslow ou l'ulcération histologique sont indispensables pour définir les modalités chirurgicales que sont les marges d'exérèse ou l'indication du ganglion sentinelle.

Au stade avancé, les dernières recommandations basent les choix thérapeutiques sur le statut mutationnel BRAF, le profil évolutif, le nombre et le type de sites

métastatiques, particulièrement cérébral, les LDH. Des biomarqueurs prédictifs d'efficacité et de toxicité, actuellement non disponibles en routine clinique, sont cependant à l'étude. Le marquage PD-L1 de la tumeur, indispensable dans la prise en charge des tumeurs notamment bronchiques dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché, n'est pas utilisé dans la décision thérapeutique devant un mélanome avancé, mais pourrait avoir un intérêt pour définir les patients susceptibles de bénéficier de la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4. Cependant, ce marqueur est très imparfait, des réponses étant observées en présence ou en l'absence de cette expression, et cette approche reste mal standardisée avec différents anticorps, différents seuils de positivité et différentes cibles (tumeur ou micro-environnement).

Parmi les autres marqueurs histologiques, l'immunoscore, qui consiste à quantifier les populations lymphocytaires effectrices de la réponse immunitaire au centre et en périphérie de la tumeur, avec un système d'analyse d'image dédié, pourrait avoir un intérêt pour prédire la réponse à l'immunothérapie, seul ou associé à d'autres biomarqueurs. Parmi les biomarqueurs émergents figure la charge mutationnelle (*Tumor Mutational Burden*, TMB), identifiant et quantifiant par séquençage des mutations somatiques sur des panels codant pour des néoantigènes. Une association entre réponse à l'immunothérapie et TMB élevée a été mise en évidence. D'autres marqueurs sont associés à la réponse à l'immunothérapie, tels que le nombre de lymphocytes ou d'éosinophiles sériques, ou le microbiote fécal, également associé à un surrisque de toxicité digestive.

En conclusion, ces biomarqueurs prometteurs nécessitent d'être validés pour permettre d'établir des algorithmes de prise en charge en pratique clinique.

## Traitements adjuvants des mélanomes de stade III (stade ganglionnaire)

Florence Brunet-Possenti

Hôpital Bichat, Service de dermatologie, Paris, France

florence.brunet-possenti@aphp.fr

Les thérapies ciblées ainsi que l'immunothérapie ont permis une véritable révolution thérapeutique dans le mélanome métastatique. Dans le prolongement de ces excellents résultats, nous aurons bientôt à notre disposition des traitements adjuvants qui devraient également marquer un tournant dans la prise en charge des mélanomes. En effet, il est clairement établi que les patients atteints de mélanome avec métastases ganglionnaires régionales ont un risque très élevé de développer des métastases à distance. Le curage ganglionnaire permet de diminuer le risque de rechute locale mais n'a pas d'impact sur la survie spécifique. Plusieurs essais ont donc été initiés afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement par immunothérapie ou bithérapie ciblée dès le stade III. Les résultats de ces essais sont désormais disponibles et montrent une nette augmentation de la survie sans récurrence, que ce soit avec

les thérapies ciblées ou les immunothérapies. L'intérêt des traitements adjuvants ne fait donc pas débat, et plusieurs de ces thérapies ont obtenu une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le cadre de la prise en charge adjuvante du mélanome. C'est le cas de la bithérapie associant dabrafénib et tramétinib (étude COMBI-AD), du nivolumab (étude Checkmate 238) et du pembrolizumab (étude EORTC 1325). Un essai de phase III comparant ipilimumab vs placebo (EORTC 18071) a également été mené chez des malades présentant une atteinte ganglionnaire. Bien que la survie soit meilleure dans le groupe ipilimumab, cette molécule n'a pas obtenu en France d'autorisation du fait d'un rapport bénéfice/risque défavorable avec un nombre élevé de toxicités sévères, donc difficilement acceptable en situation adjuvante. La durée de traitement recommandée, quelle que soit la molécule, est actuellement d'un an. Les profils de tolérance observés sont similaires à ceux décrits dans les essais précédemment conduits chez des patients atteints de mélanomes de stade IV.

Il n'y a pas à ce jour d'essai comparant l'efficacité des thérapies ciblées vs immunothérapies en situation adjuvante. La question du choix d'une bithérapie ciblée vs une immunothérapie chez les patients présentant une mutation BRAF V600E/K repose donc sur une discussion entre l'oncologue et le patient, prenant en compte le mode d'administration et le profil des toxicités.

Une autre question actuellement à l'étude est l'intérêt d'un traitement adjuvant chez des patients sans atteinte ganglionnaire mais dont le mélanome présente des facteurs histopronostiques très péjoratifs (mélanomes ulcérés, Breslow épais) du fait d'un risque élevé de métastases.

Les traitements adjuvants semblent donc être prometteurs mais seul l'avenir permettra d'affirmer leur efficacité sur le long terme.

## Peut-on arrêter les traitements spécifiques chez les patients atteints d'un mélanome métastatique en réponse complète ?

Emilie Routier

Institut Gustave-Roussy, Service de dermatologie-oncologie, Villejuif, France

emilie.routier@gustaveroussy.fr

Nous disposons de données grandissantes sur les arrêts de traitement chez les patients en réponse complète sous immunothérapie. Avec l'ipilimumab, indépendamment de la présence ou non d'un traitement d'entretien, le taux de survie à trois ans de 20 % se maintient à 10 ans (effet plateau sur la courbe de survie de Kaplan-Meier) [1].

Les arrêts de traitement par anticorps anti-PD-1 ont particulièrement été étudiés avec le pembrolizumab dans deux études : Keynote-001 (critères d'arrêt spécifique) et Keynote-006 (arrêt après deux ans de traitement).

Dans l'étude Keynote-001, les patients pouvaient interrompre l'immunothérapie sous réserve d'avoir reçu au

moins deux perfusions après la réponse complète radiologique confirmée et au terme de six mois minimum de traitement. Dans cette étude, parmi les 105 patients (sur 655, soit 16 %) en réponse complète après un suivi médian de 43 mois, 67 patients avaient arrêté le pembrolizumab sans instauration d'un autre traitement anticancéreux. Le taux de survie sans progression à 24 mois dans ce sous-groupe était de 89,9 % [2].

L'étude Keynote-006 a démontré la supériorité du pembrolizumab sur l'ipilimumab avec une survie à trois ans de 50 % vs 39 % pour l'ipilimumab [3]. Les patients sous pembrolizumab étaient traités pendant deux ans ou jusqu'à progression. Parmi les 103 patients (sur 556) traités pendant deux ans, 27 % étaient en réponse complète ; la survie sans progression à 20 mois d'arrêt était de 95,8 % [4]. Nous ne disposons pas de données pour les arrêts de traitement par thérapie ciblée chez les patients en rémission complète. Il n'y a donc pas de stratégie d'arrêt de traitement chez ces patients, hors contexte de tolérance jugée inacceptable.

#### Références

1. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (17) : 1889-94.
2. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(17) : 1668-74.
3. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma : final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017 ; 390 : 1853-62.
4. Long GV, Schachter J, Ribas R, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. Congrès américain d'oncologie 2018, abstr.9503.

## Immunothérapie en oncodermatologie, au-delà du mélanome

Cécile Pagès

IUCT Oncopole Toulouse, Toulouse, France

pageslaurent.cecile@iuct-oncopole.fr

L'immunothérapie dans la prise en charge du mélanome est un exemple de révolution thérapeutique, avec comme modèle l'ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4, montrant pour la première fois en 2010 un impact sur la survie globale des patients. Depuis, ce sont les anticorps anti-PD-1 et anti PD-L1 qui occupent le devant de la scène, en particulier dans le traitement du mélanome. Plus récemment, ces molécules ont été développées dans la prise en charge d'autres types de tumeurs cutanées, notamment les carcinomes épidermoïdes, basocellulaires et tumeurs de Merkel.

Les carcinomes épidermoïdes cutanés localement avancés et/ou métastatiques ne pouvaient pas « échapper » au

développement de l'immunothérapie et ce pour diverses raisons :

- enjeu médico-économique majeur du fait d'une tumeur cutanée fréquente et potentiellement mortelle ;
- caractéristiques intrinsèques de la tumeur la rendant plus sensible à un traitement de type immunothérapie du fait de son haut niveau de charge mutationnelle (exposition chronique cutanée aux rayons ultraviolets) [1] ;
- population cible fragile (sujets âgés), chez laquelle le bon profil de tolérance de ces molécules vs chimiothérapie classique a toute son importance.

C'est dans cette indication qu'est aujourd'hui disponible en France, dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, le cémipimab, anticorps anti-PD-1. Les résultats publiés en 2018 d'un essai de phase I/II montraient des taux de réponse d'environ 50 % avec une réponse durable dans le temps puisque majoritairement observée sur plus de six mois [2]. Dans l'essai de phase II portant sur une cohorte de 59 patients avec carcinomes épidermoïdes métastatiques, le profil de tolérance était relativement bon avec 42 % d'effets secondaires de grade  $\geq 3$ , n'aboutissant à une interruption de traitement que dans 5 % des cas. Les effets secondaires retrouvés chez au moins 15 % des patients étaient ceux habituellement connus sous immunothérapie [2].

Les raisons du développement d'essais cliniques testant les anticorps anti-PD-1 et anti PD-L1 dans les carcinomes basocellulaires localement avancés et/ou métastatiques sont largement similaires à celles évoquées ci-dessus. La grande majorité des carcinomes basocellulaires présente une mutation de la voie Hedgehog rendant leur prise en charge accessible à une première ligne de traitement par thérapies ciblées inhibitrices de cette voie de signalisation (vismodegib et sonidegib). Cependant, il n'y a actuellement pas de seconde ligne de traitement validée en cas d'échappement ou de résistance primaire à ces molécules. Il existe quelques cas publiés d'efficacité de traitement de carcinomes basocellulaires inopérables par anticorps anti-PD-1. Récemment, le pembrolizumab, anticorps anti-PD-1, a montré un taux de réponse global à 18 semaines de 44 % chez neuf patients en monothérapie avec une durée médiane de réponse de 67,6 mois (31,4-82,0) dans un essai de phase II ouvert non randomisé, en association ou pas au vismodegib [3]. Des essais cliniques de phase II sont en cours pour confirmer ce signal d'activité.

Le carcinome de Merkel est une tumeur cutanée neuro-endocrine rare, à potentiel d'évolution agressive ; les taux de survie à cinq ans pour les tumeurs localisées, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique à distance, étant estimés respectivement à 51, 35 et 14 %. Son développement est fréquemment associé à l'intégration du polyomavirus de Merkel (MCPyV, près de 80 % des cas) et/ou à une exposition chronique aux rayons ultraviolets ou à l'immunodépression. Les liens étroits entretenus entre les cellules tumorales de Merkel et le système immunitaire, le haut degré de charge

mutationnelle des tumeurs de Merkel MCPyV-négatives en font un terrain propice à la mise en place d'une immunothérapie. L'avelumab, anticorps anti-PD-L1, a été la première molécule approuvée en seconde ligne dans la prise en charge des tumeurs de Merkel localement avancées ou métastatiques. Dans l'essai JAVELIN, le taux de réponse après plus d'un an de suivi était de 33 %, avec surtout des réponses durables dans le temps puisque la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte au moment de l'analyse et environ un tiers des patients étaient en vie à deux ans [4]. Ces anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1 utilisés en première ligne dans ce contexte montrent des résultats très prometteurs avec des taux de réponse d'environ 50 à 70 % lors des deux premiers mois de traitement. Le profil de toxicité est favorable puisque seulement 10 à 20 % des patients présentent des effets secondaires de grade  $\geq 3$ . Ces molécules sont devenues le « *standard of care* » dans le traitement des tumeurs de Merkel avancées.

Après le modèle du mélanome, l'immunothérapie révolutionne donc actuellement tout le domaine de l'oncodermatologie et fait l'objet d'essais cliniques en cours pour les carcinomes épidermoïdes et tumeurs de Merkel en situations adjuvante et néoadjuvante.

#### Références

1. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 : 6582-92.
2. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 341-51
3. Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma : an investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol* 2019 ; 80 : 564-66.
4. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma : a multicenter, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 1374-85.

## Session spécifique biomarqueurs : gène de fusion NTRK / NTRK gene session: from bench to bedside

### NTRK pathway: a real promising way from bench to bedside

Edith Perez

Mayo Clinic, Jacksonville, USA

eap1@me.com

Characterization of genomic, transcriptomic, proteomic, and epigenetic alterations in tumours has led to discoveries with significant clinical and research implications. One of these discoveries has focused on NTRK (neurotropic receptor tyrosine kinase). NTRK has now emerged as an actionable biomarker and oncogenic driver across a wide range of malignancies. To fully appreciate the role of this targetable biomarker in oncology, some relevant background is reviewed. The TRK (tropomyosin receptor kinase) receptor family is enclosed by three NTRK genes that code for three proteins. In normal cells, this TRK pathway is involved in the development and function of the nervous system as well as cell survival. However, each of the three NTRK genes can combine with multiple fusion partners, leading to a signalling cascade implicated in cell proliferation, survival, and angiogenesis in a variety of malignancies. This finding has given rise to the development of biomarker testing strategies, with investigation of which anatomically-defined tumours express the NTRK fusions,

and an emphasis on drug development. The molecular tests typically utilized for NTRK mutation testing have typically included NGS, IHC, FISH, and plasma cell-free DNA profiling. The list of anatomical tumours that have been found to have this targetable molecular alteration include papillary thyroid, non-small cell lung, breast, pancreatic, colorectal, sarcomas, amongst others. Most of these tumours express this alteration in 1-2% of cases, but other tumours such as secretory breast carcinoma, mammary analogue secretory carcinoma, cellular or mixed mesoblastic nephrons, and infantile fibrosarcoma have higher frequencies, as high as 90%.

The first approval of an NTRK inhibitor for the treatment of adults and children with solid tumours with an NTRK fusion was granted by the U.S. FDA in 2018 (larotrectinib). Approval for this oral tyrosine kinase inhibitor was based on pooled results from three trials of patients with a variety of malignancies that expressed the NTRK fusion, demonstrating an overall response rate of 75% (22% complete and 53% partial). Moreover, of the 41 patients who achieved a response, 73% maintained a response for six months or longer. Several other agents, including entrectinib, are undergoing clinical trials. Other important areas for research include how to best test at the population level and the identification of acquired secondary NTRK kinase domain mutations which may lead to resistance, such that novel therapeutics can be developed.

## Consensus et recommandations sur l'urologie / *Consensus and guidelines on urology*

### Physiopathology of nodal involvement

Eva Compérat

Tenon Hospital, Pathology Department, Paris, France

eva.comperat@aphp.fr

Malignant tumours can develop metastasis. The closest lymph nodes are the predominant initial metastatic sites, but according to each localisation, the spread of each cancer is different. These tumours are called metastatic carcinoma.

Cells from the primary carcinoma will spread *via* lymphatic vessels to the lymph nodes (LN) and settle in the subcapsular sinus, from there the tumor cells can grow into the lymphoid tissue. The transport through the lymphatics is the most common way for initial dissemination of a malignancy.

Mouse models have shown that some of these cells invade blood vessels in the lymph nodes, and tumour cells will

spread *via* these vessels. This is one of the ways how distant metastasis will develop.

On the other hand, it should be underlined that local LN can be avoided, as venous-lymphatic anastomoses or obliterated channels after inflammation or radiation will be obliterated and hinder the tumour cells from invading the local LN.

One of the major problems in uropathology is the adipose transformation of the local LN. Therefore, counting LN is difficult. A recent international collaboration attempted to standardise the handling of lymphadenectomies from a pathological point of view. Most pathologists agree on reporting the largest metastatic deposit in cases of positive LN. Extranodal extension also seems to be an important aspect and should be reported. Several international organisations such as the ICCR ([www.ICCR-cancer.org](http://www.ICCR-cancer.org)) has recommended these factors in their standard reports.

## Consensus et recommandations sur la radiothérapie / *Consensus and guidelines on radiotherapy*

### Rôle de la SBRT dans la prise en charge thérapeutique de l'oligométastase

Florence Huguet

MD, PhD, Hôpital Tenon, Service d'oncologie radiothérapie, Paris, France

florence.huguet@aphp.fr

La radiothérapie stéréotaxique extra-crânienne (*Stereotactic Body Radiation Therapy* ou SBRT) est de plus en plus utilisée en pratique clinique pour traiter les patients présentant des oligométastases. En outre, l'effet « absopal », qui consiste en une régression

tumorale à médiation immunitaire induite par la radiothérapie sur des sites distants du volume irradié, et le traitement avec une combinaison de SBRT et d'inhibiteurs de *checkpoints* sont une voie de recherche intéressante. Les organes les plus couramment traités sont les poumons (90 %), le foie (75 %) et le rachis (70 %). De nombreux auteurs ont suggéré que l'exérèse chirurgicale des oligométastases extra-cérébrales pourrait améliorer le contrôle local et la survie globale des patients. Avec les récents développements techniques, la SBRT est également une modalité thérapeutique prometteuse pour obtenir un taux élevé de contrôle local tout en étant très peu invasive.

## Consensus et recommandations sur le cancer du poumon / *Consensus and guidelines on lung cancer*

### ALK + CBNPC : intérêt de la rebiopsie

Matteo Giaj Levra<sup>1</sup>, Silvia Novello<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CHU Grenoble, Service hospitalier universitaire de pneumologie et physiologie, Service d'oncologie thoracique, Grenoble, France ;  
<sup>2</sup>ASO San Luigi Gonzaga, Département d'oncologie, Turin, Italie

mgiajlevra@chu-grenoble.fr

Les cancers bronchiques qui présentent des réarrangements chromosomiques du gène *ALK* (*Anaplastic*

*Lymphoma Kinase*) sont très sensibles aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui ciblent *ALK*. Le traitement standard des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé et *ALK* positif a récemment changé du crizotinib suivi d'un ITK de deuxième génération après progression, aux ITK de deuxième génération de la première ligne. Cependant, malgré l'efficacité des inhibiteurs de *ALK* de deuxième génération, les patients rechutent presque inéluctablement. Gainor *et al.* ont analysé 103 biopsies de patients

ALK positifs et traités par divers inhibiteurs de ALK [1]. Ils ont constaté que chaque inhibiteur de ALK est associé à un spectre distinct de mutations de résistance et que la fréquence de la mutation *ALK<sup>G1202R</sup>* augmente considérablement après un traitement par des molécules de deuxième génération. Un article récent de Shaw *et al.* montre que le lorlatinib, un inhibiteur de troisième génération, était également actif chez les patients qui étaient réfractaires aux inhibiteurs de première ou deuxième génération ; toutefois, l'efficacité globale chez ces patients était moins importante que chez ceux qui n'avaient bénéficié que du crizotinib [2]. Contrairement au contexte post-crizotinib, le type de mutation d'ALK semble être prédictif de la réponse au lorlatinib chez les patients qui n'ont pas répondu à un ITK de deuxième génération. L'identification de multiples mutations de résistance aux ITK anti-ALK et la disponibilité de trois générations d'inhibiteurs montrent l'intérêt de la rebiopsie en cas de progression.

Après la progression de la maladie, une nouvelle biopsie tissulaire pourrait aider le clinicien à identifier le mécanisme moléculaire de résistance afin de cibler la maladie avec un ITK capable de la contourner. Les biopsies répétées à progression de la maladie ont permis d'élucider les mécanismes moléculaires qui entraînent la résistance aux inhibiteurs d'ALK, y compris le spectre distinct des mutations d'ALK associées à la résistance à chaque ITK ; cependant, les biopsies répétées peuvent être difficiles à obtenir et le prélèvement d'un site unique peut ne pas permettre d'évaluer l'hétérogénéité des mécanismes de résistance.

Le développement des biopsies liquides a considérablement modifié la prise en charge des patients atteints de cancers solides, en particulier chez les patients atteints de CBNPC. L'ajout de la biopsie liquide à la prise en charge du CBNPC peut avoir un impact important à trois différents niveaux :

- pour l'identification initiale des mutations oncogéniques ;
- pour l'identification des mutations de résistance chez les patients qui rechutent après traitements ciblés ;
- et pour le suivi de la réponse au traitement.

Dans le cadre d'une thérapeutique ciblée, la question se pose de savoir s'il convient d'utiliser si souvent la biopsie liquide pour évaluer la présence de réarrangements ou de mutations d'ALK et de proposer cette approche au lieu d'une biopsie tissulaire [4].

La stratégie optimale d'intégration du génotypage plasmatique dans la pratique clinique reste à établir. Deux biopsies liquides approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis peuvent être utilisées chez les patients atteints d'un CBNPC avec mutation de l'EGFR, pour choisir les traitements ciblés initiaux et subséquents. Étant donné que l'identification des mutations de résistance aux ALK apparaît comme

une considération importante pour la prise en charge des CBNPC ALK-positifs, le génotypage du plasma pour caractériser la résistance aux ITK de ALK devrait faire partie des soins de routine des patients. Bien que les biopsies solides représentent encore aujourd'hui le standard, des études prospectives peuvent ouvrir la voie pour que l'analyse de l'ADN circulant devienne une composante essentielle de l'évaluation de la résistance des ALK ITK. Au-delà de l'identification des altérations génomiques responsables de la résistance, l'un des principaux avantages du génotypage du plasma est sa capacité à suivre la cinétique de la réponse tout au long du traitement [5]. D'autres études sont en cours pour déterminer si la disparition des mutations plasmatiques et la rechute moléculaire subclinique sont prédictives des résultats cliniques.

#### Références

1. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, *et al.* Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation alk inhibitors in *alk*-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016 ; 6(10) : 1118-33.
2. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, *et al.* ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019 ; JCO1802236.
3. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, *et al.* Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18(5) : 1472-82.
4. Hofman P. ALK status assessment with liquid biopsies of lung cancer patients. *Cancers (Basel)* 2017 ; 9(8). pii: E106.
5. Dagogo-Jack I, Brannon AR, Ferris LA, *et al.* Tracking the evolution of resistance to alk tyrosine kinase inhibitors through longitudinal analysis of circulating tumor DNA. *JCO Precis Oncol* 2018 ; 2018.

#### Immunotherapy as a standard for first-line treatment of advanced NSCLC: single agent or combination?

Maurice Pérol

Léon Bérard Cancer Centre, Department of medical oncology, Lyon, France

maurice.perol@lyon.unicancer.fr

The development of immune checkpoints inhibitors (ICI) as 1<sup>st</sup> line treatment for advanced NSCLC was based on two options. The first one was to replace platinum-based 1<sup>st</sup> line chemotherapy (CT) by ICI, requiring a selection of patients with the highest probability of response to ICIs. Trials comparing anti-PD(L)-1 to platinum doublets selected patients based on the level of PD-L1 expression in tumour cells. Only pembrolizumab achieved OS improvement in >50% PD-L1 positive tumours whereas nivolumab (>5% PD-L1) and durvalumab (>25% PD-L1) failed to demonstrate OS benefit, defining a new standard of care for patients with >50% PD-L1 NSCLC.

The combination of anti-CTLA-4 and anti-PD(L)-1 has developed according to tumour mutational burden (TMB) but has not yet demonstrated a benefit in OS. The second option assessed combinations of CT + ICI, without patient selection. All these phase III trials were positive for at least one of their co-primary endpoints (PFS or OS), leading to the approval of pembrolizumab in addition to platinum-pemetrexed and carboplatin-(nab)paclitaxel for non-squamous and squamous NSCLC, respectively, and of atezolizumab in addition to carboplatin-paclitaxel-

bevacizumab for non-squamous NSCLC. The addition of CT to ICI prevents early disease progression in patients not responding to ICIs but does not seem to increase the proportion of patients gaining long-term benefit from ICI. The use of TMB in addition to PD-L1 as a predictive biomarker might allow identification of patients who will not need CT in addition to pembrolizumab (high PD-L1 expression and high TMB) or patients not needing anti-PD (L)-1 in addition to chemotherapy (no PD-L1 expression and low TMB).

## Session soins de support & socio-esthétique / Supportive care & socio-aesthetic session

### Création, développement et validation d'un questionnaire évaluant l'apport des soins socio-esthétiques pour les patients

Charles Taieb<sup>1</sup>, Damien Giacchero<sup>2</sup>, Cécile Bartolini-Grosjean<sup>3</sup>, Sylviane Balustre-d'Erneville<sup>4</sup>, Mahasti Saghatchian<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Directeur médical EMMA, France ; <sup>2</sup>Dermatologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France ; <sup>3</sup>Socio-esthéticienne spécialisée en oncologie, France ; <sup>4</sup> Directrice programmes beauté inclusive, Fondation L'Oréal, Clichy, France ; <sup>5</sup>Oncologue médicale, Hôpital Américain de Paris, Paris, France

charles.taieb@emma.clinic

*Rationnel.* La socio-esthétique est définie comme « une pratique professionnelle de soins esthétiques prodigués par des socio-esthéticien(ne)s, auprès de populations souffrantes et fragilisées par une atteinte à leur intégrité physique, psychique ou en détresse sociale ».

Née dans les années 1960, la socio-esthétique, aussi appelée « onco-esthétique » en oncologie, fait partie des soins oncologiques de support définis par l'Institut national du cancer (INCa), inscrits dans le Plan Cancer. Si les patients et les équipes médico-soignantes qui orientent leurs patients vers un(e) socio-esthéticien(ne) s'accordent à reconnaître les bienfaits de cette pratique, la preuve scientifique de l'amélioration du service médical rendu n'a pu être à ce jour démontrée. L'absence d'un outil spécifique pour évaluer l'impact de la socio-esthétique en est sans aucun doute à l'origine.

*Objectif.* Autour d'une équipe pluridisciplinaire, construire un questionnaire standardisé, reproductible et sensible au changement permettant d'évaluer le ressenti (vécu) du patient.

*Méthodologie.* Le questionnaire sera construit et élaboré selon la méthodologie standardisée et habituelle de développement et de validation des questionnaires de qualité de vie. Cette méthodologie se compose de trois phases successives dans le temps : conception, exploration et validation.

La phase conceptuelle, première phase d'élaboration du questionnaire, sera constituée d'une série d'entretiens enrichie par une mise à jour de la revue de la littérature.

Sur la base de ce premier verbatim, une liste d'items sera créée puis retranscrite. Chaque item sera reformulé sous forme de question simple aisément compréhensible par tous. L'ensemble des questions sera administré sous forme d'un questionnaire à un échantillon de sujets ayant bénéficié de soins de socio-esthétique.

Une analyse exploratoire sera effectuée pour mettre en évidence les constructions sous-jacentes et pour déterminer le domaine (dimension) de chaque question. Cette analyse exploratoire aura également pour but de vérifier si les constructions hypothétiques sont interdépendantes.

Une analyse en composantes principales déterminera l'attribution de chacune des questions à un facteur ou dimension (une rotation orthogonale varimax sera effectuée). Les questions ne trouvant pas leur place dans l'une des dimensions et considérées comme non pertinentes par le groupe d'experts ne seront pas conservées. Un questionnaire définitif sera obtenu et sa validité interne sera vérifiée par un alpha de Cronbach d'une valeur supérieure à 7.

Au cours de la phase de validation, ce questionnaire sera administré, accompagné par une série de questionnaires reconnus et validés. *A minima*, il semble que les quatre échelles suivantes seraient un choix pertinent : l'échelle de mesure du stress perçu et l'échelle de qualité de vie SF12 (scores physique et mental), le WBQ12 (*Well-Being Questionnaire*), et le QSCPGS (*Creation of a Body Satisfaction and Global Self-Perception Questionnaire*). Les corrélations entre le questionnaire ainsi créé et les quatre échelles précédemment citées clôtureront la phase de validation.

*Discussion.* En l'absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR) démontré, il sera difficile d'initier les bases d'une concertation visant à prendre en charge les soins de socio-esthétique par la collectivité. L'outil que nous

développons permettra de mettre en évidence de façon objective et reproductible l'amélioration du service rendu par les soins de socio-esthétique.

**Conclusion.** L'évaluation du bénéfice apporté par les soins de socio-esthétique permettra à terme d'intégrer pleinement cette pratique au parcours de soins et au panier de soins offerts aux patients suivis pour un cancer.

### Intérêt des PRO (*Patient Reported Outcomes*) dans le suivi des patients traités pour un cancer

**Mario Di Palma**

Oncologue médical, Hôpital américain de Paris, Neuilly-sur-Seine, France

mario.dipalma@ahparis.org

Lorsqu'un patient est suivi pour un cancer, il est important de pouvoir évaluer, de façon la plus précise possible, l'efficacité et la tolérance des traitements. Pour cela, on dispose de critères objectifs (exemple : régression tumorale en imagerie) et subjectifs (exemple : amélioration des douleurs).

De nombreuses études montrent que l'évaluation et le rapport des symptômes sont beaucoup plus précis et adaptés lorsqu'ils sont réalisés par le patient lui-même plutôt que par une personne de son entourage ou même un professionnel de santé.

Les informations peuvent être renseignées par le patient (exemple : niveau de douleur) ou recueillies de façon automatisée grâce à des outils connectés (exemple : activité physique).

De plus, l'accélération de la mise sur le marché de nouveaux médicaments rend nécessaire encore plus qu'auparavant d'obtenir des données de « vraie vie ».

Le développement d'outils numériques et l'apport de l'intelligence artificielle devraient accélérer le processus, autorisant le recueil en continu d'un grand nombre de données et leur traitement en quasi temps réel.

Le rôle du patient dans l'évaluation thérapeutique est clairement appelé à se développer.

### Specific toxicities: clinical cases with immunotherapy

**Stéphane Champiat**

Gustave-Roussy Institute, Villejuif, France

stephane.champiat@gustaveroussy.fr

The development of immune checkpoint inhibitors has significantly improved the treatment of a variety of cancers and led to multiple FDA and EMA approvals. Thus, monoclonal antibodies against cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1) or programmed cell death-1 ligand 1 (PD-L1) are approved for melanoma, non-small cell lung cancer, renal cell carcinoma, urothelial carcinoma and Hodgkin lymphoma. Although these agents can lead to remarkable and durable responses, their use can also be associated with unique immune-related adverse events (irAEs). Indeed, these new therapeutics can unbalance the immune system and trigger auto-immune or inflammatory diseases including pneumonitis, colitis, hepatitis, myocarditis or neuropathies.

The clinical presentation of irAEs can be very similar to that of adverse events related to conventional therapeutics such as chemotherapy or targeted therapy. However, irAE physiology and management is unique and misdiagnosis may delay proper treatment and eventually lead to more severe toxicities. Thus, oncologists' experience to prevent, anticipate, detect, treat, and monitor irAEs is essential.

The management of frequent and mild toxicities such as thyroid dysfunction or skin rash will easily be standardized in the near future. However, the important diversity of less frequent dysimmune toxicities requires that oncologists identify a local network of organ specialists to help them in the management of these new types of adverse events.

In this session, we will discuss key points about irAE management: associated risk factors, patient information, patient monitoring, and management of the most frequent toxicities. Different clinical cases will illustrate complex situations such as cardiac toxicities or steroid-resistant toxicities.

## Session immunothérapie : une approche transversale en oncologie / *Immunotherapy session: a transversal approach in oncology*

### Spécificités des cancers chez les patients immuno-déprimés

**Jean-Philippe Spano, Marianne Veyri, Aurélien Gobert, Véronique Leblond, Sylvain Choquet**

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

jean-philippe.spano@aphp.fr

L'immunodépression, qu'elle soit secondaire à une transplantation ou à une infection par le VIH, est

associée à une augmentation de l'incidence de certains cancers.

Ainsi, pour les personnes transplantées, l'incidence du cancer est estimée à 1 375 pour 100 000 personnes-années (PA) avec un surrisque par rapport à la population générale variable selon l'organe greffé. Cette augmentation du risque est retrouvée pour les cancers liés à un virus tels que les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) associés à l'EBV (*Epstein-Barr Virus*) ou la maladie de Kaposi liée à l'HHV8 (*Human Herpes Virus 8*), mais aussi pour d'autres

cancers (bronchiques, rénaux, etc.). Les cancers cutanés non-mélanomes sont les plus fréquents avec un risque 50 à 250 fois plus important que dans la population générale. Pour les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), le cancer est devenu en 2010 la première cause de mortalité avec une incidence de 14 pour 1 000 PA. Les anti-rétroviraux (ARV) ont permis une nette diminution depuis 1996 des cancers classant sida (LNH, maladie de Kaposi et cancer du col utérin), tandis que les autres cancers voient leur incidence augmenter sur la même période avec un risque moyen 2 à 3 fois augmenté par rapport à la population générale, avec des fréquences 70 fois supérieures pour le cancer du canal anal, 20 fois pour le lymphome de Hodgkin (LH) et 10 fois pour les LNH. À des taux moindres, d'autres cancers comme ceux du poumon ou des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont également augmentés chez les PVVIH.

Il semble que le diagnostic du cancer soit parfois de stade plus avancé dans ces populations montrant l'importance de la prévention (telle que le sevrage tabagique) et des dépistages que ces patients doivent se voir proposer, comme ceux organisés dans la population générale. Certaines recommandations spécifiques existent comme le dépistage annuel des cancers cutanés chez les personnes transplantées et, du fait de son risque très augmenté, le dépistage du cancer du canal anal chez les PVVIH. La vaccination préventive contre l'HPV (*Human Papillomavirus*) pourrait également avoir sa place dans ce contexte du fait de son rôle dans plusieurs cancers (canal anal, col utérin, VADS, etc.).

Les patients allogreffés avec une lymphoprolifération post-transplantation (LPT) EBV+ bénéficient d'un suivi systématique de leur charge virale (CV) EBV. L'intention première reste de diminuer, si possible, l'immunosuppression. En cas d'échec, une injection de rituximab peut être effectuée et renouvelée si nécessaire (efficacité démontrée dans le cadre des greffes cardiaques sur l'incidence des LPT).

L'un des premiers axes thérapeutiques chez ces patients reste l'amélioration du statut immunitaire que ce soit par la modification du traitement immunosuppresseur chez les transplantés ou par l'introduction d'ARV efficaces chez les PVVIH, ce qui peut parfois permettre de contrôler certains cancers comme la maladie de Kaposi ou certains LNH.

Ces patients étant habituellement exclus des essais thérapeutiques, la prise en charge doit cependant être le plus souvent la même que celle de la population générale, tout en surveillant le risque particulier d'interactions médicamenteuses et d'infections opportunistes. Seuls les patients avec une LPT bénéficient d'un traitement spécifique.

Deux groupes nationaux réunissant l'ensemble des spécialistes impliqués dans la prise en charge de ces

populations immunodéprimées existent : k-virogref pour les cancers viro-induits post-transplantation et Cancer VIH pour les cancers intervenant chez les PVVIH. Ces deux groupes disposent d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée, mettent en place des essais cliniques dédiés et publient des recommandations de prise en charge spécifiques notamment avec l'arrivée des nouveaux traitements basés sur l'immunité comme les ICI (*Immune Checkpoint Inhibitors*) ou les thérapies cellulaires.

## Perspective and patient monitoring

Stéphane Champiat

Gustave-Roussy Institute, Villejuif, France

stephane.champiat@gustaveroussy.fr

Monoclonal antibodies targeting cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1) or programmed cell death-1 ligand 1 (PD-L1) immune checkpoints are approved by the FDA and the EMA for multiple tumour types. Although these agents can lead to remarkable and durable responses in some patients, the majority of exposed patients are refractory. Indeed, on average, overall response rate is around 10-15% for approved tumour types. At the same time, all patients receiving anti-checkpoint therapies are exposed to immune-related adverse events (irAEs) with a potential risk of severe toxicities such as myocarditis or Guillain-Barré syndrome. Also, with the use of immunotherapy combinations to overcome resistance and improve response rates, the frequency of severe irAEs is significantly increasing, reaching around 40-50% Grade 3-4 toxicity. Finally, some patients treated with anti-checkpoint therapy may present an acceleration of their disease pace referred to as "hyperprogressive disease". This phenomenon has been reported in different tumour types exposed to anti-PD1/PD-L1 and seems to affect around 10% of treated patients, in particular, in non-small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma, and urothelial carcinoma.

To address these different issues, current biomarkers used for anti-checkpoint therapy prescription are limited. The use of PD-L1 status, tumour mutational burden or microsatellite instability may help to determine patients with a better chance of response. However, their use does not exclude the risk of hyperprogressive disease and there is currently no biomarker available to evaluate the risk of developing severe irAEs. In this session, we will discuss future perspectives for biomarkers and patient monitoring that could be key for addressing these different challenges.



## Consensus et recommandations sur le sarcome / Consensus and guidelines on sarcoma

### Mise à jour des recommandations sur les sarcomes

Florence Duffaud

CHU La Timone, Oncologie médicale et Aix Marseille Université, France

florence.duffaud@ap-hm.fr

Les sarcomes sont des tumeurs mésoenchymateuses malignes rares (1 % des cancers de l'adulte), survenant majoritairement dans les tissus mous (~ 75 % des cas), rarement dans les os (10 %), et ~ 15 % sont des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Les référentiels de prise en charge des sarcomes sont régulièrement mis à jour par l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO). Ces tumeurs doivent être prises en charge, de façon multidisciplinaire, dans des centres de référence et discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiées aux sarcomes dès le diagnostic (avec une imagerie adaptée), si possible avant d'organiser la biopsie diagnostique, puis pour le traitement.

Le traitement de référence des sarcomes des tissus mous (STM) localisés reste la chirurgie d'exérèse emportant en bloc et en marges saines (R0) la tumeur, qui doit être faite par un chirurgien spécialisé. Pour les STM de grade 2-3, profonds, > 5 cm, la chirurgie est habituellement suivie de radiothérapie, sauf exceptions discutées en RCP. La chimiothérapie adjuvante des STM de l'adulte, après R0, n'est pas un traitement standard mais peut être proposée chez les patients à risque élevé de rechute après discussion en RCP. La chimiothérapie préopératoire, à base d'anthracycline et d'ifosfamide, peut être une option thérapeutique chez les patients avec STM > 5 cm, de haut grade, pour faciliter l'exérèse chirurgicale et avoir un effet systémique. La prise en charge des STM localement avancés/métastatiques est plus complexe, nécessitant une discussion multidisciplinaire en RCP sarcomes et repose surtout sur la chimiothérapie, dont la première ligne de référence reste encore à base d'anthracycline seule ou associée à l'ifosfamide. Différentes options de chimiothérapie/thérapie ciblée existent en deuxième ligne métastatique, tenant compte si possible du sous-type histologique.

Le traitement de référence des GIST localisées reste l'exérèse chirurgicale en bloc, en marges saines (R0), sans curage ganglionnaire. L'analyse du statut mutationnel dès la biopsie/exérèse fait partie de la prise en charge de référence. Le traitement de référence des GIST à risque significatif de rechute opérés est l'imatinib pendant trois ans, tenant compte du statut mutationnel. Pour les GIST localisées dont l'exérèse serait mutilante/impliquant des conséquences fonctionnelles majeures, un traitement néoadjuvant par imatinib doit être discuté. Pour les GIST métastatiques/localement avancées inopérables, le traitement de référence en première intention est l'imatinib à la dose de 400 mg/jour, en dehors des GIST avec mutation de

l'exon 9, traitées à 800 mg/jour. L'imatinib doit être poursuivi tant qu'il contrôle la maladie métastatique. L'exérèse des métastases résiduelles peut se discuter en RCP.

Pour les ostéosarcomes et sarcomes d'Ewing, localisés/métastatiques d'emblée, la prise en charge, après biopsie, repose sur une polychimiothérapie préopératoire de plusieurs mois, suivie d'une chirurgicale en bloc, en marges saines, puis d'une polychimiothérapie postopératoire de plusieurs mois, en centre spécialisé. La chirurgie est le traitement local de référence des sarcomes osseux localisés résécables. Pour les sarcomes d'Ewing, la radiothérapie est une option si la tumeur est non/difficilement résécable. Le traitement des métastases pulmonaires doit se discuter en RCP. La chimiothérapie de deuxième ligne, lors de la rechute, n'est pas standardisée.

### « Nouvelles » approches thérapeutiques dans la prise en charge des sarcomes

Nicolas Penel

Centre Oscar Lambret et CHU Lille, Lille, France

n-penel@o-lambret.fr

Les « nouvelles » approches thérapeutiques dans la prise en charge des sarcomes ne reposent pas obligatoirement sur des nouveaux traitements, mais plutôt sur l'utilisation à bon escient de l'ensemble des armes thérapeutiques dont dispose l'oncologue médical : chimiothérapie, thérapies ciblées, hormonothérapie voire immunothérapie. Le point clé est donc la personnalisation (ou stratification de la prise en charge), soit sur un diagnostic anatomopathologique non ambigu, soit sur la mise en évidence d'une thérapie. La première étape est donc d'être sûr du diagnostic anatomopathologique, ce qui n'est pas simple puisqu'il existe plus de 100 entités anatomo-pathologiques différentes, aux caractéristiques, comportements et sensibilités aux traitements variables. On rappelle ici que 30 % des sarcomes ne sont pas correctement diagnostiqués avant deuxième lecture par un pathologiste du réseau labellisé par l'Institut national du cancer (INCa - RRePS). Une fois le diagnostic établi avec certitude ou la cible actionnable identifiée, l'option thérapeutique peut être sélectionnée de manière rationnelle. Par exemple, le liposarcome myxoïde est particulièrement sensible à la trabectedine, l'angiosarcome est particulièrement sensible au paclitaxel hebdomadaire. Les sarcomes du stroma endométrial de bas grade et certains léiomyosarcomes utérins exprimant les récepteurs hormonaux sont sensibles aux inhibiteurs de l'aromatase. L'imatinib est actif sur les dermatofibrosarcomes (qui surexpriment PDGFR $\alpha$ ) ou sur la synovite villonodulaire diffuse. L'immunothérapie semble très active vis-à-vis des sarcomes alvéolaires des parties molles et des chordomes par exemple. Certaines anomalies moléculaires permettent de proposer un

traitement personnalisé, ainsi les altérations de NTRK (5 % des sarcomes) permettent des thérapies ciblées. Le modèle le plus connu reste bien sûr les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) avec le développement actuel de traitements ciblant telle ou telle mutation de Kit ou PDGFR $\alpha$  ou les cibles exprimées pour les GIST « sauvages ». La prise en charge des sarcomes est désormais stratifiée, personnalisée.

## Immunothérapie et hétérogénéité des sarcomes

**Armelle Dufresne**

Centre Léon Bérard, Département d'oncologie médicale, Lyon, France

armelle.dufresne@lyon.unicancer.fr

Le développement de l'immunothérapie dans les sarcomes se heurte aujourd'hui à la rareté et l'hétérogénéité de ces tumeurs. Les résultats de quatre études de phase II sont disponibles, permettant d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires dans des sarcomes avancés. Plusieurs dizaines de patients atteints de sarcomes des tissus mous et sarcomes osseux ont été inclus et traités par des inhibiteurs de PD-1, seuls ou en association avec de la chimiothérapie métronomique ou des inhibiteurs de CTLA-4. Les taux d'efficacité sont faibles, avec des taux de réponse objective rapportés entre 0 et 18 %, dans différents sous-types de sarcomes. Au total, 178 patients atteints de sarcomes des tissus mous ont été inclus dans ces quatre essais et 16 cas de réponse objective ont été observés : six cas de sarcome pleiomorphe indifférencié, trois cas de léiomyosarcome, deux cas de liposarcome et cinq cas avec des histologies diverses (un cas de synovialosarcome, de sarcome alvéolaire des parties molles, de myxofibrosarcome, d'angiosarcome et de tumeur fibreuse solitaire). Parmi les 40 patients inclus avec un sarcome osseux, un cas d'ostéosarcome et un cas de chondrosarcome étaient répondeurs. Aucun biomarqueur fiable n'a été identifié à ce jour. L'expression de PD-1/PD-L1 est très variable en fonction de la méthode de

détection utilisée. L'infiltrat de la tumeur et son micro-environnement par des populations de monocytes/macrophages ou lymphocytes semble exister. La charge mutationnelle est variable, même dans les sarcomes à génomique complexe. L'immunogénicité des réarrangements est à confirmer. Une meilleure caractérisation de l'environnement immunitaire des sarcomes est indispensable pour sélectionner au mieux les sous-types plus susceptibles d'être sensibles. La poursuite du développement de cette nouvelle arme thérapeutique s'oriente maintenant vers des combinaisons d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires avec de la radiothérapie, chimiothérapie ou thérapies ciblées en vue d'augmenter l'immunogénicité des tumeurs (rendre les tumeurs plus « chaudes ») et donc l'efficacité de l'immunothérapie. Plusieurs études proposent de tester ces nouvelles combinaisons à la phase néo-adjuvante de sarcomes localisés pour analyser le matériel de la pièce opératoire et mieux comprendre les mécanismes d'action. Des signaux d'activité spécifiques aux inhibiteurs de PD-1 ont toutefois été identifiés, notamment grâce au programme national ACSé Pembro, pour les sarcomes alvéolaires des parties molles, les tumeurs rhabdoïdes et les chordomes, signaux à confirmer et à expliquer. Enfin, des approches de vaccination semblent prometteuses dans certains sous-types de sarcomes : la thérapie cellulaire adoptive, développée pour les synovialosarcomes et les liposarcomes myxoides à cellules rondes, consiste à prélever les lymphocytes du patient, les expandre, les sélectionner et les modifier génétiquement pour les sensibiliser à un antigène (NY-ESO1 dans ces cas), puis les ré-injecter au patient. D'autres techniques visent à stimuler directement les lymphocytes du patient par injection d'un vecteur lentiviral qui délivre le même antigène cible. La construction des prochains essais cliniques évaluant l'immunothérapie dans les sarcomes devra se baser sur une meilleure caractérisation du micro-environnement, la compréhension des mécanismes d'efficacité des traitements en combinaison et l'identification de biomarqueurs.

## RCP : web conférences, réunion multidisciplinaire / RPC: interactive webconference, multidisciplinary board

### Fracture... vous avez dit fracture ?

Laetitia Morardet<sup>1</sup>, Frédéric Paycha<sup>2</sup>, Jacques Chiras<sup>3</sup>, Françoise Debais<sup>4</sup>, Marie Hélène Vieillard<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service d'oncologie, Paris, France ; <sup>2</sup>Hôpital Lariboisière, Service de médecine nucléaire, Paris, France ; <sup>3</sup>Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de neuroradiologie interventionnelle, Paris, France ; <sup>4</sup>CHU de Poitiers, Service de rhumatologie, Poitiers, France ; <sup>5</sup>CHU de Lille, Service de rhumatologie, Lille, France.

laetitia.morardet@aphp.fr

Lorsque l'on associe fractures et cancer, on pense volontiers aux fractures sur os métastatique. Or l'atteinte osseuse secondaire n'est pas la seule cause de fractures. De nombreux traitements oncologiques entraînent une fragilité osseuse, et ce, en l'absence d'envahissement tumoral. Certains agissent directement sur le métabolisme osseux comme les anti-aromatases et les agonistes de la GnRH. Ils induisent un effondrement hormonal, responsable d'une baisse de la densité osseuse allant jusqu'à 10 %, et ce, dès la première année de traitement. La corticothérapie elle, utilisée à visée symptomatique et

le plus souvent au long cours, provoque une augmentation de la résorption et une baisse de la formation osseuse qui fragilisent l'os. Des effets délétères sur l'os (douleurs, ostéoporose et fractures) sont également décrits dans des populations pédiatriques et chez certains rhumatismes inflammatoires traités par méthotrexate [1, 2]. Mais les traitements peuvent agir indirectement sur l'os. Chez les patients jeunes traités par cyclophosphamide ou radiothérapie cérébrale notamment, la fragilité osseuse est la conséquence d'un hypogonadisme iatrogène. Les fractures peuvent aussi apparaître dans d'autres circonstances. La radiothérapie, que ce soit sur un os métastatique ou sur un os sain, a pour effet local une diminution des ostéoblastes et une atteinte de la microcirculation osseuse. Ces dommages vont provoquer des fractures par insuffisance osseuse, des lésions d'ostéolyse et de nécrose avasculaire [3]. Pour finir, les patients traités par biphosphonates ou dénosumab peuvent souffrir de fractures « atypiques » fémorales [4]. L'incidence de ces fractures sous trochantériennes ou diaphysaires fémorales est rare mais augmente avec la durée d'exposition au traitement. Les causes de fractures au cours du cancer sont donc nombreuses mais des mesures préventives existent. Enfin, des cas d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés sous inhibiteurs de MEK [5]. Il convient à l'avenir de rester vigilant sur les possibles effets osseux des nouveaux traitements (thérapies ciblées et immunothérapie).

#### Références

1. D'Oronzo S, Stucci S, Tucci M, Silvestris F. Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) : pathogenesis and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2015 ; 41(9) : 798-808.
2. Rudler M, Pouchot J, Paycha F, Gentelle S, Grasland A, Vinceneux P. Low dose methotrexate osteopathy in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62(6) : 588-9.
3. Kwon JW, Huh SJ, Yoon YC, et al. Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer : evaluation with MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; 191(4) : 987-94.
4. Shane E1, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures : second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014 ; 29(1) : 1-23.
5. Dumas M, Laly P, Gottlieb J, et al. Osteopenia and fractures associated with long-term therapy with MEK inhibitors. *Melanoma Res* 2018 ; 28(6) : 641-4.

## Compression médullaire chez un patient de 31 ans atteint de mélanome multimétastatique

Mathilde Quidet, Richard Assaker

CHU de Lille, Service de neurochirurgie, Lille, France

mathilde.quidet@chru-lille.fr

Nous rapportons le cas d'un patient de 31 ans, porteur depuis 2014 d'un mélanome interscapulaire de type superficiel extensif, BRAF muté, Breslow 4,8 mm, ulcéré, un ganglion envahi. Le traitement initial associait exérèse chirurgicale et curage ganglionnaire. Les premières localisations secondaires étaient diagnostiquées en 2015

(pulmonaires et osseuses), avec une évolution progressive multimétastatique (pulmonaire, osseuse, hépatique, cérébrale, ganglionnaire abdominale) traitée par association anti-BRAF et anti-MEK, puis pembrolizumab, dabrafénib, et reprise d'anti-MEK. Il existait notamment une lésion centrée sur la sixième côte gauche avec extension aux vertèbres T5-T6. Le 24 août 2018, il décrivait des paresthésies des deux cuisses non systématisées, avec un examen neurologique strictement normal. Le 27 août, il consultait aux urgences pour dorsalgies, majoration des paresthésies, ataxie proprioceptive, hypoesthésie de niveau T10, et syndrome pyramidal des membres inférieurs prédominant à gauche. L'IRM panrachidienne montrait une épидурite épaisse latéralisée à gauche en T5-T6, par extension de la volumineuse masse costo-vertébrale connue. L'effet de masse était majeur sur la moëlle, ainsi refoulée vers la droite sans hypersignal intramédullaire. Le scanner de rachis dorsal montrait une ostéolyse latéralisée à gauche des corps vertébraux et des pédicules de T5 et T6, soit un score de SINS 5 et un risque fracturaire faible. Malgré l'absence de déficit moteur, devant l'aggravation rapide et la sévérité des images, une indication chirurgicale était retenue en urgence. L'équipe d'onco-dermatologie référente était favorable à celle-ci, au vu de l'état général et du pronostic global. L'intervention consistait en une décompression canalaire mini-invasive T5-T6 associée à une ostéosynthèse percutanée étendue de T4 à T8. Le patient ne présentait aucune complication postopératoire, et était transféré en rééducation au dixième jour, avec un examen neurologique inchangé. Les résultats anatomopathologiques confirmaient le diagnostic de lésion secondaire de mélanome, et une indication de radiothérapie complémentaire était retenue en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) oncologie osseuse secondaire. La radiothérapie postopératoire a délivré 30 Gy en dix fractions de T4 à T8. Le traitement systémique par dabrafénib et pembrolizumab était poursuivi, avec arrêt de l'anti-MEK mal toléré. À trois mois postopératoire, l'évolution clinique était favorable : l'ataxie était nettement améliorée, le patient marchait sans aide et sans limitation de périmètre. Il décrivait des douleurs modérées, d'allure neuropathique paravertébrales gauches. L'évolution métastatique se poursuivait ensuite, notamment sur le plan cérébral, conduisant au décès du patient le 31 janvier 2019. Cet exemple permettra d'alimenter la discussion sur la prise en charge et l'anticipation des compressions médullaires ainsi que sur la place des différentes techniques de traitement.

## Prise en charge des patients oligométastatiques

Sébastien Thureau<sup>1,2</sup>, Marie-Hélène Vieillard<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Centre Henri Becquerel, Unité quantif EA4108, Département de radiothérapie et de médecine nucléaire, Rouen, France ; <sup>2</sup>GEMO (Groupe d'études des métastases osseuses) ; <sup>3</sup>Hôpital Roger Salengro, Service de rhumatologie, CHRU de Lille, Lille, France

sebastien.thureau@chb.unicancer.fr

La modification de la prise en charge des patients métastatiques est due à la synergie de l'amélioration des traitements systémiques (thérapies ciblées, immunothérapie) et des traitements locaux (chirurgie mini-invasive, radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique). Chez les patients oligométastatiques, des stratégies à visée curative peuvent même être envisagées. Le concept d'oligométastase est ancien et a été défini il y a près de 30 ans par S. Hellman et R.R. Weichselbaum. Si aucune définition précise ne fait consensus, tous s'accordent à définir un patient oligométastatique comme ayant moins de cinq lésions secondaires et moins de trois organes atteints. Les dernières données semblent confirmer l'intérêt d'une prise en charge intensive dans cette population notamment *via* l'apport de la radiothérapie stéréotaxique (essai SABR Comet et SBRT dans les cancers bronchiques par l'équipe du *Texas MD Anderson Cancer Center* ; *American Society for Radiation Oncology* [ASTRO] 2018).

Nombreux cancers peuvent présenter une atteinte métastatique osseuse exclusive parfois limitée à quelques

segments osseux. Des stratégies combinatoires peuvent alors être proposées selon l'accessibilité des lésions. Le contrôle local est alors de près de 90 % quelle que soit la stratégie proposée (chirurgie à visée curatrice suivie de radiothérapie ou radiothérapie stéréotaxique).

Ces traitements de haute technicité nécessitent d'être validés en réunion pluridisciplinaire spécialisée des lésions osseuses afin de ne pas sous-traiter des patients présentant un pronostic favorable et ne pas surtraiter des patients présentant un pronostic défavorable malgré une atteinte *a priori* limitée, soit à cause d'une agressivité tumorale ou d'un sous-diagnostic des lésions métastatiques (bilan d'extension inadapté).

La maladie oligométastatique peut être synchrone de la lésion initiale ou métachrone. En cas de maladie synchrone, il sera alors indispensable de traiter la lésion primitive avant d'envisager un traitement curateur des lésions métastatiques osseuses. En cas de lésion métachrone, le délai entre l'apparition de la tumeur primitive et celle des métastases est important pour décider de la prise en charge des lésions secondaires.