

# Réflexions

en Médecine Oncologique

31

Tome 6  
juin  
2009



American Society of Clinical Oncology

avec la participation de :

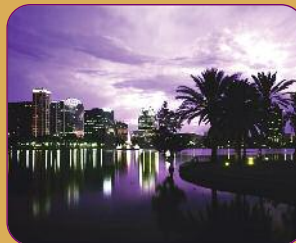
*Fabrice André  
Benjamin Besse  
Valérie Boige  
Patrice Carde  
Sarah Dauchy  
Suzette Delaloge  
Julien Dômont  
Bernard Escudier  
Karim Fizazi  
Joël Guigay  
Marine Gross-Goupil  
Catherine Lhommé  
Mario Di Palma  
Patricia Pautier  
Caroline Robert  
Marc Spielmann  
Jean-Charles Soria*

## Dossier

### L'ASCO 2009 vu par l'IGR



### “Actualités et nouveautés”



Coordination scientifique :

*KARIM FIZAZI*

L'ASCO 2009 en toute indépendance,  
dans tous les domaines de l'oncologie.

ISSN : 1767-655X

4  
Crédits  
**FMC**  
par an

JBH  
santé

De l'information à la formation du spécialiste en médecine oncologique

KARIM FIZAZI

*Chef du Département de Médecine  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif*

Comme chaque année le congrès de l'ASCO qui s'est tenu à Orlando début juin a constitué le rassemblement annuel le plus important en cancérologie. Le thème principal du congrès était cette année la personnalisation du traitement en cancérologie et il est vrai que ce congrès marque probablement un tournant. Les années 1980 et 1990 avaient permis d'acquérir et d'établir les bases méthodologiques des essais thérapeutiques et l'établissement des standards thérapeutiques sur la base des résultats d'études de phase III. Cette méthodologie avait l'avantage d'une grande solidité mais l'inconvénient de gommer au moins en partie la variabilité inter-individuelle des patients et patientes atteints d'un « même cancer ». Grâce au progrès de la compréhension biologique des tumeurs au cours des années 1990, le début des années 2000 a permis de faire émerger le nouveau concept de thérapies ciblées (le principe pouvant se résumer à l'équation : « une cible = un traitement ») avec quelques beaux succès dont le Trastuzumab dans le cancer du sein, l'Imatinib dans les GISTs ou les anti-angiogéniques dans le cancer du rein. Cependant les dernières années ont montré également les limites de ce concept puisque dans de nombreuses situations les « traitements ciblés » ne sont pas efficaces en clinique alors que la cible est présente sur la tumeur.

## ASCO 2009

Ce congrès de l'ASCO a démontré pour la première fois qu'il fallait dépasser ce concept. Pour qu'un traitement dit ciblé soit efficace, il faut non seulement que l'anomalie moléculaire soit présente, mais qu'elle soit également d'une importance majeure pour la survie des cellules tumorales (addiction) et que le traitement puisse réellement en empêcher l'action sur le plan moléculaire. Plusieurs exemples ont illustré ce concept : c'est le cas de BRAF dans le mélanome dont on vient de montrer que seules certaines mutations permettent l'efficacité thérapeutique, c'est le cas encore de l'utilisation des inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein triple négatif dont la chimio-sensibilité peut être rétablie lorsqu'on est capable d'inhiber de manière parallèle plusieurs voies de la réparation de l'ADN. Enfin l'exemple du cancer bronchique non à petites cellules va dans le même sens : l'expression d'ERCC1 et de MSH2 permet d'identifier les patients qui bénéficient réellement d'une chimiothérapie adjuvante avec un gain de survie globale qui atteint alors presque 2 ans lorsqu'aucune de ces protéines n'est exprimée par la tumeur. Nous entrons dans l'ère de la cancérologie personnalisée et cette personnalisation passe d'abord par une individualisation du traitement à partir des caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient.

L'équipe d'oncologie médicale de l'Institut Gustave Roussy organise chaque année une **réunion post-ASCO** afin de partager les informations délivrées lors du congrès aux plus jeunes, aux oncologues seniors qui sont restés pour « garder la maison » ainsi qu'à nos collègues qui travaillent en dehors de l'IGR. Cette réunion de post-ASCO a eu lieu ce 17 juin et a été un succès. C'est avec plaisir que nous la partageons maintenant à plus large échelle grâce à « **Réflexions en Médecine Oncologique** », pour la première fois cette année.

Bonne lecture à tous.

## RÉDACTEURS EN CHEF

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

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE

Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, Paris  
Hervé CURE, Reims  
François GOLDWASSER, Hôpital Cochin, Paris  
Loïc GUILLEVIN, Hôpital Cochin, Paris  
Jean-Louis MISSET, Hôpital St-Louis, Paris  
Jean-Yves PIERGA, Institut Curie, Paris  
Eric RAYMOND, Hôpital Beaujon, Paris

## UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris  
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59  
Site : <http://www.jbhsante.fr>  
Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI  
Secrétariat de rédaction : Yaelle ELBAZ  
Maquette : Clémence KINDERF  
Service commercial : Véronique GUILLOT  
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI ([la@jbhsante.fr](mailto:la@jbhsante.fr))  
Assistante : Tabatha TROGNON

Imprimerie GYSS  
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255  
Dépôt légal : 3<sup>ème</sup> trimestre 2009

Adhérent au CESSIM et à la FNIM

## SOMMAIRE

107 Editio ————— Karim Fizazi

## DOSSIER

### L'ASCO 2009 VU PAR L'IGR

110 Pneumologie ————— Benjamin Besse

113 Tumeurs urologiques ————— Karim Fizazi

119 Cancer du rein ————— Bernard Escudier

124 Cancer de vessie ————— Marine Gross-Goupil

127 Sarcomes ————— Julien Dômont

133 Cancers du sein ————— Fabrice André, Suzette Delaloge, Marc Spielmann

138 Les cancers digestifs ————— Valérie Boige

146 Thérapies moléculaires ciblées :  
les données des essais précoces ————— Jean-Charles Soria

154 Cancers ORL ————— Joël Guigay

160 Tumeurs cutanées : le mélanome ————— Caroline Robert

164 Cancers gynécologiques ————— Catherine Lhommé, Patricia Pautier

174 Soins de support ————— Mario Di Palma, Sarah Dauchy

177 Tumeurs cérébrales ————— Julien Dômont

180 Actualités sur le lymphome ————— Patrice Carde

### 132 ABONNEMENT

### 185,186 RENCONTRES...

## COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, Cochin, Paris  
Bertrand BILLEMONT, Cochin, Paris  
Alberto BOSSI, IGR, Villejuif  
Stéphane de BOTTON, IGR, Villejuif  
Pierre Régis BURGEL, Cochin, Paris  
Paul-Henri COTTU, Institut Curie, Paris  
Pascale DIELENSEGER, IGR, Villejuif  
Julien DOMONT, IGR, Villejuif  
Hassan IZZEDINE, La Pitié-Salpêtrière, Paris  
Pierre KHALIFA, Paris

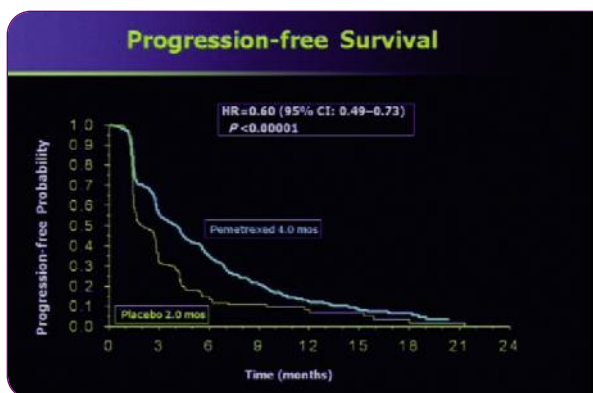
Olivier MIR, St Vincent de Paul, Paris  
Hélène de La MENARDIERE, Cochin, Paris  
Mansouriah MERAD, IGR, Villejuif  
Thibaut de la MOTTE ROUGE, IGR, Villejuif  
Florence RABILLON, Cochin, Paris  
Eric RAYMOND, Beaujon, Paris  
Olivia RIBARDIERE, IGR, Villejuif  
Laurent ZELEK, Avicenne, Bobigny  
Eric ZERBIB, Saint-Cloud

# Pneumologie

BENJAMIN BESSE

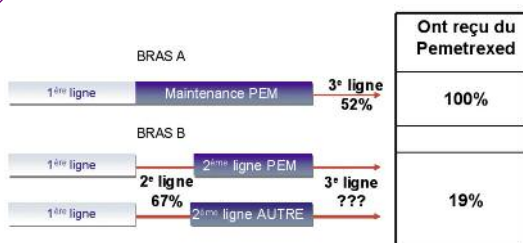
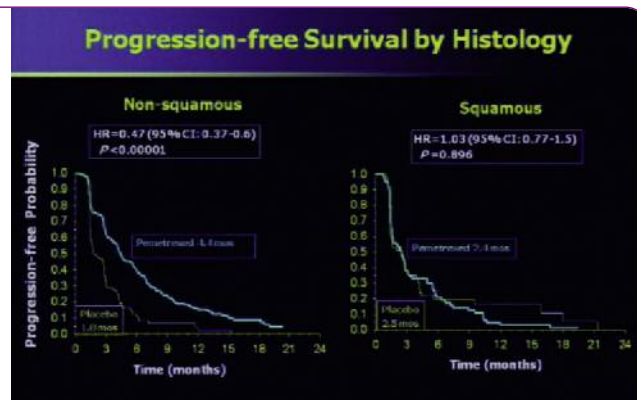
Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

L'oncologie thoracique aura été marquée, dans le cancer bronchique non à petites cellules, par l'affirmation des stratégies de maintenance (avec certaines limites que nous détaillerons), des données intéressantes en péri-opératoires mais sans bouleversement des pratiques, et enfin quelques éléments intéressants dans le domaine des traitements loco-régionaux et des biomarqueurs. Nous avons, par choix, limité notre sélection à quelques études marquantes.



Chez 663 patients sans progression après 4 cycles d'un doublet avec sel de platine (mais sans pemetrexed), le pemetrexed en maintenance a été évalué contre placebo (#CRA8000, C Belani). Les courbes de survie sans progression mettent en évidence une augmentation de la survie médiane (objectif principal) de 2 à 4 mois (HR=0,6, [0,49-0,73],  $p<0,00001$ ). La survie globale est également plus élevée dans le bras pemetrexed : 13,4 contre 10,6 mois, HR=0,79 [0,65-0,95],  $p=0,012$ .

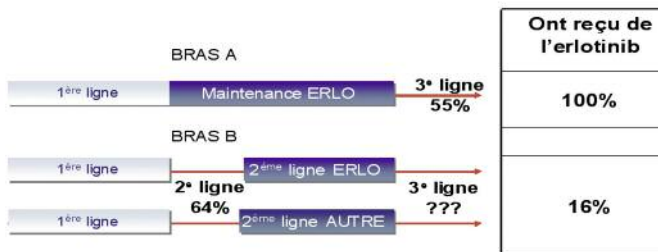
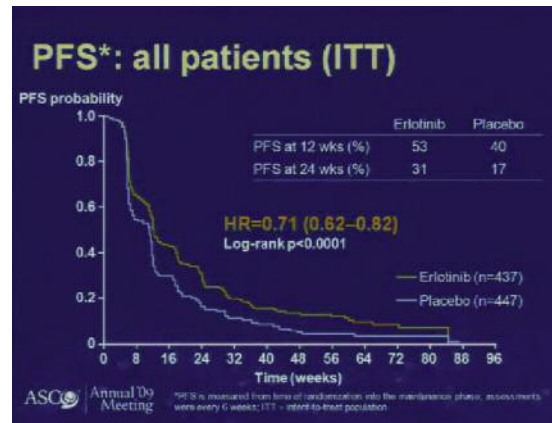
Un taux élevé de non fumeurs est à souligné (28% pour le bras placebo, 26% dans le bras pemetrexed) et surtout, il faut noter 30% et 26% de carcinomes épidermoïdes respectivement. La maintenance par pemetrexed ne semble pas bénéficier aux patients porteurs de carcinomes épidermoïdes : SSP de 2,4 mois pour le pemetrexed contre 2,5 mois (HR=1,03 [0,77-1,5],  $p=0,896$ ) et survie globale de 9,9 contre 10,8, HR=1,07 [0,49-0,73],  $p=0,678$ .



Il est important de noter le faible de taux de cross over et de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dans le bras placebo (alors que 100% des patients ont eu un traitement de 2<sup>ème</sup> attention, le pemetrexed, dans le bras maintenance).

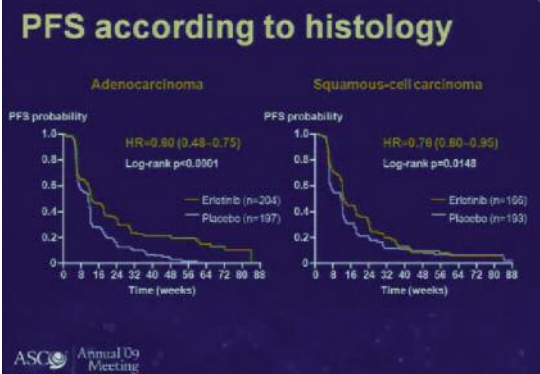


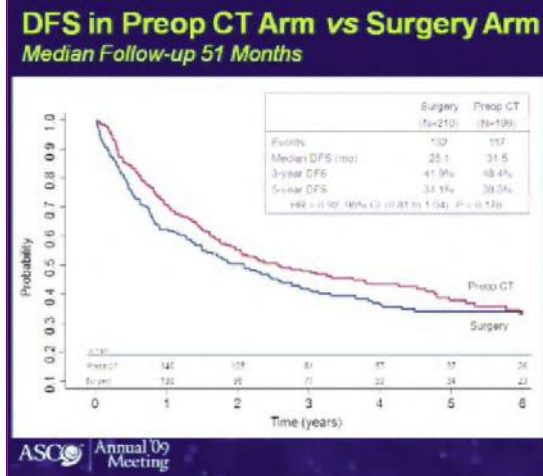
Dans l'essai de phase III SATURN, l'erlotinib a été évalué en maintenance versus placebo, en cas de non progression après une première ligne contenant du platine (4 cycles) (#8801, F. Cappuzzo). Parmi les 889 patients, 17% étaient non fumeurs. Une augmentation de la survie sans progression (objectif principal) est notée, passant de 11,1 semaines à 12,3 semaines ( $HR=0,71$  [0,62-0,82],  $p<0,0001$ ). Le bénéfice s'observe essentiellement pour les patients atteints de tumeurs mutées pour EGFR, le HR est alors de 0,10 [0,04-0,25],  $p<0,0001$ . Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles. A noter qu'un essai a également comparé une phase de maintenance par bevacizumab seul ou associé à l'erlotinib (#LBA 8002, V Miller). Là encore il y a une amélioration de la survie sans progression médiane (objectif principal) de 3,75 à 4,76 mois,  $HR=0,722$  [0,592-0,881];  $P=0,0012$ . Quarante pour cent des patients du bras placebo ont reçu de l'erlotinib en cross over. Les données de survie globale sont attendues.



Là encore, les résultats sont à interpréter avec prudence car dans le groupe placebo, seuls 16% des patients recevaient un inhibiteur de l'EGFR en 2<sup>ème</sup> ligne.

Le bénéfice est mis en évidence quelque soit l'histologie (40% de patients étaient porteurs de carcinomes épidermoïdes).





L'essai **NATCH** a randomisé 624 patients opérés de CBNPC de stade IA (>2 cm), IB, II, et T3N1 entre

- une chirurgie seule
- une chimiothérapie d'induction suivie de chirurgie
- une chirurgie suivie de chimiothérapie adjuvante. (Abstract 7500, E.Felip).

La chimiothérapie était similaire : paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> et carboplatine AUC 6 toutes les 3 semaines, pour 3 cycles. Une radiothérapie post-opératoire était autorisée pour les pN2. L'objectif principal était de comparer la survie sans récurrence à 3 ans entre les 2 bras néoadjuvant ou adjuvant et le bras chirurgie seule.

La compliance est meilleure en néoadjuvant (90% contre 65% en adjuvant ont reçus les 3 cycles).

La survie sans récurrence à 5 ans était de 38,3% dans le bras chirurgie contre 34,1% dans le bras induction (HR=0,92 [0,81-1,04] ; p=0,176) et 36,6% dans le bras adjuvant (HR 0,96 [0,75-1,22] p=0,73).

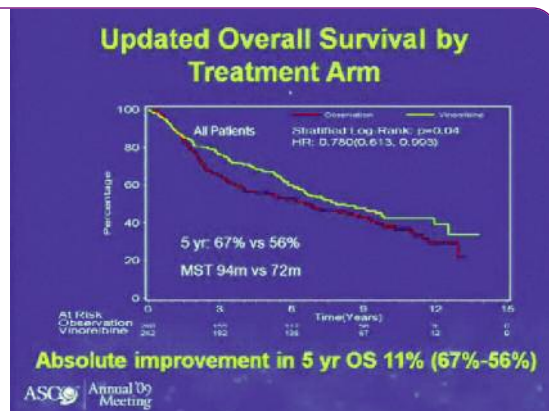
La survie globale n'est pas différente entre les 3 bras.

Le nombre insuffisant de patients et la proportion élevée de stades I peut expliquer ces résultats négatifs.

En péri-opératoire, il faut noter également les résultats de l'essai de l'Intergroupe Francophone de Chirurgie Thoracique (IFCT 0002).

Le doublet paclitaxel/carboplatine était aussi efficace que l'association gemcitabine-cisplatine chez 528 patients traités par 4 cycles (survie à 3 ans de 69,5% et 67,9% respectivement, p=0,84) (Abstract 7530, V.Westeel).

L'essai nord américain **JBR10**, qui comparait chez 482 patients opérés de stade IB-II une chimiothérapie adjuvante par vinorelbine-cisplatine ou une surveillance, avait été publié en 2005 avec un suivi médian de 5,1 ans. Il existait une différence de survie à 5 ans de 15% (HR=0,69 [0,52 to 0,91] ; P=0,04) (Abstract 75001, Vincent). Son actualisation a été présentée avec un suivi médian de plus de 9 ans, le bénéfice persiste sur la survie à 5 ans de 67 contre 56%, HR=0,78 [IC 95% 0,61-0,99] p=0,04. Il n'y a pas eu de surmortalité à long terme dans le bras chimiothérapie, à l'inverse de ce qu'avait pu suggérer la mise à jour de l'essai IALT, présentée il y a un an à l'ASCO.



La protéine MSH2 est impliquée (comme ERCC1) dans les mécanismes de réparation des lésions de l'ADN. Son expression a été évaluée dans la cohorte des patients de l'essai adjuvant IALT (Abstract 7502, P.Fouret). MSH2, surexprimé dans environ 1/3 des 673 tumeurs étudiées, est un facteur prédictif de résistance au cisplatine.

# Tumeurs urologiques

KARIM FIZAZI

Chef du Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif



## Tumeurs germinales

### Tumeurs germinales métastatiques: Impact du type de BEP sur la guérison



Conclusion: Ne faites pas n'importe quoi !

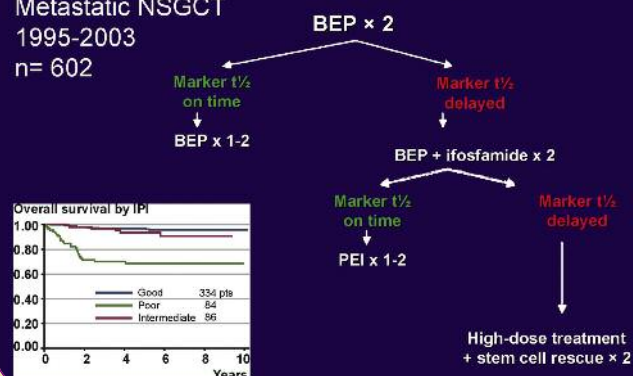
Grimison, ASCO 2009, Abstr 5016

1

### SWENOTECA IV

Olofsson, ASCO 2009, Abstr 5015

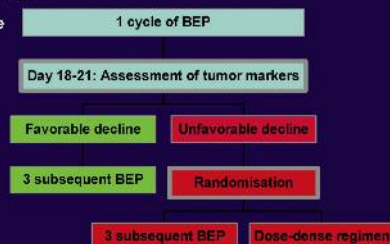
Metastatic NSGCT  
1995-2003  
n= 602



2

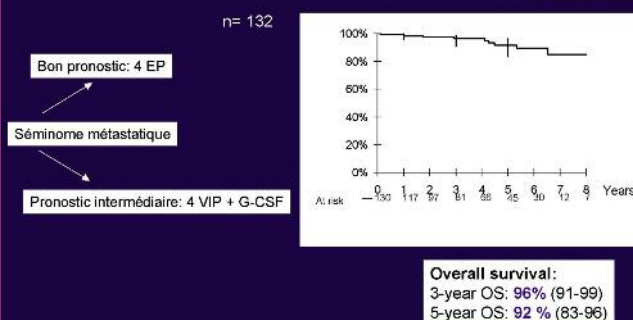
### GETUG 13 trial

- France + MD Anderson + Slovakia
- 1st patient 01/2004
- n= 260 planned
- Hypothesis: 20% improvement in PFS in the unfavorable decline group



3

A risk-adapted study in patients with metastatic seminoma.  
Results of the GETUG S99 multicenter prospective study.



ASCO 2009, Abstr 5031

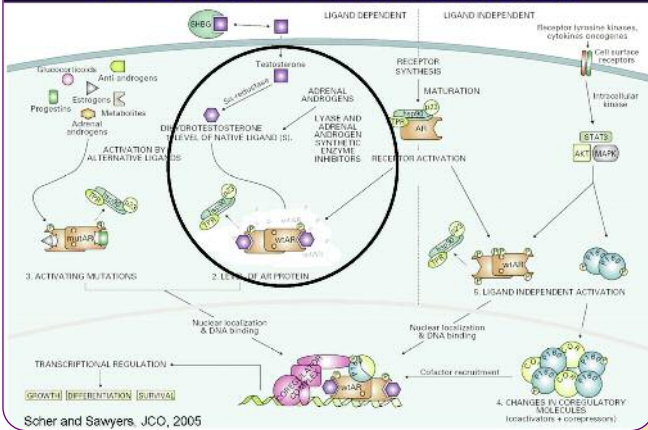
4





## Cancer de la prostate : nouvelles hormonothérapies

### AR Activation in Castrate Patients



5

### Abiraterone in 2009

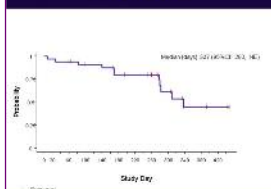
	Patient #	Doc	Keto	≥ 50% PSA decline	RECIST Response Partial	Stable
Attard/ De Bono Cou-AA-001 JCO 2008 & 2009	Ph I: 21 (no pred)	Pre	—	12/21 (57%)	8/6 (62%)	N/A
	Ph II: 42 (no pred)	Pre	2/42 (5%)	26/42 (67%)	9/24 (37.5%)	15/24 (66%)
Ryan Cou-AA-002	Ph I: 30 (No pred)	Pre	19/30 (63%)	16/30 (53%)	N/A	N/A
Abstract 5046	Ph II: 53 (+pred)	Excluded	28/53 (67.9%)	N/A	N/A	N/A
Reid Cou-AA-003 Abstract 5047	47 (+/- pred)	Post	8/47 (17%)	24/57 (51%)	6/35 (17%)	23/35 (66%)
Danila Cou-AA-004	58 (+ pred)	Post	24/58 (41%)	25/59 (43%)	3/18 (17%)	11/18 (61%)
Abstract 5048				33 vs 53% Keto vs. no keto		
Efstathiou GU ASCO 2009	44	37/24 (86%)	24/44 (56%)	21/41 (51%)	NA	NA

7

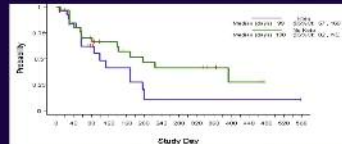
### Abiraterone TTP

Pre-doce

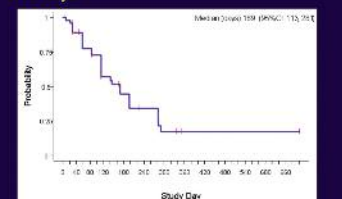
Post-doce



Ryan et al, abstract 5046, median 337 days



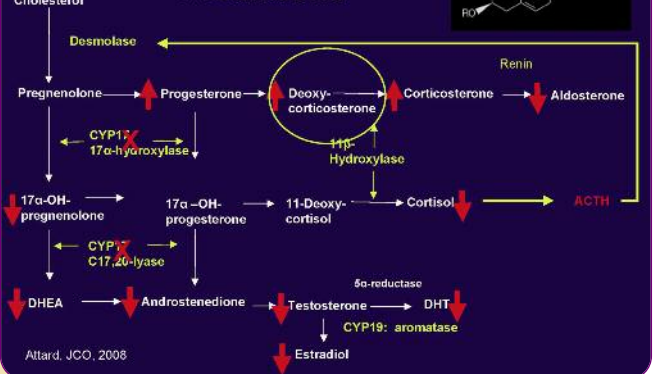
Danila et al, abstract 5048, keto naive 198 days



Reid et al  
Abstract 5047,  
Median 169  
days

9

### Abiraterone Acetate + Prednisone

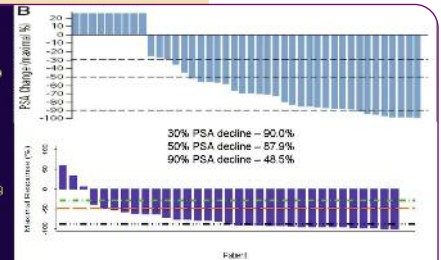


6

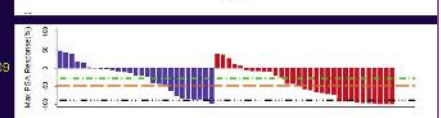
### Abiraterone Phase II

Pre Chemo

Altard JCO 2009



Ryan ASCO 2009



Danila ASCO 2009

Post Chemo

Reid ASCO 2009

8

### Phase III Registration Trial of Abiraterone Acetate in Post-Chemotherapy Setting

Abiraterone 1000 mg daily  
Prednisone 10 mg daily

Randomization 2:1

Placebo daily  
Prednisone 10 mg daily

Primary Endpoint:  
Sample size:  
Biomarkers:

25% survival increase (12 – 15 mos)  
1158 (772 and 386)  
CTC enumeration and profiling with outcome

DeBono, J (Europe) and Scher, H. (North America)

10

### Phase III Trial of Abiraterone Acetate in Pre-Chemotherapy Setting

Randomization 1:1

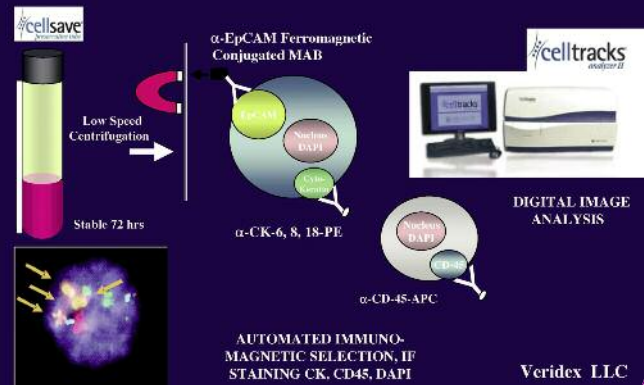
Abiraterone 1000 mg daily  
Prednisone 10 mg daily

Placebo daily  
Prednisone 10 mg daily

Primary Endpoint: 20% survival increase (22 – 27.5 mos); rPFS 4-6 mo  
Sample size: 1000; 675

11

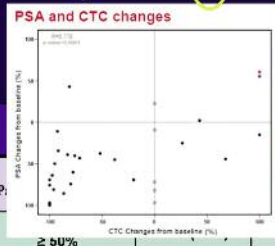
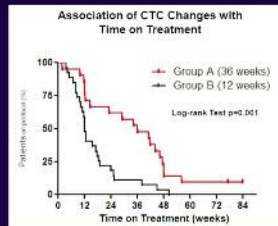
### CTC's in Prostate Cancer



12

### Post-treatment changes in CTC's predict clinical outcome

Baseline CTC	Post Therapy CTC	Pts & (% of all pts total)	SA decline ≥ 50%	Time on treatment
Unfavorable	Favorable	11 (23%)	9 (82%)	Group A
Favorable	Favorable	11 (23%)	4 (36%)	
Unfavorable	Unfavorable	24 (50%)	4 (17%)	Group B
Favorable	Unfavorable	2 (4%)	1 (50%)	

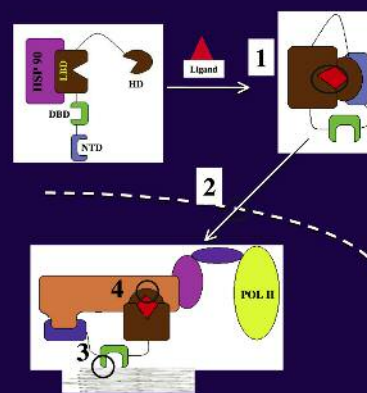


AR Copy Number Gain	No Abnormal AR Copy	Failed
8 (29%)	5 (18%)	2 (7%)
8/8 (25%)	4/5 (80%)	

Danila, Abstract 5049; Reid et al abstract 5047; Fleisher abstract 5049

13

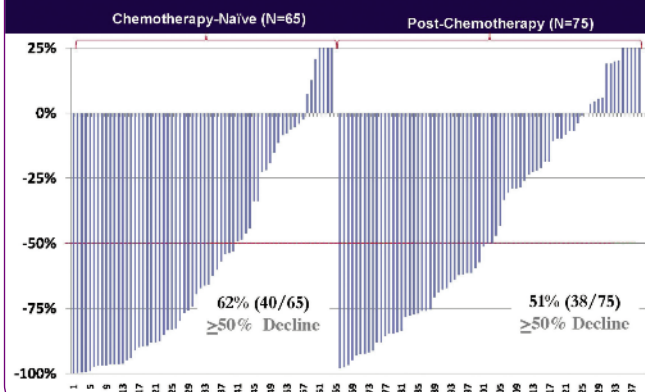
### The Effects of MDV3100 on the Androgen Receptor Are Distinct from Bicalutamide



Chen, Clegg and Scher

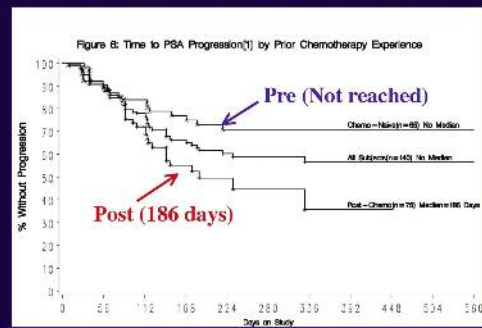
14

### Waterfall Plot of Best Percent PSA Change from Baseline



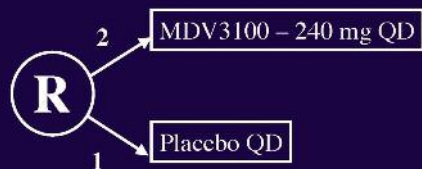
15

### Time to PSA Progression For Pre- and Post-Chemotherapy Treated Patients



16



**AFFIRM****Phase 3 Registration Trial of MDV3100 in Post-Chemotherapy CRPC Patients**

Primary Endpoint: 25% survival increase (12 to 15 months)  
 Sample size: ~1170 (780 and 390)  
 Statistics: 85% Power;  $p=0.05$ , two-sided  
 Biomarkers: CTC enumeration and profiling with outcome

Scher, H. (North America) and De Bono, J. Co-PI, Medivation

17

### A Randomized Phase II Study of OGX-011 in Combination with Docetaxel and Prednisone or Docetaxel and Prednisone Alone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer

Kim N. Chi, Sebastien J. Hotte, Evan Yu, Dongsheng Tu, Bernard Eigel, Ian Tannock, Fred Saad, Scott North, Jean Powers, Elizabeth Eisenhauer  
 NCIC Clinical Trials Group

### Quel est l'impact de la chimiothérapie de référence dans les 4 cancers (métastatiques) les plus fréquents?

**Results**

- mBC (4 studies, 1313 pts), TAX vs non-TAX: NNT[OR] @ 5 yrs = 28
- mNSCLC (9 studies, 4671 pts), DDP vs non-DDP: NNT[OR] @ 1 yr = 23
- mCRC (3 studies, 1256 pts), FOLFOX vs non-FOLFOX: NNT[OR] @ 5 yrs = 22
- mCRPC (2 studies, 1439 pts), DOC vs non-DOC: NNT[OR] @ 3 yrs = 16

Study of Subgroup	Experimental		Control		Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
TAX vs non-TAX	498	715	438	598	0.84 [0.66, 1.07]	
DDP vs non-DDP	1415	2331	1521	2340	0.83 [0.74, 0.94]	
FOLFOX vs non-FOLFOX	515	631	535	625	0.72 [0.54, 0.98]	
DOC vs non-DOC	383	721	425	718	0.78 [0.63, 0.96]	

Favours experimental Favours control  
 Papagallo, ASCO 2009, Abstr 5167

18

**Background: Clusterin**

- Heterodimeric glycoprotein highly conserved across species
- Transcriptionally regulated by HSF-1
- Chaperone protein function similar to heat shock proteins
- Secretory and nuclear forms
  - sCLU - Anti-apoptotic
    - Prevents protein aggregation
    - Inhibits activated Bax
    - Increases NF- $\kappa$ B activity through I- $\kappa$ B degradation
  - nCLU - Pro-apoptotic

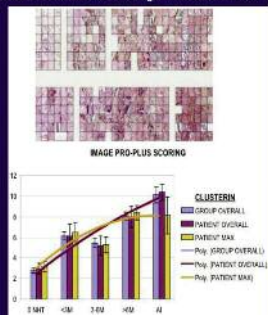
Michel Biochem J. 1997; Steinberg, Clin Cancer Res, 1997; Humphreys, JBC, 1999; Miyake, Can Res, 2000; Miyake Clin Can Res, 2000; Zhang, Nat Cell Biol, 2005

19

**Background: Clusterin**

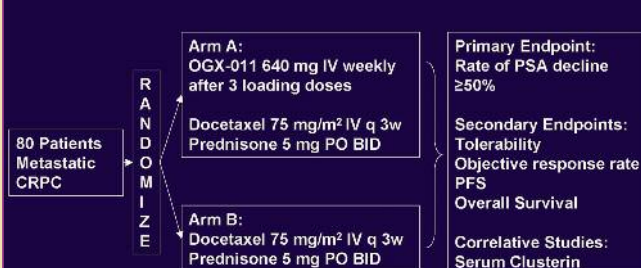
- Expressed in a number of cancers
- Expression induced by standard anti-cancer therapies
- Prostate Cancer
  - Increased expression correlates with higher Gleason Grade
  - Increases after castration therapy and in CRPC tissues
- Overexpression in pre-clinical models confers resistance to hormone, radiation and chemotherapy

Clusterin increases after Androgen Ablation and in CRPC

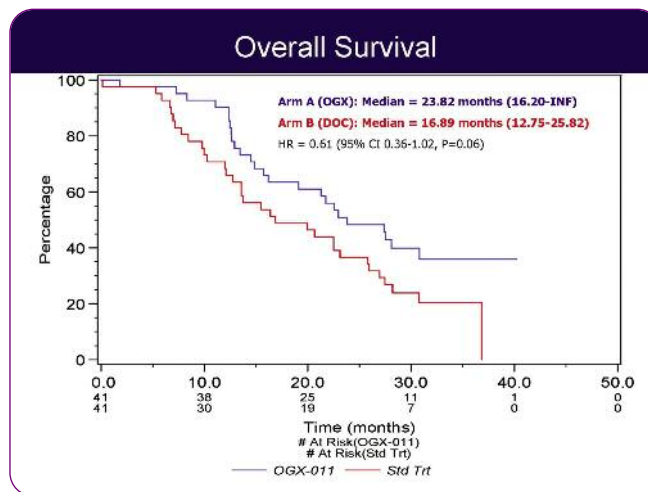


Gleason, Urology, 2002; Zellweger, Clin Can Res, 2002, July; Prostate, 2002; Redondo, Am J Path, 2000; Miyake, Urology, 2000; Parczyk, J Can Res Clin Oncol, 1994; July, Mol Can Ther, 2004; Redondo, Am J Path, 2000

20

**Study Schema**

21



22

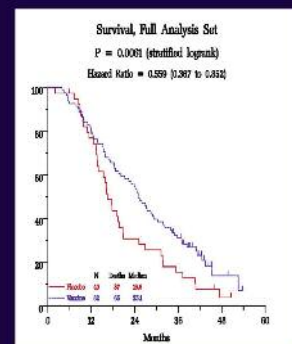
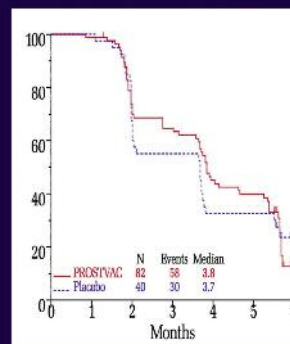
## Immunothérapie pour le cancer de prostate !?

### Abstract # 5013

**Poxviral-based PSA targeted immunotherapy,  
in metastatic castration-resistant  
prostate cancer (mCRPC).**

P.W. Kantoff, T.J. Schuetz, B. Blumenstein,  
L.M. Glode, D.L. Billhartz, J. Gulley, P. Arlen,  
J. Schlom, R. Laus, and W.R. Godfrey

### Progression-free survival # 5013 Kantoff et al.



Post hoc survival assessment ?

23

### Selected Clinical Experience of immunotherapy in mCRPC

	≥ 50%	PSA	PAIN	MD	TTP	S
GVAX	☹	n/a	no	no	no	no
Sip-T	☹	nr	no	no	no	Yes***
Prostvac	☹	n/a	nr	no	no	Maybe
GVAX/ipi	3/24*	nr	1/24	nr	?	?
GM-CSF	1/36**	n/a	n/a	?	?	?

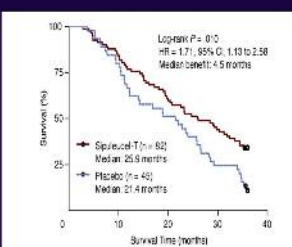
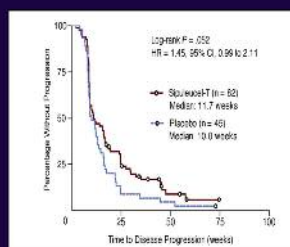
\* 2/3 panhypopituitarism

\*\* Most had some PSA decline

\*\* Dendreon - Unpublished data - presented at AUA '09

24

### Sipuleucel-T



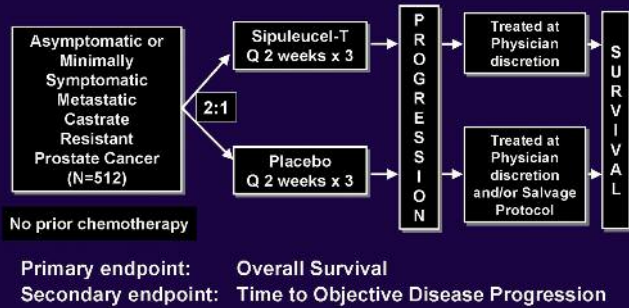
\*Docetaxel-based chemotherapy was received by 35.9% patients in the Sipuleucel-T arm and 47.6% patients in the placebo arm after completion of study treatment

Small et al JCO 2005; 24(19): 3089

25

## IMPACT Trial AUA 2009

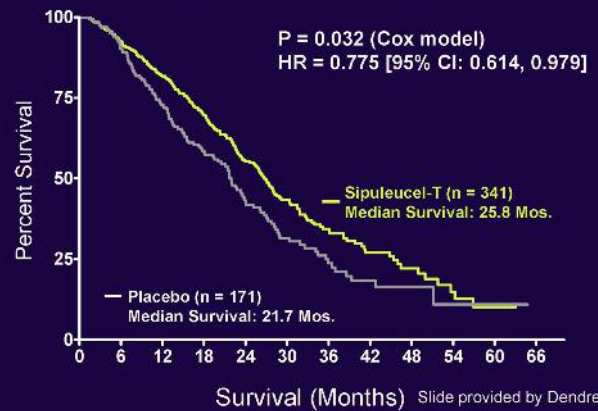
Prechemotherapy paradigm (mCRPCa)



26

## IMPACT Overall Survival:

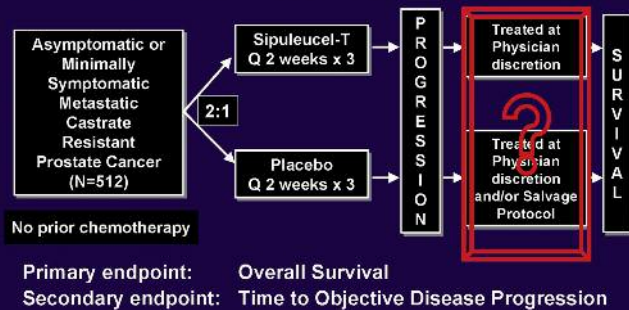
Primary Endpoint Intent-to-Treat Population



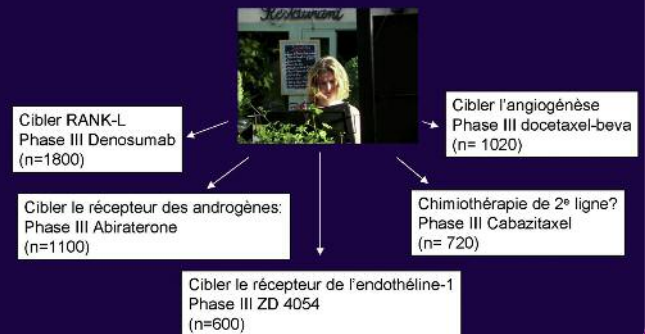
27

## IMPACT Trial

Prechemotherapy paradigm (mCRPCa)



28

Cancer de la prostate:  
Au menu de l'ASCO... 2010

29

Conflits d'intérêts : aucun



# Cancer du rein

BERNARD ESCUDIER

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

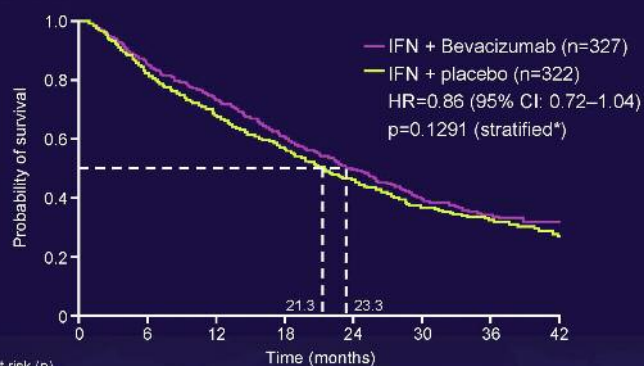
## Les grands messages

- L'association AVASTIN + IFN n'améliore pas significativement la survie, mais est efficace dans une stratégie de traitement séquentiel
- Le Pazopanib est efficace
- tout comme l'AV951 (Tivozanib)
- Quelques nouvelles drogues à suivre: BAY 73-4506, perifosine, ABT 869

## Final results of the phase III, randomised, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab + interferon- $\alpha$ 2a in metastatic renal cell carcinoma

Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S on behalf of the AVOREN investigators

## Final OS



Patients at risk (n)

IFN + Bevacizumab 327	278	237	194	157	124	84	27
IFN + placebo 322	262	216	177	141	113	78	22

\*Stratified by Motzer score and region

2

## OS by post-protocol therapies

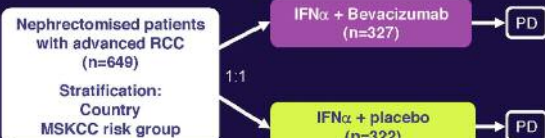
		Median OS		
	IFN + Bevacizumab vs IFN + placebo (n)	IFN + Bevacizumab (months)	IFN + placebo (months)	HR (95% CI)
Subsequent TKI <sup>†</sup>	113 vs 120	38.6	33.6	0.80 (0.56-1.13)
Subsequent sunitinib	83 vs 92	43.6	39.7	0.88 (0.58-1.35)
Subsequent sorafenib	60 vs 50	38.6	30.7	0.73 (0.44-1.20)

\*Subsequent therapy defined as any post-protocol therapy, any line (before or after PD)

<sup>†</sup>TKIs include sunitinib, sorafenib, pazopanib, erlotinib, blinded sorafenib, blinded sunitinib and unspecified protein TKI

3

## AVOREN study design



### Endpoints

- primary: OS
- secondary: PFS, TTP, TTF, RR, safety

### Treatment

- bevacizumab/placebo 10mg/kg i.v. q2w
- IFN 9MIU s.c. t.i.w. (maximum 52 weeks)

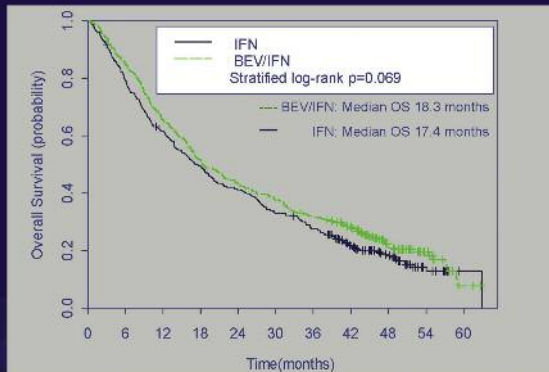
\*PFS is the primary endpoint for regulatory approval in the USA  
Escudier, et al. Lancet 2007

1

### Bevacizumab plus Interferon-alpha versus Interferon-alpha Monotherapy in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of Overall Survival for CALGB 90206

Brian I. Rini, Susan Halabi, Jonathan E. Rosenberg, Walter M. Stadler, Daniel A. Vaena, James N. Atkins, Joel Picus, Piotr Czystkowski, Janice Dutcher and Eric J. Small

#### Kaplan-Meier OS by Treatment Arm



4

#### Median OS (months) according to treatment arm and subsequent therapy

	Bevacizumab + Interferon	Interferon	Total (unstratified log-rank p comparing arms)	Stratified HR
2 <sup>nd</sup> -line therapy (n=408)	31.4	26.8	28.2 (p=0.079)	0.80 (p=0.055)
No 2 <sup>nd</sup> -line therapy (n=324)	13.1	9.1	10.2 (p=0.059)	0.82 (p=0.108)
<b>Total</b>	<b>18.3</b>	<b>17.4</b>	<b>18.1 (p=0.097)</b>	<b>0.86 (p=0.069)</b>

5

#### Conclusions-3: Avoren & CALGB

- IFN/Bev is a reasonable first line Rx for mRCC but there is no compelling reason to choose this regimen over sunitinib
- Unless... this regimen does not induce resistance to sunitinib
- Therefore a study of IFN/bev vs sunitinib with crossover and measurements of resistance (which?) and QOL powered for equivalent OS would be informative

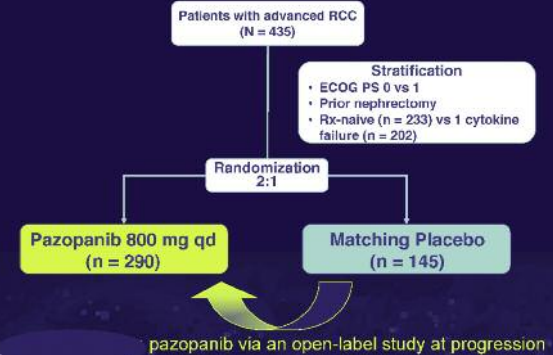
Discussion N Vogelzang

6

### Phase III Trial of Pazopanib in Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma

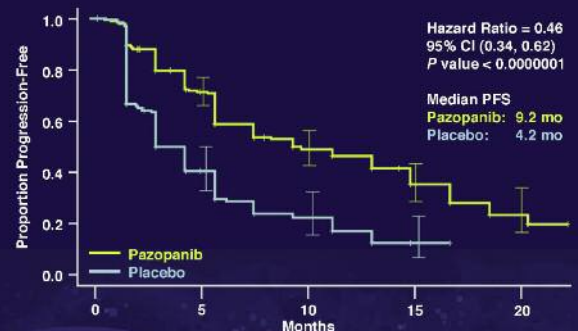
Cora N. Sternberg, Cezary Szczylik, Eun S. Lee, Pamela Salman, Jozef Mardiak, Ian D. Davis, Lini Pandite, Mei Chen, Lauren McCann, Robert E. Hawkins

#### Study Design



7

#### PFS in Overall Study Population

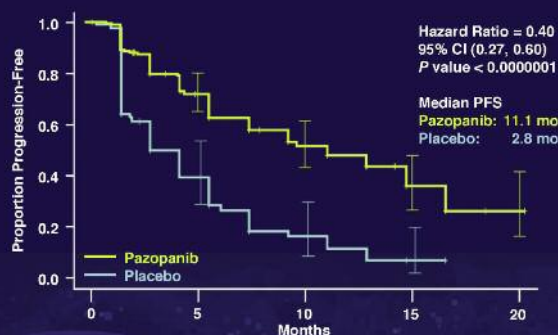


8



9

## PFS in Treatment-Naïve Subpopulation



## Next steps: After Avoren, CALGB &amp; pazopanib

- Pazopanib appears to be equivalent of sunitinib (with slightly different spectrum of toxicities, better tolerated?)
- Bev/IFN is likely to be FDA approved for RCC
- My prediction is that pazopanib will also be approved

Discussion N Vogelzang

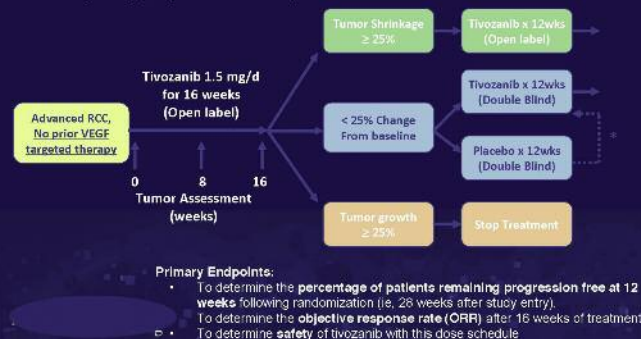
10

## Nouveaux anti-VEGF

Discussion B Rini

## AV-951: Study Design

- Placebo-controlled, randomized discontinuation study
- Dosing schedule: once daily for 3 weeks followed by 1 week off study drug (1 cycle = 4 weeks)



11

## VEGF-R Inhibitors in VEGF-targeted Therapy-Naïve RCC Patients

Treatment	Objective Response	% Pts with Tumor Burden Reduction	PFS
Sunitinib	30 - 45%	~ 70-75%	11 months (1st line) 8.4 months ( post cytokine)
Sorafenib	2% - 10%	~ 70-75%	5.5 - 5.7 months
Pazopanib	30%	~ 70-75%	11.1 months (1st line)
Axitinib	47%	~ 70-75%	15.7 months (post cytokine)
AV-951	24%	83%	11.8 months
BAY 73-4506	27%	84%	NR

12

## Traitements séquentiels

Discussion B Rini

## Results in VEGF-refractory RCC Patients

Agent	Population	N	OR / TS	PFS
Sunitinib	Phase II: Bev.-refractory	62	23% / 75%	7.1 months
Axitinib	Phase II: Sorafenib-refractory	62	23% / 55%	7.4 months
Sorafenib	Phase II: Bevacizumab or sunitinib-refractory	49	3% / 38%	3.8 months
Everolimus	Phase III: TKI-refractory	410	1% / 60%	4.0 months
ABT-869	Phase II: sunitinib-refractory	53	9% / 58%	5.4 months
Perifosine	Phase II: TKI refractory (+/- mTOR-refractory)	50	11% (13% / 6%)	~ 3 - 4 months

13

Conflits d'intérêts : aucun

# Cancer de vessie

MARINE GROSS-GOUPIL

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

**C**et ASCO 2009 a été peu productif pour les tumeurs de vessie, comme malheureusement les années précédentes... On peut cependant retenir deux messages importants. Le premier concernant le recours aux thérapeutiques ciblées, avec méfiance concernant la toxicité et réserve concernant l'efficacité. Le second souligne le rôle potentiel de biomarqueurs à intégrer dans l'élaboration des futurs essais.

**Une première étude, rapportée par Hahn et al.** (abstract 5018) en présentation orale, s'est intéressée à l'apport de l'adjonction du bevacizumab à la combinaison de chimiothérapie (gemcitabine-cisplatine). 43 patients ont pu être inclus, dont 60% de PS 0-1, et 51% d'entre eux présentant une maladie métastatique viscérale. Seuls 30% avaient bénéficié d'une cystectomie antérieurement.

Le nombre de cycles médian reçus a été de 6, et 30% des patients ont pu bénéficier d'un traitement de maintenance par bevacizumab à l'arrêt de la chimiothérapie.

Sur le plan de l'efficacité, malgré des taux de réponse intéressants, l'étude est négative n'ayant permis une amélioration significative de la survie sans progression (objectif primaire) de 8,5 mois. La survie globale observée est cependant allongée, 19,1 mois.

Il est surtout important de souligner les données de tolérance. En effet des modifications de doses ont été nécessaires chez 60% des patients traités. Ainsi après la survenue de 7 accidents thromboemboliques parmi les 17 premiers patients inclus, la posologie de gemcitabine a été réduite à 1000 mg/m<sup>2</sup>. 42% des patients ont dû interrompre le traitement pour toxicité. Pour 21% des patients ayant présenté un accident thromboembolique, le bevacizumab a dû être arrêté. Cette toxicité a été observée de manière précoce puisque 67% des incidents sont survenus au cours des 2 premiers cycles. Enfin, des complications hémorragiques de grade 3-5 ont été observées dans 7 % des cas, dont un décès par hémorragie cérébrale.

## Thérapies Ciblées = Méfiance !

### ❖ Données de Tolérance (Hahn et al.; Abst 5018) Phase II

- Cisplatine (70mg/m<sup>2</sup>)
- Gemcitabine (1250mg/m<sup>2</sup>, J1,8)
- Bevacizumab (15 mg/Kg, j1); J1=j21 ;
- 43 pts, 60% PS 0-1 ; 51% méta viscérale ; 30% cystectomie
- N cycles médian= 6 (2-8), 30% pts = maintenance par bevacizumab
- 14% RC, 44% RP, 30% SD;
- médian FU=14,6ms / Obj : SSP médiane = 8,2mois;
- SG médiane = 19,1 mois

### ❖ Données de Tolérance (Hahn et al.; Abst 5018) Phase II

- 60% pts= modification de doses:
  - réduction Gemcitabine à 1000 (7/17 Thrombo-Embolique)
  - 42% arrêt pour toxicité,
  - 21% arrêt bevacizumab / Thrombo-Embolisme (67% au cours des 2 premiers cy)
  - 7% hémorragies G3-5 (1 DC)
- Toxicité hématologique attendue (35% Np G3-4, 12% Tbp (3-4), 12% anémie (3-4))

La toxicité hématologique a quant à elle été superposable à celle attendue en cas d'administration de gemcitabine-cisplatine.

Concernant les thérapies ciblées, et plus spécifiquement le sunitinib, deux études rapportées sous forme de poster, ont testé l'apport de cet agent, en situation de maintenance pour l'une (Bradley et al.) et de rattrapage après échec de la chimiothérapie pour la seconde (Galhager et al.)

La première étude a testé le potentiel bénéfique thérapeutique de l'administration de sunitinib selon un schéma classique (50mg/j, 4sem on/ 2sem off) chez 28 patients répondeurs ou stables après 4 à 6 cycles de chimiothérapie. Une stratification était programmée selon la réponse obtenue après la chimiothérapie, et un cross-over autorisé des patients sous placebo, à la progression.

26 patients ont pu être évalués, ayant reçu un minimum de 12 semaines de traitement. 14 progressions ont été rapportées, avec un nombre médian de cycles reçus de 2.

Sur le plan toxicité, de nouveau des événements hémorragiques de grade 3 ont été à déplorer, ainsi que les toxicités classiques du sunitinib.

### Thérapies Ciblées

#### ❖ Données d'Efficacité = Apport ? Sunitinib, 2 essais phase II

##### → maintenance (-) (Bradley et al., Abstr5073)

- Randomisation patients / SD après 4-6 cycles chimiothérapie: Sutent (4sem/2) vs placebo
- Stratification selon réponse à la Chimiothérapie / cross-over autorisé
- 28 pts, 26 pts ( $\geq 12$  sem tt): 14 PD après 2 Cy (1-12),
- Toxicité Gr 3: hémorragie vésicale / fatigue, main-pied, thrombopénie

**La seconde étude** s'est intéressée à l'administration du sunitinib, après échec d'une première ligne de chimiothérapie. 31 patients ont été inclus, dont 25 présentant des métastases viscérales. Le schéma d'administration a été continu de 37,5 mg/ jour. Sur le plan efficacité, 12 progressions ont été observées chez les 25 patients évaluable. La survie sans progression médiane n'a été que de 2 mois, avec une survie globale médiane de 7 mois en cours. De nouveau, en plus des toxicités classiques, 2 cas d'hémorragies de grade 3-4 ont été observés ainsi que 2 cas de thrombose.

### Thérapies Ciblées

#### → 2ème ligne après PD sous chimiothérapie

(Galhager et al., abstr 5072)

- 31 pts (25 méta visc, 6 GG(+)), schéma 37,5 mg continu
- 1 RP, 12 SD, 12 PD (2 NE, 4 arrêts précoces (2 toxicité/ 2 DC))
- Médiane SSP = 2 mois (1-4), médiane SG = 7 mois+
- toxicité Gr3-4: hémorragie (2), HTA (2), thrombose (2)

Enfin, comme pour d'autres entités tumorales, la recherche de biomarqueurs à visée pronostique ou prédictive a fait l'objet de diverses études. L'expression d'ERCC1 et /ou de MDR1, par RT-PCR quantitative de mRNA, est apparue dans une première étude rapportée par Hoffmann et al., corrélée à la survie sans progression, ainsi qu'à la survie globale pour MDR1. La combinaison des 2 marqueurs permet ainsi de définir trois sous-groupes de patients de profils évolutifs différents. L'intérêt d'évaluer l'expression d'ERCC1 en immunohistochimie a également été rapporté, par Guix et al.

### Biomarqueurs ERCC1 / MDR1

Hoffmann et al. Abstr 5026

- 108 Pts / Cancers de vessie localement avancés ou N+/ chimio adjuvante (Essai AUO-AB 05-95, 56 Cisplatine-MTX; 52 M-VEC; (JCO 2005;23:4963)) Expression coupes paraffine, mRNA qRT-PCR,
  - MDR 1 est corrélée à la SG spécifique et SSP
  - ERCC-1 est corrélée à la SSP
  - La combinaison des 2 marqueurs permet de définir 3 groupes de pts de profils évolutifs différents (SG, SSP)
  - 16 (+/+): med SG= 10 mois, 24 (+/-): SG =57 mois, et 66 pts (-/-): SG =NA
- Guix et al, Abstr 5025; IHC, ERCC1, 51 pts,

Conflits d'intérêts : aucun

# Sarcomes

JULIEN DOMONT

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Il s'agissait d'un bon millésime 2009 pour les tumeurs conjonctives toujours en plein remembrement, sans grand scoop mais de grandes tendances et des confirmations, et surtout un bon cru pour le Groupe Sarcome Français représenté dans 50% des communications orales.

**L'étude BFR14** a randomisé 58 patients non progressifs après un an et 50 après 3 ans d'imatinib en situation métastatique. Les résultats délétères sur la PFS de l'arrêt de l'imatinib ont été réactualisés cette année (Duffaud et al, abstract 10508). De façon remarquable, la reprise de l'imatinib chez les patients ayant re-progressé dans les bras « arrêt » permet un nouveau contrôle tumoral dans 93% et 100 % des cas chez les patients randomisés à un an et à 3 ans, respectivement. L'arrêt de l'imatinib n'influence pas négativement la survie des patients. L'incidence des résistances secondaires décroît avec le temps (Duffaud et al, abstract 10508). La survie sans progression à 2 ans est de 60% et 80% dans les 2 bras thérapeutiques, après la randomisation à 1 et 3 ans, respectivement. Les patients non progressifs 5 ans après leur inclusion dans le protocole BFR14 sont actuellement randomisés entre arrêt et poursuite.

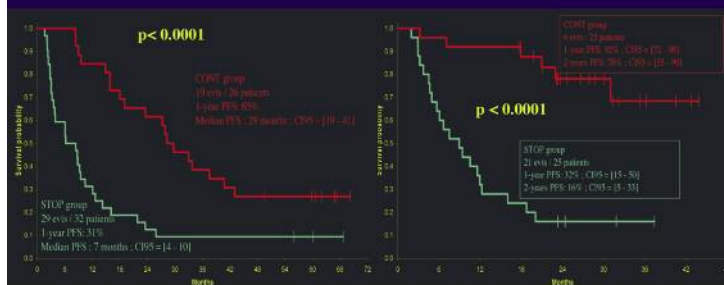
## BFR14 Impact de l'arrêt

Duffaud, abstract 10508



Randomisation à 1 an (N = 58)

Randomisation à 3 ans (N = 50)

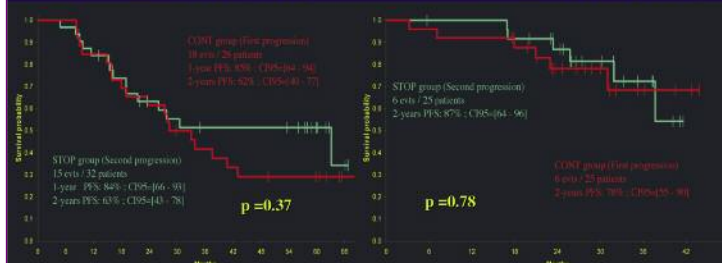


## BFR14 Impact de la reprise Temps jusqu'à la résistance secondaire



Randomisation à 1 an (N = 58)

Randomisation à 3 ans (N = 50)



L'incidence des résistances secondaires sous imatinib décroît dans le temps  
La résistance commence à la prise du premier comprimé....  
Résultats à 5 ans attendus ! (ASCO 2010)

Duffaud, ASCO 09





## Phase II : Masitinib in first line GIST

Le Cesne et al, abstract 10507

N = 30	Masitinib (7.5 mg/kg)	Imatinib (400 mg)
Dose interruption	43%	40%*
Dose reduction	20%	16%*
Response (2 months)	21%	23%*
Best response (RECIST)	57%	50%*
Metabolic response rate	86%	80-90%
Median PFS	44 months	21 months*
2-yrs PFS	60%	44%
3-yrs PFS	55%	32%**
3 yrs overall survival	90%	58%**

Majority of kit exon 11  
Interest in PDGFA (842V)?

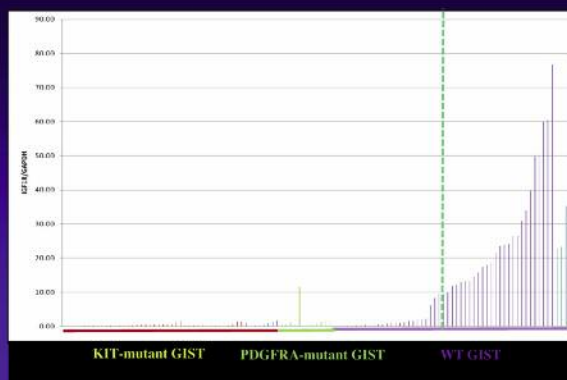
\*Verweij et al, Lancet 2004  
\*\* pool 400 + 800 mg

Le masitinib (AB1010, ABscience) est un inhibiteur tyrosine kinase de 3<sup>ème</sup> génération plus actif *in vitro* que l'imatinib sur KIT et PDGFR. Trente patients ont été inclus dans 5 centres français de Juin 05 à avril 07. Après un recul moyen de 34 mois, les résultats se comparent favorablement à l'imatinib non seulement en termes de réponse RECIST (53% de RP, 40% de SD) et de réponse métabolique (86% de réponse à 2 mois), mais également en terme de survie sans progression (médiane de PFS 44 mois). A noter une stabilisation prolongée de 30 mois dans un GIST avec la mutation D842V de l'exon 18 du PDGFRa, mutation classiquement résistante à l'imatinib. Cette PFS prolongée pourrait être expliquée en partie par un nombre élevé de patients ayant un GIST avec une mutation de l'exon 11 de kit (75% des cas analysés à ce jour) mais également par un traitement « individualisé » puisque la dose du masitinib est adaptée au poids du patient, ce qui n'est pas le cas actuellement avec l'imatinib. Les toxicités rencontrées avec le masitinib sont similaires à celles observées avec l'imatinib avec toutefois une incidence plus élevée des toxicités cutanées et des douleurs abdominales (Le Cesne et al, abstract 10507). Ces résultats encourageants ont tout naturellement conduit ABScience à démarrer une étude de phase III dans plusieurs centres européens comparant, en première ligne de traitement le masitinib (7,5 mg/kg) versus imatinib (400 mg).

Le rôle potentiel de l'IGF1R dans la tumorigenèse des GIST wild type (WT) (10 à 15% de l'ensemble des GIST) nettement moins sensibles à l'imatinib que les GIST mutés se confirment. Par une méthode quantitative et comparative simple effectuée sur 117 blocs de paraffine de GIST, les GIST WT ont un niveau d'expression de l'IGF1R en moyenne 10 à 15 fois supérieur par rapport aux GIST mutés (Corless et al, abstract 10506), sans lien avec une mutation ou une amplification du gène IGF1R. Les premières études testant un inhibiteur IGF1R dans les GIST WT vont débiter prochainement.

## IGF1R Expression in 117 Genotyped GISTs

Corless et al, abstract 10506



IGF1R overexpression (x 5-10) only seen in non mutated GIST (60%)



## Sorafenib and GIST



- **Phase II study of IM –resistant (pre 2/07) or IM- and SU-resistant GIST (post 2/07)**
  - **13% PR, 58% SD**
  - Median PFS of 5.3 months, median OS 13.0 months
- **Retrospective study of fourth-line sorafenib (post IM, SU, Nilotinib)**
  - **20% PR, 50% SD**
  - PFS 4-5 months, median OS 10 months

Wiebe et al. Abstract 10502 ASCO 2008

Reichardt et al. Abstract 10564 ASCO 2009

Le sorafenib a été testé en 4ème ligne de traitement hors protocole chez 32 patients, obtenant 20% de réponse partielle. Les médianes de survie sans récurrence et globale sont de 20 et 42 semaines, respectivement (Reichardt et al, abstract 10564). Par ailleurs, le sorafenib semble supérieur au sunitinib dans les GIST présentant des mutations des exons 17 et 18 et pourrait donc devenir le traitement de 2ème ligne de choix si le statut mutationnel de la résistance était connu (Heinrich et al, abstract 10500).

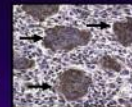
Le rôle du denosumab sur les tumeurs à cellules géantes (TCG) osseuses localement avancées ou récidivantes a été confirmé en 2009 (Thomas et al, abstract 10510). Ces tumeurs stimulent les ostéoclastes via la voie RANK/RANK ligand.

Le denosumab se fixe à RANK ligand avec une grande affinité. Administrée à la dose 120 mg en sous-cutané tous les 28 jours, 20 réponses histologiques complètes sur 20 patients opérés, 10 réponses radiologiques sur 15 patients non opérés ont été observées. Une étude de phase II mondiale est actuellement en cours, possiblement d'enregistrement direct, avec le même schéma thérapeutique dans les TCGs récidivantes ou localement avancées nécessitant un geste chirurgical mutilant.

## Denosumab Treatment in Giant Cell Tumor (GCT) of Bone

Thomas et al, abstract 10510

- Locally aggressive osteolytic neoplasm
- Composed of osteoclast-like giant cells (expressing RANK) and stromal cells (RANKL)



Human RANK

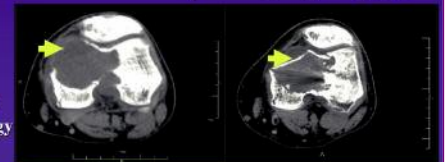
- Fully human monoclonal antibody - IgG2 isotype
- High affinity/specificity for human RANK ligand



Denosumab  
Amgen  
120 mg SC  
Q4w  
No tox

**Response: 30 of 35 (86%)**

20/20 by histology (no giant cells)  
10/15 by radiology 4 of 6 by radiology

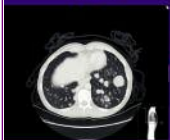


Ongoing international phase II trial

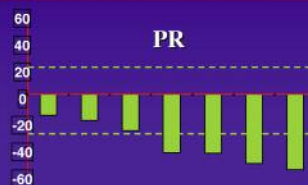
## Cediranib in alveolar STS

**ASTS: t(X;17)(p11;q25) translocation resulting in ASPL-TFE3 fusion protein which activates MTF (Microphthalmia transcription factor) resulting in over-expression of MET (receptor for HGF)**

**Cediranib:** potent and selective VEGF inhibitor (1-3) plus activity on KIT  
45 mg/d orally  
N = 7  
included in phase II (all STS)  
usual T (asthenia, diarrhea, stomatitis..)



Waterfall plot of best change in tumour size



K Gardner, ASCO 09

Puissant antagoniste sélectif de la voie VEGF et de KIT, le cediranib a été testé (45 mg/j) chez 7 patients atteints de sarcome alvéolaire des parties molles (ASTS), entité sous-tendue par une translocation spécifique (X-17), par une chimiorésistance initiale bien connue, par son caractère d'emblée métastatique ou tardif. Sept réductions volumétriques tumorales dont 5 réponses RECIST objectives et 2 réponses mineures ont été rapportées. Ces résultats spectaculaires montrent que :

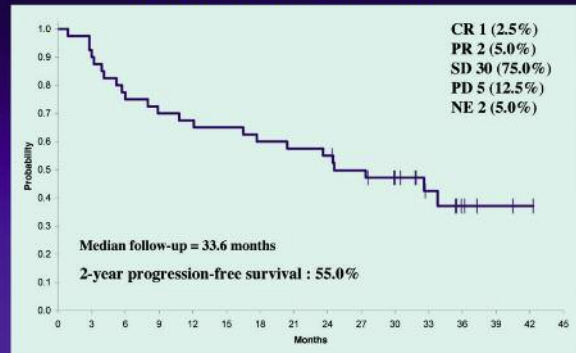
- 1) ce sont dans les tumeurs rares chimiorésistantes que les thérapeutiques ciblées excellent,
- 2) ce sont dans les sarcomes des tissus mous à génétique simple (translocation chromosomique spécifique) que les avancées thérapeutiques sont les plus attendues,
- 3) les sarcomes alvéolaires représentent une entité particulièrement sensible aux inhibiteurs de la voie VEGF.

Le groupe Sarcome Français a réactualisé les données de l'étude de phase II Desminib testant l'imatinib (400 mg) chez 40 patients présentant une fibromatose évolutive. Avec un suivi médian de 34 mois, les survies sans progression et globale à 2 ans sont respectivement de 55% et 95% (Dufresne et al, abstract 10518). Il n'existe toujours que peu d'explications biologiques rationnelles pour expliquer l'efficacité de l'imatinib dans les fibromatoses agressives : quelques mutations de kit au niveau de l'exon 10, une sur-expression de PDGFRa/b ont été rapportées sans aucune corrélation clinique.



### Long term follow up of imatinib for the treatment of progressive or recurrent aggressive fibromatosis: a FNCLCC/ FSG phase II trial

A Dufresne et al (Abstract # 10518)

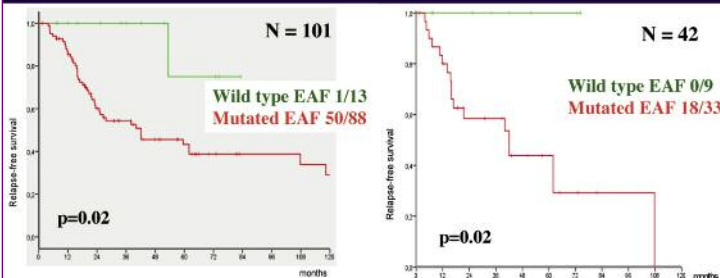


“phenotype/genotype” meta-analysis of the US/FSG trials ?

### Relapse-free survival according to b-catenin genotype

All population

R0 resection



RFS at 5 yrs:  
Mutated EAF: 43%  
Wild type EAF: 75%

RFS at 5 yrs:  
Mutated EAF 54.5%  
Wild type EAF: 100%  
J. Dômont et al, abstract 10501

Une mutation sur l'exon 3 de la bêta-caténine (40% en T41A et 36% en S45F) a été retrouvée dans 87% des cas de fibromatose agressive extra-abdominale sur une série de 101 tumeurs congelées et 23 blocs de paraffine (Domont et al, abstract 10501). Les fibromatoses wild-type (sans mutation détectée de la b-caténine, 13% des cas) ont un meilleur pronostic que les autres avec même aucune poursuite évolutive chez les patients ayant bénéficié d'une exérèse R0 contre 45% chez les patients ayant une mutation de la b-caténine (aucune différence en fonction de la nature des mutations) : s'agit-il de la même maladie ou ne connaissons nous pas encore d'autres mutations sur d'autres gènes de la bêta-caténine? Quoiqu'il en soit, la recherche de ces mutations représente une aide indiscutable au diagnostic pour les cas histologiquement difficiles. L'attitude de « wait and see » dans les fibromatoses de novo et récidivante semble par ailleurs se généraliser dans les centres de références de part et d'autre de l'Atlantique. La valeur prédictive du statut mutationnel de la bêta-caténine pourra être ainsi analysée prospectivement sur ces patients non opérés.

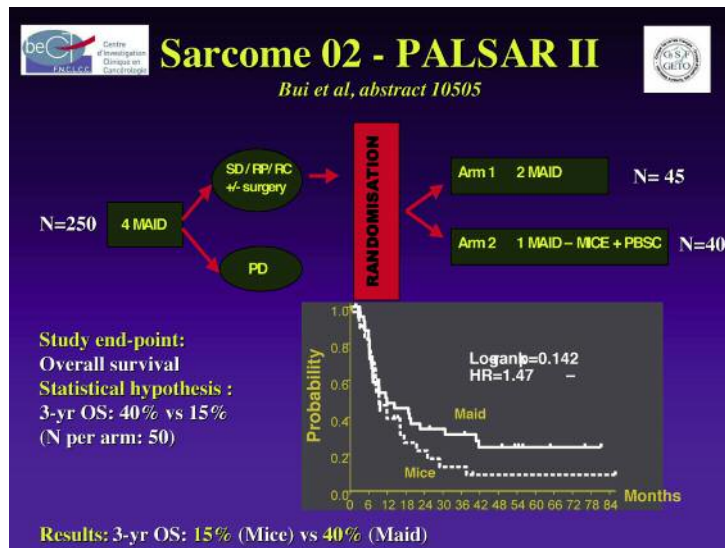
### L'étude de phase III randomisée PALSAR2 du Groupe

**Sarcome Français** comparait chez les patients, atteints d'un sarcome des tissus mous métastatiques, répondeurs après 4 cycles de MAID (en réponse objective ou patients mis en RC par l'exérèse des lésions résiduelles) entre deux cycles supplémentaires de MAID et une intensification thérapeutique par MICE après un 5ème cycle de MAID.

Il n'existe aucune différence significative entre les deux bras thérapeutique (en PFS et survie globale) aussi bien en « intent to treat analysis » qu'en « per protocol » (seulement 50% des patients randomisés dans le bras intensification ont pu recevoir l'intégralité du traitement alloué : échec des cytophérèses, refus des patients, progression avant l'intensification...).

Il existe même une tendance défavorable pour le bras intensifié, quoique non significative (Bui et al, abstract 10505).

La survie à 3 ans des patients recevant le bras non intensifié est à 43% bien supérieur à celle attendue (15%) et correspond à celle qui était espérée dans le bras intensifié. Il n'existe donc aucun argument scientifique pour privilégier en 2009 une attitude « agressive » et toxique.

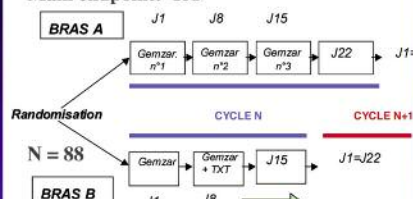


### phase II TAXOGEM Leiomyosarcome en 2ème ligne



Uterus vs others

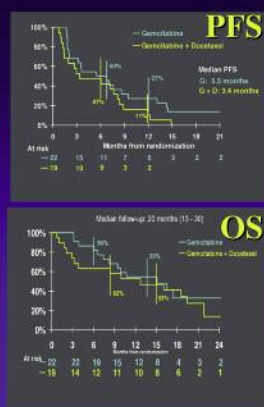
Main endpoint: RO



#### Réponse

- G: 19% GD: 20% (utérin)
- G: 14% GD: 5% (extra utérin)

- PFS et OS identique quelque soit le sous groupe



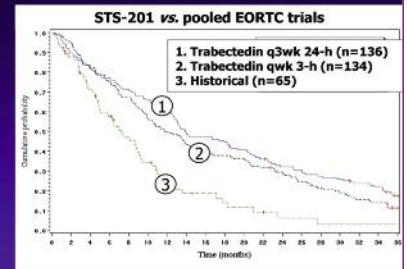
P Pautier et al, abstract 10527

**Les résultats de l'étude TAXOGEM** (gemcitabine +/- docetaxel) chez des patients atteints de léiomyosarcomes prétraités infirment les données américaines (Maki et al, JCO 2007) : 14% de réponse objective et une PFS médiane de 5.5 mois avec la gemcitabine seule, 5% de réponse et une PFS médiane de 3.4 mois avec l'association GEMTAX dans les léiomyosarcomes non utérins ; 19% de réponse objective et une PFS médiane de 5.5 mois pour la gemcitabine seule, 20% de réponse objective et une PFS médiane de 4.6 mois pour l'association dans les léiomyosarcomes utérins (Pautier et al, abstract 10527). Il n'existe aucun argument scientifique pour privilégier la combinaison à la gemcitabine seule dans les léiomyosarcomes utérins et non utérins.



**L'étude « pivotale »** (Demetri et al, abstract 10509) comparait en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement deux modalités d'administration du Yondelis® dans les léiomyosarcomes et liposarcomes: administration hebdomadaire (0.58 mg/m<sup>2</sup> 3sem/4 *versus* 1.5 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en perfusion de 24 heures). Deux cent soixante dix patients ont participé à cette étude. La médiane de survie sans progression est de 2.5 mois pour le bras hebdomadaire *versus* 4.2 mois pour le schéma AMM (p=0.0028). Les survies globales médianes sont respectivement de 11.8 mois et de 13.9 mois (p=0.19). Les survies sans récidence et globales des patients inclus dans cette étude sont significativement supérieures à celles observées dans les études coordonnées par l'EORTC et testant des drogues considérées comme actives en 2 ou 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie.

## Randomized phase II study of trabectedin by two different regimens in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma (STS-201)



**=> Consistency of Benefit with Trabectedin q3wk 24-h**

George D. Demetri et al, abstract 10509

Conflits d'intérêts : aucun

# Bulletin d'abonnement

Je m'abonne pour un an.

► Déductible de vos frais professionnels

## Médecin

Institution

**Interne/ Etudiant** (joindre un justificatif)

### Etranger (Dom-Tom inclus)

☐ 1 an : 50 €

☐ 1 an : 70 €

☐ 1 an : 30 €

☐ 1 an : 63 €

☐ 2 ans : 80 €

☐ **2 ans : 120 €**

☐ 2 ans : 55 €

☐ 2 ans : 100 €

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Email : .....

### Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

Nº: \_\_\_\_\_

Cryptogramme : 

--	--	--	--

Date d'expiration : 

--	--	--	--

Signature :

RéfleXions en Médecine Oncologique

**Créditez votre FMC :  
Abonnez-vous**

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

**Bulletin à retourner à :**

**JBH Santé,**  
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS  
Une facture justificative vous sera adressée

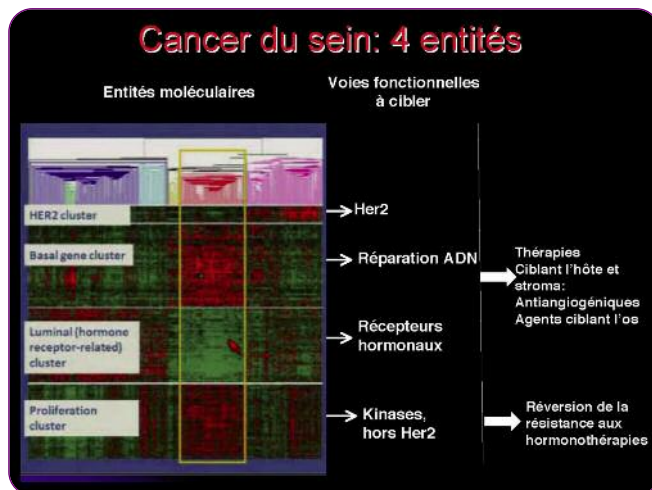


# Cancers du sein

SUZETTE DELALOGUE, MARC SPIELMANN, FABRICE ANDRÉ

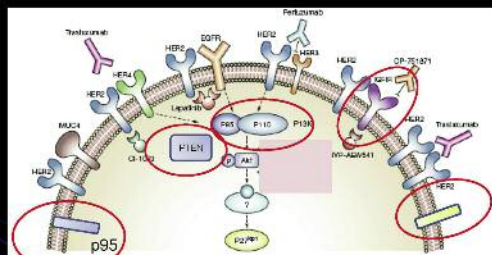
Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

1



## Cancers du sein Her2+++

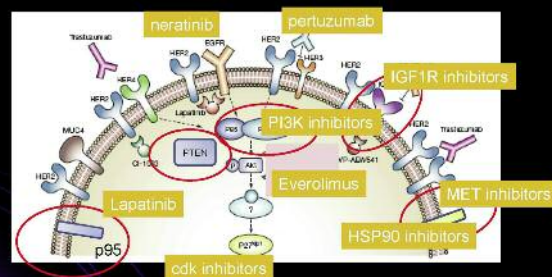
### Inhibiteurs Her2 et réversion résistance au trastuzumab: Mécanismes et médicaments en cours d'évaluation



Adapted from Nahta, Nat Clin Pract Oncol, 2006

2

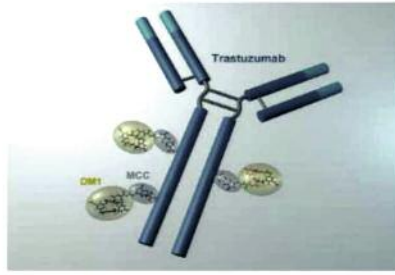
### Médicaments candidats



3

## TDM1

- DM1 is conjugated to trastuzumab via a non-reducible thioether bond to a linker molecule (MCC).<sup>1</sup>



4

## Efficacité TDM1 en fonction statut Her2

### Objective Response in Efficacy-Evaluable\* Patients by Central HER2 Status†

Objective Response* Rate	Independent Review % (95% CI)	Investigator % (95% CI)
Centrally Confirmed HER2-positive (n=75)	32.0 (22.1–43.0)	48.0 (36.3–59.9)
HER2 Normal by Central Lab (n=21)	4.8 (<1–21.8)	9.5 (1.7–29.8)
	p=0.01	p=0.002

5

## Valeur prédictive activation voie AKT

### Combined PI3K and PTEN Status and Tumor Response in Confirmed HER2+ Patients\*

PI3K Mutation or PTEN Decreased	N	No. with Objective Response	Objective Response Rate (95% CI)
Yes	15	3	20.0 (5.7–44.9)
No	16	7	43.7 (19.7–70.1)
Unknown	38	14	36.8 (22.6–53.5)

6

## Neratinib / trastuzumab: Phase I/II

### Response and Clinical Benefit

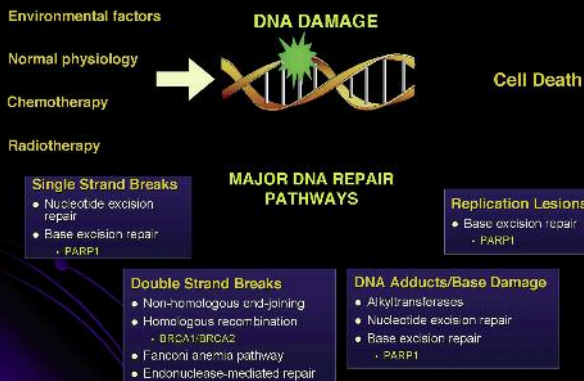
Investigator Assessment	NER-MTD (240 mg) + T (n=28)
Objective Response Rate* (95% CI)	28.6% (13, 49)
Clinical Benefit Rate† (95% CI)	35.7% (19, 56)
Complete Response	7.1%
Partial Response	21.4%
Stable Disease	
<24 wks	42.9%
≥24 wks	7.1%
Progressive Disease	21.4%

\*Objective response rate = (CR + PR)/evaluable patients  
 †Clinical benefit rate = (CR + PR + SD ≥ 24 weeks)/evaluable patients  
 ‡NE = not estimated

7

## Cancers du sein triple-négatifs

### Mechanisms of DNA Repair



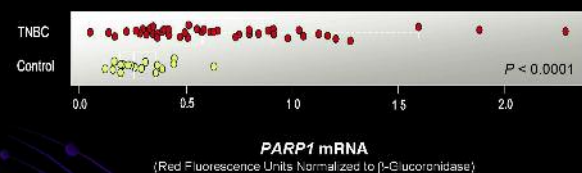
Shaughnessy et al session plénière ASCO 2009 #3

F. Hickey et al. Nature Reviews, 2009, 9, 109

8

## PARP1 est up-régulé dans les cancers triple-négatifs

Gene expression profiling showed that *PARP1* was significantly upregulated in the majority of triple negative breast cancers (n = 50)



Shaughnessy et al session plénière ASCO 2009 #3

9

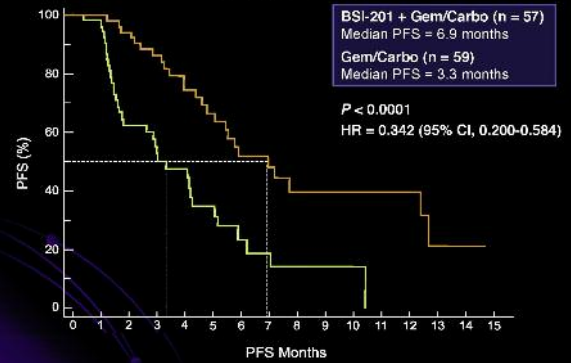
## Carbo-Gem +/- BSI 201: efficacité

	Gem/Carbo (n = 44)	BSI-201 + Gem/Carbo (n = 42)	P-value
Objective Response Rate n (%)	7 (16%)	20 (48%)	0.002
**Clinical Benefit Rate n (%)	9 (21%)	26 (62%)	0.0002

Shaughnessy et al session plénière ASCO 2009 #3

13

## Carbo-Gem +/- BSI 201: Survie sans progression



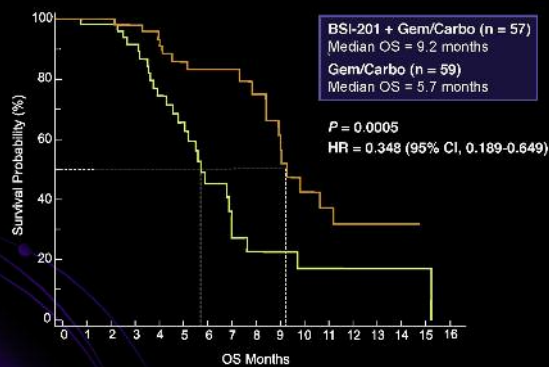
Shaughnessy et al session plénière ASCO 2009 #3

14

10

11

## Carbo-Gem +/- BSI 201: Survie globale



Shaughnessy et al session plénière ASCO 2009 #3

15

## PARP inh Olaparib: phase II monothérapie chez les femmes présentant une mutation germinale de BRCA1

## Efficacy

ITT cohort	Olaparib 400 mg bid (n=27)	Olaparib 100 mg bid (n=27)
Overall Response Rate, n (%)	11 (41)*	6 (22)*
Complete Response, n (%)	1 (4)	0
Partial Response, n (%)	10 (37)	6 (22)

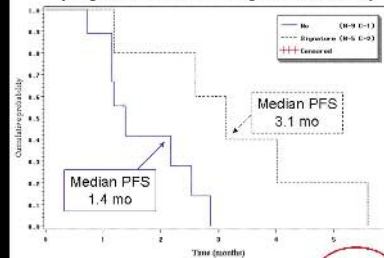
\*An additional 1 patient in the 400 mg cohort and 3 patients in the 100 mg cohort had unconfirmed responses

Tutt et al scientific symposium #CRA501

12

13

## Yondelis phase II cancers du sein triple-négatifs

PFS: Signature (TN cohort); n=15  
[T signature: low BRCA1 + high ERCC1 or XPG]

- Une perte somatique de associée à un bénéfice plus important du Tondelis dans les cancers du sein, comme cela a été décrit dans les sarcomes des parties molles

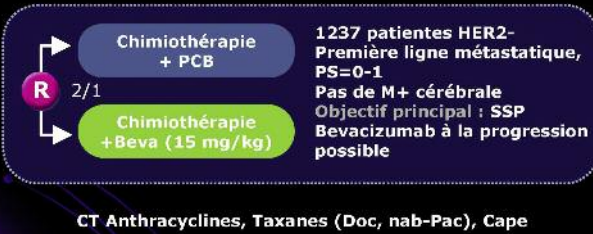
Delaloge S et al, poster discussion #1010

14



## Anti-angiogéniques

### RIBBON-1 : Phase III randomisée chimiothérapie de première ligne +/- bevacizumab dans les CSM HER2-

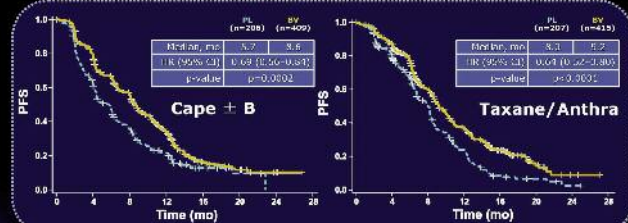


Robert et al. ASCO 2009 # 1005

15

### RIBBON-1 : Phase III randomisée chimiothérapie de première ligne +/- bevacizumab dans les CSM HER2-

#### Survie sans progression



- Toxicité du bevacizumab comparable aux autres études
- Pas de majoration significative des effets secondaires des cytotoxiques utilisés

N.J. Robert et al. ASCO 2009, Abstract 1005

16

### RIBBON-1 : essais de première ligne métastatique cancers du sein

	RIBBON 1 CAPE	RIBBON 1 A/T	E2001	AVADO à 15 mois
	Cape +PCB Vs Cape + Beva	T ou A +PCB vs T ou A +Beva	P vs P+ Beva	D + PCB vs D+ Beva
• Médiane SSP (mois)	5,7 8,6	8 9,2	5,9 11,8	8 9/10
• HR	0.69	0.64	0.6	0.77/0.67
• p	0.0002	<0.0001	<0.0001	0.016/0.0002
• Tx réponse (%)	23.6 35.4	37.9 51.3	25.2 49.2	45.9 Vs 55.2/64.1
• p	0.0097	0.0054	<0.001	0.059/0.0002

17

Conflits d'intérêts : aucun



# Les cancers digestifs

VALÉRIE BOIGE

Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif



## Cancer colorectal

### Facteurs prédictifs de réponse au cetuximab Essai CRYSTAL

	KRAS wt BRAFWt N=313 (59%)	KRASwt BRAFWt N=28 (5%)	KRASmt BRAFWt N=188 (36%)	KRASmt BRAFWt N=0 (0%)
Réponse au Folfini + C (%)	60 <b>P=0.001</b>	18 <b>NS</b>	36 <b>NS</b>	-
Réponse au Folfini (%)	48	8	40	-
PFS Folfini +C (mois)	10,5	5,8	7,6	-
PFS Folfini (mois)	8,8	3,6	8,1	-
SG Folfini + C (mois)	26,4	8,8	17,5	-
SG Folfini (mois)	22,9	10,3	17,7	-

K Kohne et al., ASCO 2009, A-4068

La mutation du gène K-ras prédit la résistance aux anticorps anti-EGFR dans le CCR métastatique.

Dans l'étude CRYSTAL comparant FOLFIRI à FOLFIRI + cetuximab, les mutations de B-raf n'étaient présentes que dans 5% des cas et n'étaient significativement corrélées à la réponse au cetuximab, contrairement à ce qu'avaient montré les études précédentes (Di Nicolantonio F J Clin Oncol 2008; 26:5705-12)

### 3 explications possibles :

Un manque de puissance étant donné la rareté de la mutation, un possible déséquilibre pour facteurs pronostiques entre les groupes BRAF mutés et WT, et un possible impact de la chimiothérapie par FOLFIRI.

La recherche de la mutation de B-raf n'est pas actuellement systématiquement recommandée avant traitement par cetuximab.

**Cinq études sur de nouveaux facteurs combinés au K-ras** pour prédire la réponse au cetuximab car, même en l'absence de mutation de K-ras, moins d'un patient sur deux répond au traitement. En l'absence de mutation de K-ras, l'hyper-expression des ligands du récepteur semble positivement corrélée à la réponse au cetuximab.

### Facteurs prédictifs de réponse au cetuximab

DJ Jonker (A#4016)	M Scartozzi (A#4017)	H Prenen (A#4019)	D Lambrechts (A#4020)	F Loupakis (A#4021)
Epiréguline	IGF-1	Amphiréguline + Epiréguline	BRAF, NRAS, PI3K	Amphiréguline (IHC)
385 patients	62 patients	220 patients	276 patients	86 patients
traités par cetux ou BSC	traités par cetuximab + irinotécan	traités par cetuximab et irinotécan	traités par cetuximab et irinotécan	traités par cetuximab et irinotécan

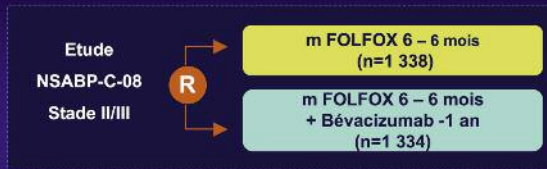
- Semblent corrélés à meilleure réponse au cetuximab chez les patients KRAS WT :

- L'hyperexpression
  - D'amphiréguline (ARN et IHC)
  - D'épiréguline
  - D'IGF-1

- L'absence de mutation BRAF et NRAS

- Ne semble pas corrélé à la réponse au cetuximab :
  - Les mutations PI3K

## Cancer colique adjuvant : NSABP-C-08



- 2672 pts entre sept. 2004 et oct. 2006

- Stades II = 24,9%
- Objectif principal SSR à 3 ans
- Suivi médian = 36 mois

N. Wolmark et al., ASCO 2009, LBA 4

Cette étude pose la question de l'intérêt du bevacizumab associé au traitement par FOLFOX en adjuvant après résection curative d'un CCR de stade II ou III.

Les résultats sont négatifs en terme de survie sans récurrence à 3 ans, même si un bénéfice transitoire est observé, et ce malgré un an de traitement par bevacizumab.

Ces résultats plaident en faveur de l'absence d'impact du bevacizumab sur le processus de dissémination métastatique, et d'un effet prédominant sur le développement des métastases en place, et donc d'un effet anti-angiogénique pur de la molécule.

## Cancer colique adjuvant : NSABP-C-08



- Hazard ratio en fonction du temps

années	1	1,5	2	2,5	3
HR	0,6	0,74	0,81	0,85	0,87
p	0,0004	0,004	0,02	0,05	0,08

N. Wolmark et al., ASCO 2009, LBA 4

## Signature génomique prédictive de la récurrence des CCR de stade II

- RT-PCR sur bloc de paraffine de 761 gènes candidats sur 1 851 patients (2 études randomisées de chirurgie seule (NSABP01/02 et CCF) + 2 études de chirurgie +/- chimiothérapie NSABP C04 et 06)
- Validation sur 1 436 tumeurs Stade II de l'essai QUASAR
- Sélections d'une signature génomique de 18 gènes : (7 gènes pronostiques, 6 gènes prédictifs et 5 gènes de référence)
- Définition d'un score de risque à partir des 7 gènes pronostiques corrélé à la survie sans récurrence et la survie globale
- La valeur pronostique de ce score persistait en analyse multivariée (MSI, T, différenciation...)
- Conservation de la valeur pronostique du score après validation sur les pts de l'essai QUASAR
- Pas de score prédictif du bénéfice de la chimio adjuvante par 5-FU

D. Kerr et al., ASCO 2009, A 4000

Les résultats de cette signature génomique méritent d'être confirmés sur d'autres populations de patients.

A terme, il est possible que ces résultats débouchent sur des essais adjuvants basés sur les résultats de cette signature afin d'identifier les patients qui ne nécessitent pas de chimiothérapie. Cette approche est déjà testée dans le cancer du sein. Espérons que le risque élevé d'exploitation commerciale très rapide n'entrave pas la nécessaire validation scientifique de ce score génomique pronostique.

Les résultats de cette étude ne confirment pas les données antérieurement publiées suggérant une plus grande sensibilité des tumeurs MSI+ à l'irinotécan, ainsi que l'absence d'effet pronostique bénéfique du phénotype MSI+ chez les patients traités par 5FU.

### Valeur pronostique et prédictive du phénotype MSI dans l'essai adjuvant PETACC3

- PETACC3 : 3 278 cancers coliques stade II/III randomisés 5-FU-AF +/- CPT11
- 359 stade II et 859 stade III analysés
- Analyse de l'impact du phénotype MSI sur la SSP et la SG
  - ➔ MSI-H : 22% des stades II vs 12% des stades III
  - ➔ Meilleures survies globale et sans rechute des patients MSI-H pour les stades II, alors que tous les patients recevaient du 5FU
  - ➔ non significatif pour les stades III
  - ➔ Phénotype MSI non prédictif d'un bénéfice de l'irinotécan (étude négative pour son objectif principal sur la population globale)

S. Tajiri et al., ASCO 2009, A 4001

### Biomarqueurs moléculaires pronostiques dans l'essai PETACC3 :

- 1 564 blocs tumoraux analysés (sur 3 278)
- 1 404 résultats interprétables
- Biomarqueurs testés : SMAD4, P53, TS, h-TERT, KRAS, B-raf, MSI, 18q LOH

	Fréquence (%)		p	Valeur Pronostique	
	St II	St III		St II	St III
MSI	22	12	0,0001	0,004	0,06
p53	30	37	0,009	NS	0,02
TS	43	29	0,0001	0,02	0,03
SMAD4	9	13	0,02	NS	0,0001
18q LOH	63	70	0,04	0,03	NS

➔ KRAS, h-TERT et B-RAF non significativement différents en fréquence et pronostic pour stades II et III

A. D. Roth et al., ASCO 2009, A 4002

Ces données suggèrent une différence de comportement biologique entre les tumeurs de stade II et les tumeurs de stade III, et non une accumulation d'altérations génétiques faisant passer une tumeur d'un stade à l'autre, remettant en cause le classique modèle de carcinogenèse multi-étapes.



## Cancers du rectum et du canal anal

### Essai ACCORD 12 – PRODIGE 2 ARCC néoadjuvante optimisée des cancers du rectum

Phase III randomisée  
ADK rectum résécables T3/4-N0/1/2



- Traitement adjuvant post-op optionnel par CT selon centre
- Objectif principal : taux de ypCR

J-P Gérard et al., ASCO 2009, A 4007

### Essai ACCORD 12 – PRODIGE 2 ARCC néoadjuvante optimisée des cancers du rectum

Populations comparables dans les 2 bras

Patients éligibles	RT 45-CAP	RT 50-CAPOX	p
N	295	291	NA
Tox. grades 3/4 Préop.	11	25	< 0,0001
Conservation sphinctérienne	73	75	NS
Mortalité post-op.	0,3	0,3	NS
ypM1 abdo	4	2,8	NS
R1 circonf.	11,7	7,5	0,21
<b>ypCR</b>	<b>14,2</b>	<b>19,2</b>	<b>0,11</b>
Absence + peu de cellules résiduelles	30,1	40,9	0,008

J-P Gérard et al., ASCO 2009, A 4007 (actualisé)

L'essai est donc négatif en ce qui concerne son objectif primaire qui est le taux de réponse complète histologique considéré comme pronostique de la survie sans récurrence des cancers du rectum.



**Essai STAR 01 :**

ARCC néoadjuvante des cancers rectaux avec oxaliplatine

Phase III randomisée : ADK rectum résécables

- moins de 12 cm MA
- N+ ou atteinte graisse périmrectale



Analyse intermédiaire sur taux de réponse histologique (objectif secondaire)

C Aschele et al., ASCO 2009, A 4058 (actualisé)

**Essai STAR 01 :**

ARCC néoadjuvante des cancers rectaux avec oxaliplatine

Stades Anapath.	RT50-5FU N=379	RT50-5FU + oxali N=368	Total N=768	p
ypT0N0	16%	16%	16%	NS
T1-2N0	27%	28%	28%	NS
N1-2	24%	26%	25%	NS
M1	3%	0,5%	2%	0,01
Toxicités Grade 3-4	8%	24% (diarrhée)	-	0,001

C Aschele et al., ASCO 2009, A 4058 (actualisé)

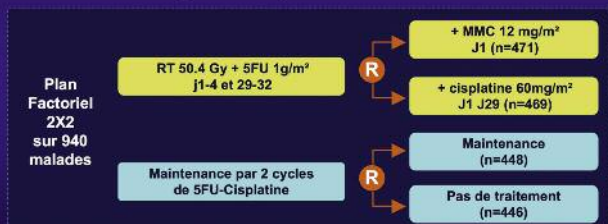
Dans ce deuxième essai proche du premier, l'ajout d'oxaliplatine augmente la toxicité sans améliorer le down-staging, mais semble diminuer le risque métastatique.

Etant donné les résultats négatifs de ce 2ème essai qui utilisait 50,4 Gy dans les 2 bras, et la tendance à un meilleur downstaging dans l'essai précédent si on considère le taux de réponse incomplète, les auteurs ont conclu au probable bénéfice de contrôle tumoral lié à la dose de RT 50,4 Gy vs 45 Gy, et proposent un nouveau standard optimisé qui est l'association 50,4 Gy + capécitabine (ce qui peut néanmoins être discuté).

**Essai ACT2 :**

optimisation du traitement des cancers du canal anal

- 2 questions :
  - Mitomycine ou cisplatine pour augmenter RC ?
  - Intérêt 2 cycles de CT après ARCC ?



- Tous stades T, N

R. James et al., ASCO 2009, A 4009

**Essai ACT2 :**

optimisation du traitement des cancers du canal anal

- Plus gros essai présenté dans le K du canal anal
- Réponse complète : MMC 94% / cisplatine 95% (NS)
- Pas de bénéfice en survie pour la CT de maintenance.
- Hématotoxicité gr 3/4 : MMC 25% vs CDDP 13% ; p<0,001
- Pas de différences pour les autres toxicités

R. James et al., ASCO 2009, A 4009

Les résultats de cette étude ne font pas modifier le standard thérapeutique des cancers du canal anal, à savoir la radiochimiothérapie avec chimiothérapie concomitante par 5-FU et mitomycine C.



**Essai ACCORD 03 :**

optimisation du traitement des cancers du canal anal

## ● Plan factoriel 2X2

- 307 patients
- T2 > 4cm, T3/4 N0
- N1-3 quelque soit T M0

	Chimio d'induction	Pas de chimio d'induction
Boost dose normale	<b>A</b>	<b>C</b>
Boost Haute dose	<b>B</b>	<b>D</b>

→ Intérêt 2 cycles de CT d'induction (5Fu-cisplatine)

→ Intérêt d'un boost de RT plus élevé (20-25 Gy)

→ Objectif principal : Survie sans stomie

- TT de référence: ARCC 45 Gy/25 fx avec 2 cycles de 5FU-cisplatine + boost de 15 Gy

T. Conroy et al., ASCO 2008, A 4033

**Essai ACCORD 03 :**

optimisation du traitement des cancers du canal anal

	A	B	C	D
Résultats à 3 ans (%)	CTI+ B normal	CTI + B élevé	Pas de CTI + B normal	Pas de CTI+ B élevé
Survie sans stomie	75	82	77	75
Taux de RC	80	96	90	87
Taux de rechute	28	21	30	30
SSR	70	78	67	68
Survie spécifique	79	88,5	89	79

Vis-à-vis de l'objectif principal (survie sans stomie) :

- Comparaison 2 bras avec CT induction vs pas de CTI : NS
- Comparaison 2 bras avec Boost élevé vs Normal: p=0,067

T. Conroy et al., ASCO 2009, A 4033

Cet essai suggère l'intérêt d'un boost de radiothérapie plus élevé soit par curiethérapie soit par irradiation externe, et l'absence d'intérêt d'une chimiothérapie d'induction seule. Le bras combinant chimiothérapie d'induction et Boost plus élevé semble donner les meilleurs résultats globaux : à suivre. Un essai testant l'intérêt du cetuximab est prévu fin 2009.

**Cancers non colorectaux****Cancers des voies biliaires avancés : Essai UK-ABC 02****GEM vs GEMCIS**► **ABC 01**

- Phase II randomisée, 86 patients (ASCO GI 2006)
- PFS : GEM-CDDP > GEM

► **ABC 02**

- Phase III, 324 pts, 34 centres
- Objectif principal : survie globale
- K localement évolué ou M+, âge ≥18, OMS 0-2



JW Valle et al., ASCO 2009, A 4503

**Cancers des voies biliaires avancés : Essai UK-ABC 02****Résultats analyse intermédiaire combinée ABC 01 et ABC 02**

- 410 patients, âge médian 64 (23-85)
- LA 25% / M+ 75%
- OMS 0-1 (87%) / 2 (13%)
- Vésicule 36% / VB 59% / Ampullome 5%

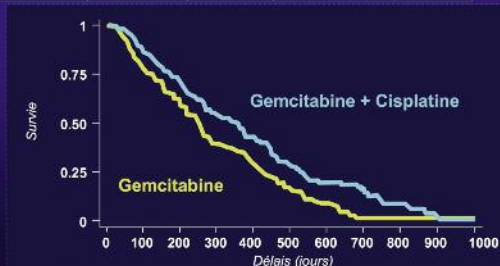
**Toxicité comparable (Gr 3-4: 65,5 vs 64,2%)**

Tolérance	Gemcitabine	Gemcitabine-cisplatine
Au moins 1 toxicité grade 3 (%)	65,5	64,2
Vomissements grade 3-4 (%)	3,0	5,1
Neutropénie grade 3-4 (%)	17,9	22,6
Insuffisance rénale grade 3-4 (%)	1,2	1,9

JW Valle et al., ASCO 2009, A 4503

### Cancers des voies biliaires avancés : Essai UK-ABC 02

	GEMCIS	GEM	HR (95%CI)	p
n	206	204		
Survie (mois)	11,7	8,3	0,70 (0,54-0,89)	0,002
SSP (mois)	8,4	6,5	0,72 (0,57-0,90)	0,003



JW Valle et al., ASCO 2009, A 4503

### Tumeurs avancées de la vésicule biliaire BSC vs FUFOL vs GEMOX.

- Etude randomisée monocentrique (Inde)
- Objectif principal : survie globale
- T vésicule non résécables ou métastatiques
- OMS 0-2, âge 18-70 ans (âge médian : 50)

	BSC	FUFOL 5FU bolus 425 mg/m <sup>2</sup> * AF 20 mg/m <sup>2</sup> hebdomadaire	GEMOX GEM 800 mg/m <sup>2</sup> + OXA 80 mg/m <sup>2</sup> J1+J8, J1-J21	p
n	27	28	26	
PFS (mois)	2,8	3,5	8,5	0,001
SG (mois)	4,5	4,6	9,3	0,039

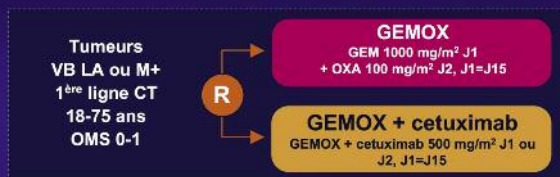
AD Dwary et al., ASCO 2009, A 4521

Les résultats de ces 2 études randomisées démontrent le bénéfice d'une chimiothérapie d'association du gemzar à un sel de platine dans le cholangiocarcinome inopérable, y compris dans les formes vésiculaires, en termes de survie.

## ■ Etude BINGO

### Tumeurs des voies biliaires avancées GEMOX vs GEMOX-cetuximab : étude BINGO

#### Phase II randomisée



- Stratification
  - Stade LA vs M+
  - Vésicule vs autres
  - Centre
  - Traitement antérieur

- Objectif principal : PFS à 4 mois
- 101 patients inclus
- Analyse intermédiaire planifiée

D Mallick et al., ASCO 2009, A 4520

### Tumeurs des voies biliaires avancées GEMOX vs GEMOX-cetuximab : Etude BINGO

- Toxicité (46 et 49 patients évaluable par bras, respectivement)
  - neutropénie grade 3-4 : 17 % vs 24 %
  - rash grade 3 dans 8 % des cas

	GEMOX	GEMOX-CETUX
n	51	50
LA/M+	13/87	6/94
PFS-4 mois (mois) *	50 % IC95 % : 27-73	61 % IC95 % : 39-84
PFS médiane (mois)*	5,0	7,0

\* Analyse sur 18 patients par bras

D Mallick et al., ASCO 2009, A 4520

Les résultats préliminaires de cette étude suggèrent l'intérêt du cetuximab en association au GEMOX dans les cholangiocarcinomes inopérables au prix d'une augmentation tolérable de la toxicité. Les résultats finaux seront probablement disponibles au prochain congrès de l'ASCO.

## ■ Etude PROMID

Cette étude randomisée montre un bénéfice de l'octréotide retard dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées par rapport à un placebo. Néanmoins, il s'agit d'une population particulière, avec tumeur à faible index de prolifération et faible degré d'envahissement hépatique. Outre le caractère très sélectionné des patients inclus, les limites de cette étude sont l'absence de documentation de la pente évolutive de la maladie avant inclusion, et le fait qu'il existe une différence notable en terme de délai depuis le diagnostic entre les 2 bras.

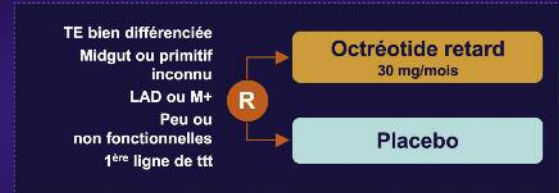
### Tumeurs endocrines. Etude PROMID Effet antitumoral de l'octréotide retard Phase III, double-aveugle

Analyse intermédiaire planifiée, 85 pts (sur 162 prévus)

Ki67 < 2% dans 95% des cas  
Envahissement hépatique < 10% dans 75% des cas

	Octreotide LAR (n = 42)	Placebo (n = 43)
Délai depuis le diagnostic (mois)	7,5	3,3
Syndrome carcinoïde (%)	40,5	37,2
Envahissement hépatique (%)		
0	16,7	11,6
0-10	59,5	62,8
> 10	23,8	25,6

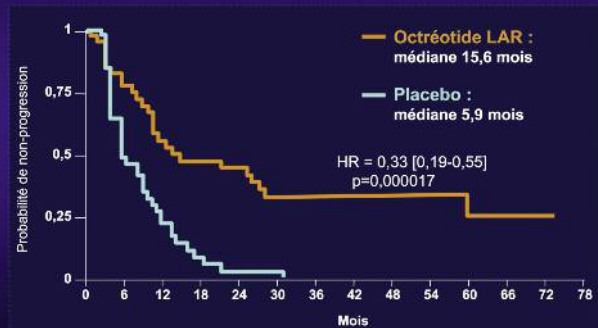
### Tumeurs endocrines. Etude PROMID Effet antitumoral de l'octréotide retard Phase III, double-aveugle



● **Objectif principal** : temps jusqu'à progression

R Arnold et al., ASCO 2009, A 4508

### Tumeurs endocrines. Etude PROMID Effet antitumoral de l'octréotide retard Temps jusqu'à progression



R Arnold et al., ASCO 2009, A 4508



## Trastuzumab + CT en première ligne du cancer de l'estomac avancé

Etude de phase III multicentrique internationale ToGA

- ADK estomac HER2+ (lecture centralisée IHC et FISH) : 6-35%

→ Critère de jugement principal : survie globale



E. Van Cutsem et al., ASCO 2009, LBA 4509

## ■ Etude ToGA

Cette très belle étude présentée par Eric Van Cutsem teste pour la première fois dans le cadre d'une étude randomisée l'intérêt d'ajouter une thérapie ciblée dans le cancer de l'estomac métastatique.

Le trastuzumab n'était donné qu'au sous-groupe des tumeurs présentant une amplification de HER2, soit 22% dans cette étude

## Trastuzumab dans le cancer de l'estomac avancé

Etude de phase III multicentrique internationale ToGA

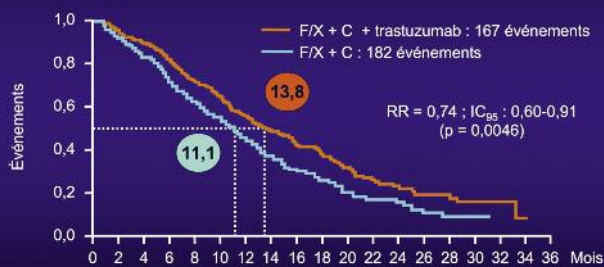
### Résultats efficacité

	CT	CT + H	HR (IC 95%)	p
SG médiane (mois)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
SSP médiane (mois)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tx RO (%)	34,5	47,3%	-	0,0017

E. Van Cutsem et al., ASCO 2009, LBA 4509

## Trastuzumab dans le cancer de l'estomac avancé

Etude de phase III multicentrique internationale ToGA



FISH+ et IHC2+/3+ : 11,8 mois versus 16 mois

Le trastuzumab associé à l'association 5FU/CDDP améliore de manière incontestable la durée de survie des patients ayant un adénocarcinome gastrique avec amplification de HER2. Il s'agira très vraisemblablement d'un standard à court terme dans cette indication.

A noter que l'amplification de HER2 est plus souvent observée dans les formes intestinales que dans les formes diffuses, cette dernière tendant à être plus fréquente actuellement, alors que l'incidence de la première diminue.

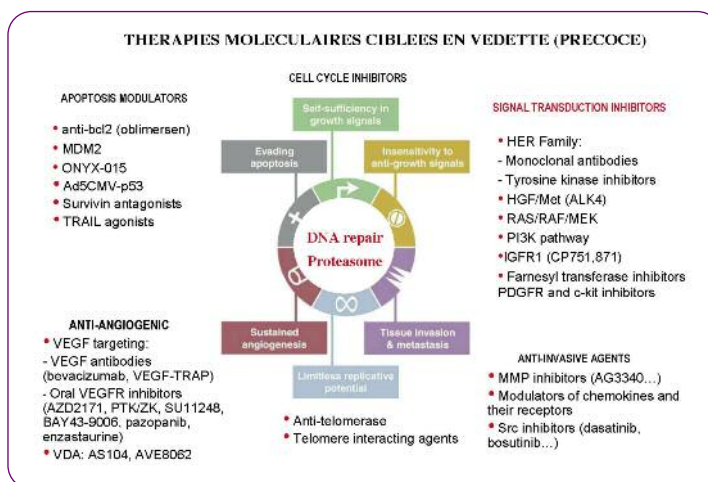


# Thérapies moléculaires ciblées : les données des essais précoces

JEAN-CHARLES SORIA

Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Classification of molecularly targeted agents according to the hallmarks of cancer cells (modified according to Hanahan and Weinberg, Cell 2000)



1

**PF-02341066**

Potent & selective ATP competitive oral inhibitor of MET and ALK kinases and their oncogenic variants

**MET** **ALK** **Cytoplasmic Fusion Variants of ALK**

SEMA Extracellular Intracellular Kinase

Kinase Kinase

NPM-ALK EML4-ALK

Kwak et al., abstract 3509

2

**ALK**

- **ALK** (anaplastic lymphoma kinase) :
  - encodes a transmembrane receptor tyrosine kinase
  - Fusion partner in translocations:
    - NPML - **anaplastic large cell lymphoma**,
    - EML4 - **NSCLC**
  - inflammatory myofibroblastic **sarcoma**
  - Neuroblastoma: 3% amplification (2p), 8% mutation

3

## Study Dosing and Objectives

### PF-02341066 dosing schedule:

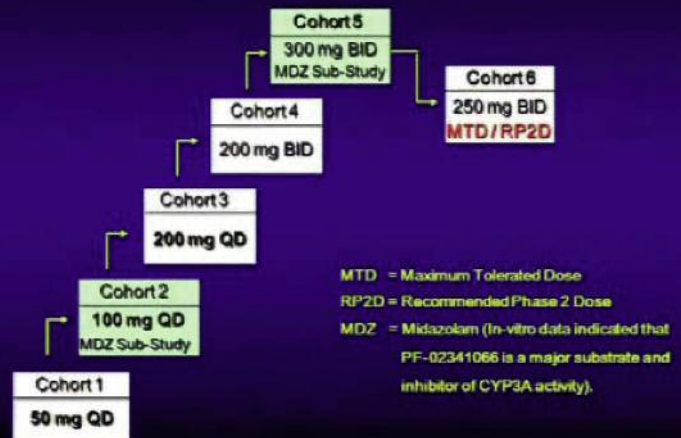
Continuous oral administration for 28 days per cycle.  
A single Day -7 dose was administered to establish PK.

#### 1. Phase I dose escalation

- Determine the safety profile of PF-02341066.
- Determine recommended phase 2 dose (RP2D).
- Determine the PK profile after oral dosing.

#### 2. Recommended Phase 2 Dose Cohort (RP2D)

- Enroll patients with MET or ALK activation into a Molecular Cohort.
- Focused study on patients with ALK fusion after observing preliminary evidence of dramatic activity.



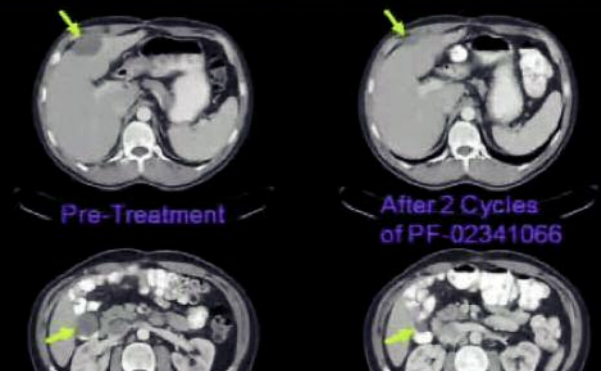
4

5

## Patients of Molecular Interest Enrolled into the Dose-Escalation Cohort

- 200 mg BID cohort  
42 yo male with Sarcoma (2p23 ALK<sup>+</sup> Inflammatory Myofibroblastic Tumor), achieved partial response by cycle 2
- 300 mg BID cohort  
49 yo male with EML4-ALK fusion NSCLC  
Dramatic clinical response within cycle 1, then limited by LFTs

## 42 yo Male with Inflammatory Myofibroblastic Tumor (ALK Fusion)

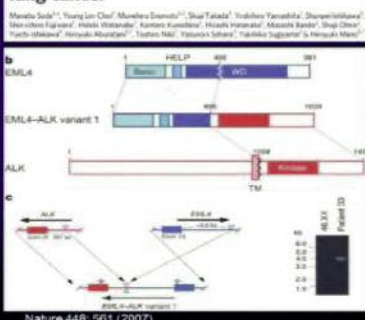


6

7

## EML4-ALK Fusion in NSCLC

### Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer



EML4-ALK Frequency:  
Adenocarcinoma = 4% (26/652)  
At least 7 fusion variants

## 48 yo Female Non-Smoker with NSCLC ALK Fusion



8

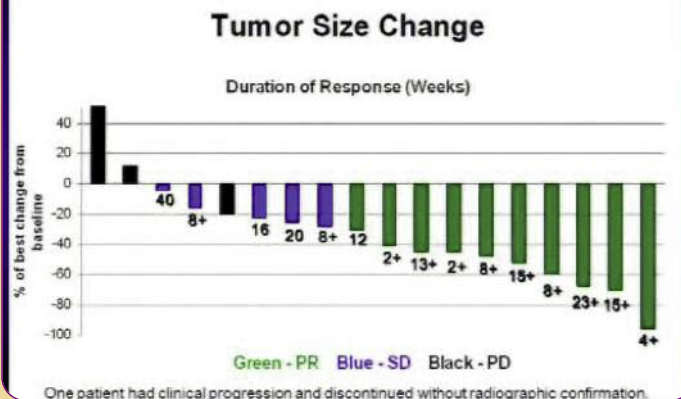
9



**RP2D Molecular Cohort: NSCLC with ALK Fusion, Patient Characteristics**

	Characteristics	N=19
	Median (Range) Age, Years	50 (28-73)
ECOG PS	Gender (Male:Female)	9:10
	0	4 (21%)
	1	12 (63%)
Smoking History	2	3 (16%)
	Current Smoker	0
	Former Smoker	5 (26%)
Histology	Never Smoker	14 (74%)
	Adenocarcinoma	17 (90%)
	Squamous Cell Carcinoma	1 (5%)
Prior Treatment	Unknown	1 (5%)
	1 Regimen	7 (37%)
	2 Regimens	4 (21%)
	3 Regimens	4 (21%)
	> 3 Regimens	4 (21%)

10

**Tumor Responses to PF-02341066 for NSCLC Evaluable Patients with ALK Fusions**

11

**Molecular Cohort: NSCLC ALK Fusion**

- Overall Response Rate = 53% (10/19 pts)
- Disease Control Rate at 8 weeks = 79% (15/19 pts)
- 4 patients had progression at first evaluation

12

**Treatment-Related Adverse Events (≥10%) NSCLC Patients with ALK Fusion (N=18)**

Treatment-Related Adverse Event	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Total n (%)
Nausea	11 (61)	0	0	0	11 (61)
Vomiting	7 (39)	0	0	0	7 (39)
Diarrhea	6 (33)	0	0	0	6 (33)
Visual Disturbance	4 (22)	0	0	0	4 (22)
ALT Increased	0	2 (11)	1 (6)	0	3 (17)
Constipation	0	2 (11)	1 (6)	0	3 (17)
Cough	2 (11)	0	0	0	2 (11)

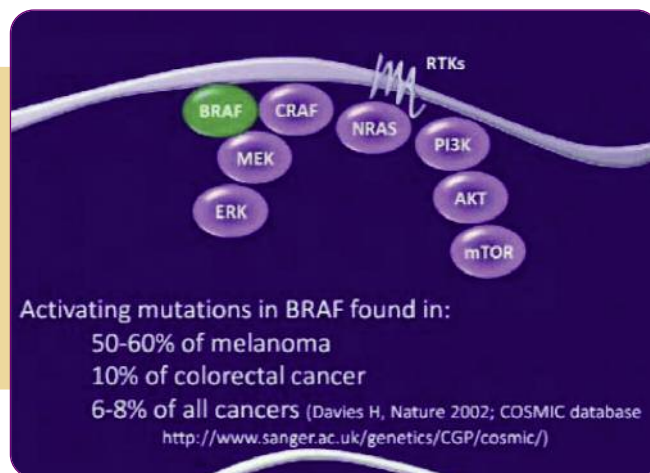
- Clinical Development of PF-02341066
- Conduct a Phase 3 clinical trial in NSCLC patients harboring ALK fusions

13

**Phase I study of PLX4032 :  
Proof of concept for V600E BRAF  
Mutation as a therapeutic target  
In human cancer**

K. Flaherty, I. Puzanov, J. Sosman, K. Kim, A. Ribas, G. McArthur, R. Lee, J. Grippo, K. Nolop, P. Chapman

14



15

**PLX4032: novel, small molecule inhibitor**Selectivity for BRAF<sup>V600E</sup> in vitro and in vivoSelective for BRAF<sup>V600E</sup> kinase among 70 kinases screened

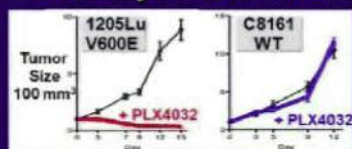
IC<sub>50</sub> (nM)

- 10–100
- 100–1000
- 1000–10000

Selective in cellular assays

Phospho-ERK	IC <sub>50</sub> (nM)
V600E	
A375	20
COLO829	10
COLO205	30
WT	
SW620	>40,000
SKMEL2	14,000

Selective regression of V600E tumors

PLX4032 co-structure with kinase domain of BRAF<sup>V600E</sup> (Tsai J et al. 2008 PNAS)

2006 EORTC-NCI-AACR Molecular Targets &amp; Cancer Therapeutics

16

**Phase I dose escalation study of PLX4032 baseline characteristics (n=55 patients)**

Median age	years	ECOG PS	No. of pts
(M) 25–89 years	63	0	28
(F) 30–90 years	64	1	27
Gender	no. of pts	Prior lines of treatment	
Male	34	0	5
Female	21	1	7
		2	11
		3+	32
Tumor type		AJCC stage (n=49 melanoma)	
Melanoma	49	M1a	7
Thyroid	3	M1b	6
Rectal	1	M1c	36
Ovarian	1		
Germ cell	1		

17

Summary of adverse events in ≥ 10% of patients (n=55) includes 1120 mg cohort, not ongoing 960 mg cohort

Adverse event	All related adverse events	Related Grade ≥ 3
Rash	29 %	2 %
Fatigue	24 %	2 %
Pruritus	20 %	2 %
Photosensitivity reaction	14 %	0 %
Nausea	14 %	0 %
Anemia	13 %	0 %
Cutaneous squamous cell carcinoma	11 %	11 %
Alopecia	11 %	0 %

18

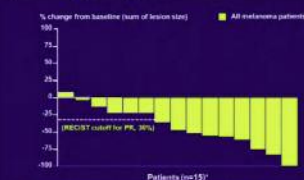
**PLX4032: improvement in symptoms**

	Dose	
Patient 38 M1c	360 mg BID	Reduced joint pain Reduced ibuprofen
Patient 43 M1c	720 mg BID	Night sweats reduced Reduced narcotic use Reduced anorexia & asthenia
Patient 44 M1c	720 mg BID	ECOG 1 → 0 Reduced narcotic use
Patient 48 M1b	720 mg BID	Improved swallowing & breathing Reduced dyspnea
Patient 56 M1c	1120 mg BID	Reduced tumor pain Reduced narcotic use

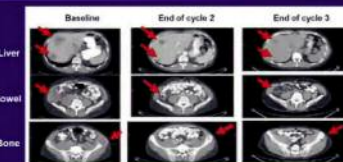
19

BRAF<sup>V600E</sup> melanoma patient PET scan at baseline and day +15 after PLX4032 treatment at 320 mg BID

PI 45 – MD Anderson

BRAF<sup>V600E</sup> melanoma patients treated with PLX4032 ≥ 240 mg BID

\* One M1c patient had 50% reduction in target lesions, but PD in non-target lesions; died before end of C2 (not included above)

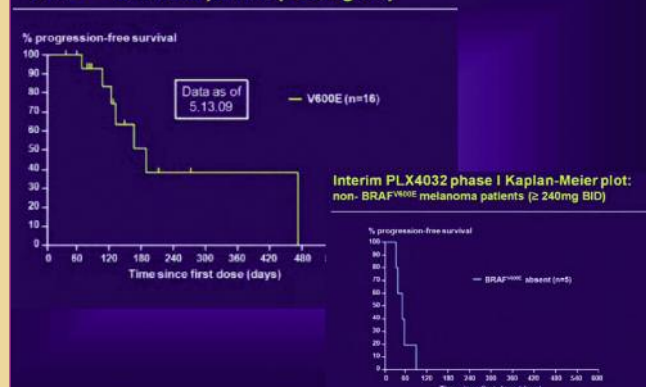
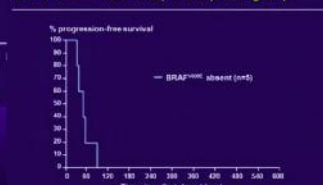


Liver

Bowel

Bone

PI 56 – Vanderbilt

**Interim PLX4032 phase I Kaplan-Meier plot: BRAF<sup>V600E</sup> melanoma patients (≥ 240mg BID)**Interim PLX4032 phase I Kaplan-Meier plot: non-BRAF<sup>V600E</sup> melanoma patients (≥ 240mg BID)

20

21



**Conclusions****PLX4032 Phase I dose escalation study**

- Twice daily administration tolerable up to 720 mg
  - 960 mg BID dose under evaluation as MTD
- Pharmacokinetics show limited variability and exposure adequate to inhibit target in animal models
- Responses observed in V600E+ melanoma patients  $\geq 240$  mg BID:
  - 9 PRs (7 confirmed 49% - 100%, 2 unconfirmed 31% - 62%)
  - Regression of liver, lung and bone lesions
  - Symptom improvement in many patients
- Interim PFS ~ 6 months, with many patients still on therapy
- In 3 V600E+ thyroid patients, 1 confirmed PR and 2 SD

**Limites:**

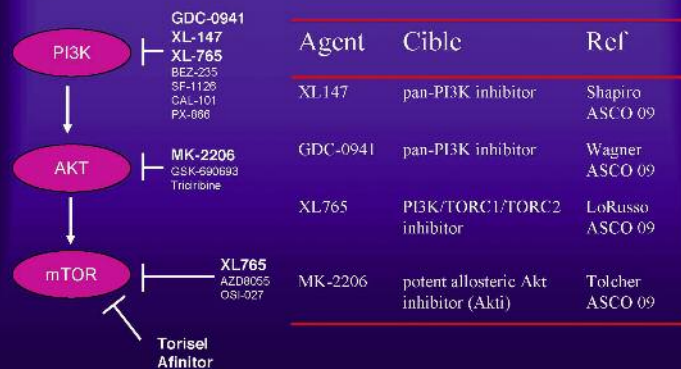
- 70 autres mutations sur B-RAF
- mélanomes N-RAS ou C-RAF dépendants

**Future development of PLX4032**

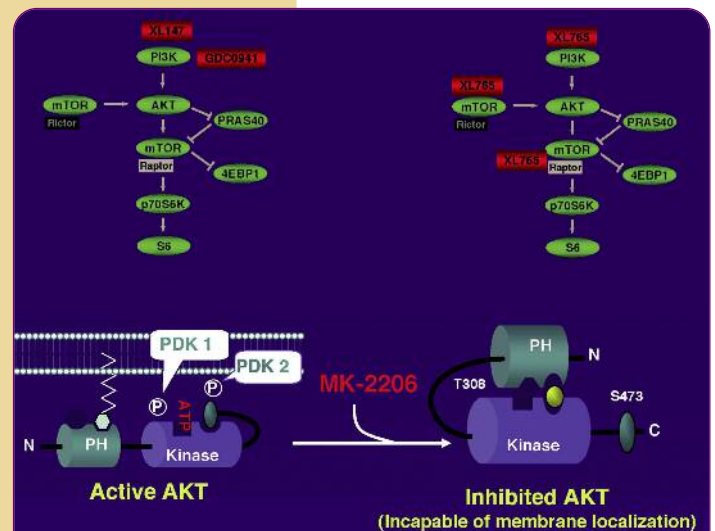
- Enrollment in extension cohorts in BRAF<sup>V600E</sup> melanoma and colorectal cancer patients recently initiated at 960 mg BID
- Larger trials for potential registration in melanoma with accrual beginning in 2009
- Additional indications (e.g. papillary thyroid carcinoma) are under consideration

23

22

**Blocage de la voie PI3K/Akt/mTOR**

24



MK 2206 is a novel, oral allosteric inhibitor of Akt

25

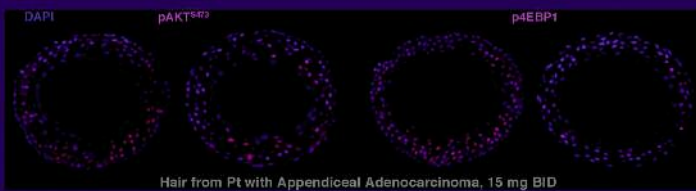
As described by the previous speakers, Akt activation plays a critical role in the processes of transcription, protein translation, cell proliferation and apoptosis and is frequently hyperactivated due to receptor activation or mutation in the PI3K family in malignant cells. For Akt to be activated, it must localize with the internal cytoplasmic membrane. MK 2206 binds to an allosteric site, distinct from the ATP binding domain and prevents the pleckstrin homology domain of AKT localizing with cytoplasmic membrane.

MK2206 is selective for Akt and potently inhibits all 3 isoforms at low nanomolar concentration. In preclinical studies, MK2206, is less vulnerable to feedback activation compared with other molecules that are ATP competitive AKT inhibitors

26

Molécules	Cibles	Toxicités	Activité
→ <b>XL-147</b> (Shapiro et al.)	PI3K	Rash, transaminases	CBNPC, prostate
→ <b>GDC-0941</b> (Wagner et al.)	PI3K	Nausée, fatigue, diarrhée	Sarcome, ovaire, endomètre
<b>XL765</b> (LoRusso et al.)	PI3K, TORC1, TORC2	Rash, transaminases, fatigue	CBNPC, RCC, mésothéliome
<b>MK-2206</b> (Tolcher et al.)	AKT	Rash, anorexie	Ovaire

## XL765 Phase 1: Pharmacodynamics in Hair



Hair from Pt with Appendiceal Adenocarcinoma, 15 mg BID

Patients (n)	% Decrease				
	pAKT <sup>T308</sup>	pAKT <sup>S473</sup>	pPRAS40 <sup>T246</sup>	p4EBP1 <sup>T70</sup>	pS6 <sup>S240/S244</sup>
4	70 <sup>a</sup>	53-84	55-85	65-90	59-78

- Inhibition of PI3K pathway signaling at doses  $\geq 15$  BID mg
- Progressive time-dependent inhibition in cases with serial post-dose samples

This PD immunofluorescence analysis of pathway readouts is from a hair follicle sample taken from a patient with appendiceal carcinoma treated at the 15 mg twice daily dose who remained on treatment for 33 weeks.

The pink area shows the phospho-epitope, and the blue shows DAPI-stained nuclei, and the pink is normalized to blue to score signal.

Below the immunofluorescence is a summary table showing range of maximal effects in 4 subjects whose hair follicles have thus far been analyzed.

There is a significant decrease in both serine and threonine epitopes of pAKT, as well as other relevant targets including pPRAS40, p4EBP1 and pS6.

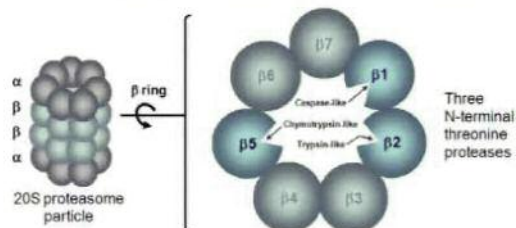
The threonine pAKT<sup>T308</sup> epitope is a good readout for PI3K activity,

p4EBP1 and pS6 for mTOR/raptor activity, and the serine epitope of pAKT<sup>S473</sup> for mTOR/riCTOR activity.

Hence the PD results seen demonstrate strong inhibition of both PI3K and mTOR complexes. These inhibitory effects were noted at doses at or above 15 mg bid in multiple subjects.

27

## Targeting the Proteasome in Cancer



- The proteasome regulates cytokine production, antigen processing, signal transduction and cellular homeostasis
  - Central role in key cell cycle, survival, and stress response pathways
  - Prolonged inhibition causes apoptosis in cancer cells
- The proteasome is a clinically validated target in cancer
  - Approved proteasome inhibitor (bortezomib) for myeloma and lymphoma

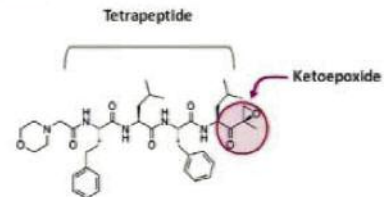
## Carfilzomib: Selective and Irreversible Proteasome Inhibitor

## Novel Structure

- High target selectivity
  - Chymotrypsin-like activity
  - Minimal serine protease cross-reactivity
- Irreversible mechanism

## Preclinical Characteristics

- Good tolerability
- Sustained target inhibition
- Improved anti-tumor activity
- Overcomes bortezomib resistance



29

## PX-171-007: Single Agent Carfilzomib in Advanced Solid Tumors

## Phase 1b

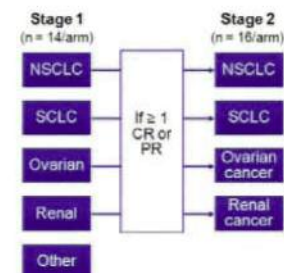
- Study Design:
  - Multi-center, open-label
  - Objectives: MTD

	Doses		
3+3 design	1, 2	Subsequent	N
Cohort 1	20 mg/m <sup>2</sup>	20 mg/m <sup>2</sup>	3
Cohort 2	20 mg/m <sup>2</sup>	27 mg/m <sup>2</sup>	4
Cohort 3	20 mg/m <sup>2</sup>	36 mg/m <sup>2</sup>	7

- Study Population:
  - Relapsed solid tumors
- Study Treatment:
  - Carfilzomib IV
  - Maximum of 12 cycles
- Schedule
  - D1, 2, 8, 9, 15, 16 of 28 day cycle

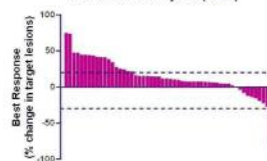
## Phase 2

- Study Design:
  - Simon-2 stage open-label
  - ORR at 4 cycles



## PX-171-007: Overall Best Tumor Response by RECIST

All Evaluable Subjects (N=55)



## PX-171-007 Response Summary (N=55\*)

RECIST response	Tumor Type	# Prior Chemo-therapy Regimens	Time on study (months)	Best response (% change in target lesions)
PR	Renal (clear cell)	3	11	-85
PD <sup>†</sup>	Endometrial	2	1.6	-80
SD	Renal (clear cell)	3	5.2	-27.3
SD	SCLC	1	4.5	-22.2
SD	SCLC	6	12+	-19.2
SD	Mesothelioma	4	5.1	-15.2
SD	NSCLC	3	11+	-13.9
SD	Ovarian	3	4.5+	-3.7
SD	NSCLC	2	4.5+	0
SD	Endometrial	3	5.1	2.2
SD	Renal (clear cell)	3	8.5+	4.5
SD	Renal (clear cell)	6	5.2	5.7
SD	Cervical	4	5.2	7.3

Activité des inhibiteurs du protéasome de 2<sup>ème</sup> génération dans les tumeurs solides

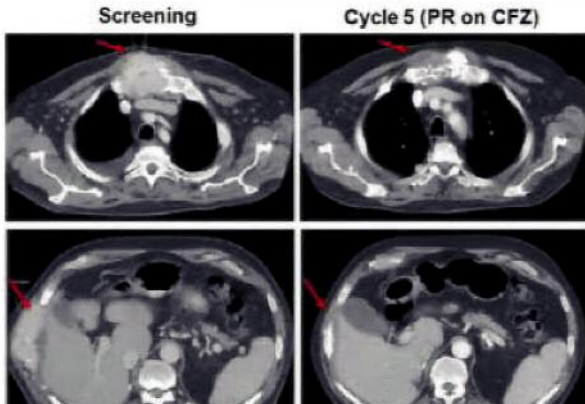
30

31

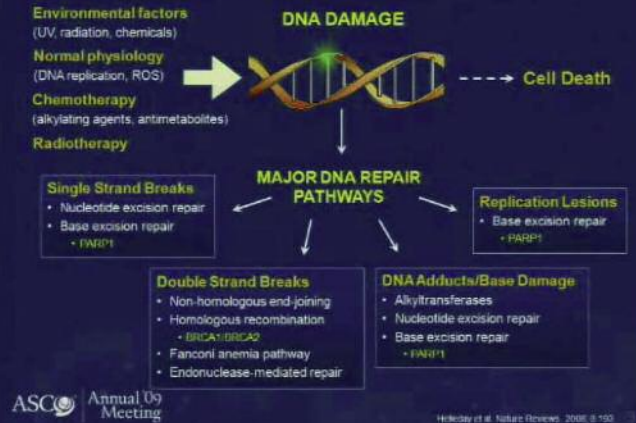


**PX-171-007 1b: Anti-Tumor Activity**

- Seventy year-old male with metastatic clear cell renal cancer
- Prior treatments: Sunitinib, Sorafenib, Sorafenib + mTOR inhibitor

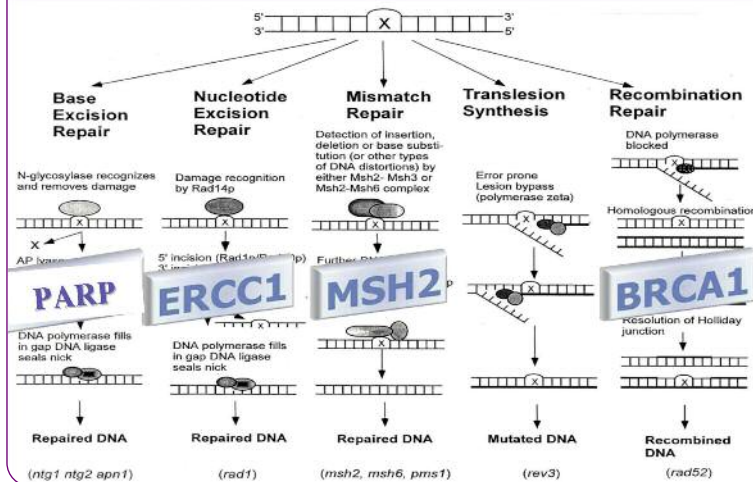


32

**ASCO 2009: l'année des PARPi****Mechanisms of DNA Repair**

ASCO Annual Meeting

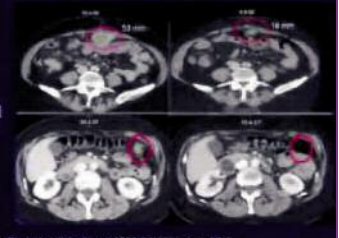
Hickley et al. Nature Reviews. 2008; 8:100

**La réparation de l'ADN: système central**

34

**Olaparib****A novel, orally active PARP inhibitor**

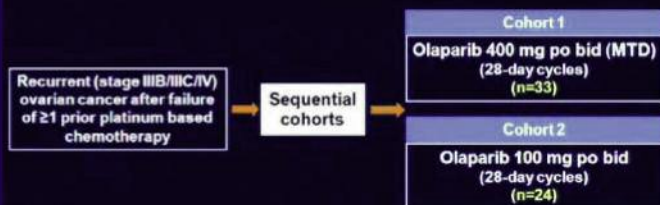
- A Phase I trial identified olaparib (AZD2281; KU-0059436) 400 mg bid as the maximum tolerated dose<sup>1</sup> with a 28% (13/46 pts) response rate (RECIST) in BRCA-mutated ovarian cancer<sup>2</sup>
- Most common toxicities: CTCAE grade 1 and 2 nausea and fatigue
- Significant PARP inhibition and tumor response at olaparib doses 100–400 mg bid



1. Yap T et al. J Clin Oncol 2007;25(18):3031-3036. 2. Fong P et al. J Clin Oncol 2009;26(15):2516-2522

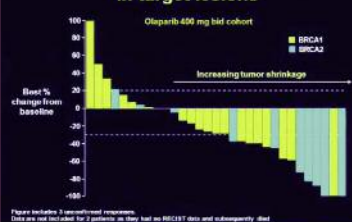
33

35

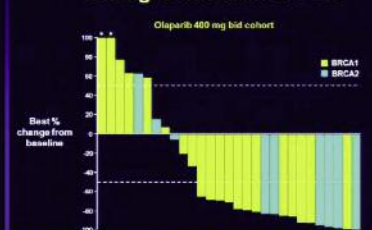
**Study design****An open-label, single-arm, multicenter Phase II study****Patients**

- Confirmed germline BRCA1 or BRCA2 mutation
- Measurable disease
- ECOG performance status 0–2

MTD, maximum tolerated dose (determined during Phase I evaluation)

**Best % change from baseline in target lesions**

Figures include 3 unconfirmed responses. Data are not included for 3 patients as they had no RECIST data and subsequently died.

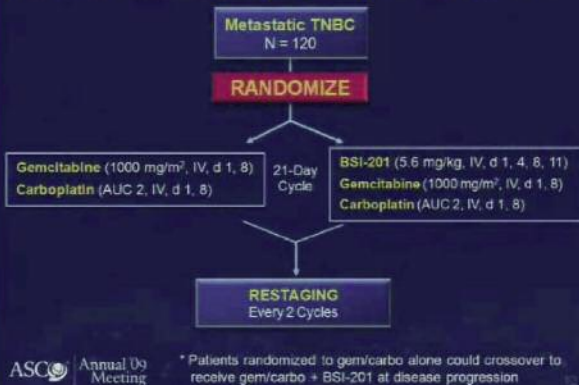
**Changes in serum CA-125****Que BRCA1/2 ? : NON la moitié des cancers sévères de l'ovaire !**

- 15% of sporadic ovarian cancers have mutation of either gene
  - approx 15-20% more cases have BRCA dysfunction, through methylation, etc.
  - approx 10% have FANCF methylation
- IDENTIFIONS LA "BRACHITUDE" !!!**

36

37

## Phase II TNBC Study: Treatment Schema



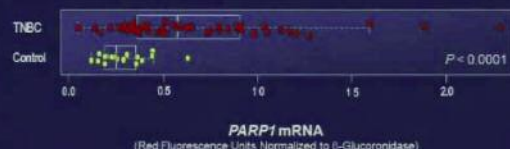
39

## Triple Negative Breast Cancer (TNBC)

- ER-negative, PR-negative, and HER2 not overexpressed
- ~15% of all breast cancers (~170,000 cases worldwide in 2008)<sup>1,2</sup>
- Aggressive natural history**
  - Higher rates of symptomatic visceral and brain metastases
  - Median survival of 13 months after developing metastases<sup>3,4</sup>
  - 30% patients develop metastatic disease<sup>5</sup>

## PARP1 is Upregulated in TNBC

Gene expression profiling showed that *PARP1* was significantly upregulated in the majority of triple negative breast cancers (n = 50)



## TNBC Shares Clinical and Pathologic Features with BRCA1-Related Breast Cancers

Characteristics	Hereditary BRCA1	Triple Negative/Basal-Like <sup>1,2,3</sup>
ER/PR/HER2 status	Negative	Negative
TP53 status	Mutant	Mutant
BRCA1 status	Mutational inactivation*	Diminished expression*
Gene-expression pattern	Basal-like	Basal-like
Tumor histology	Poorly differentiated (high grade)	Poorly differentiated (high grade)
Chemosensitivity to DNA-damaging agents	Highly sensitive	Highly sensitive

\*BRCA1 dysfunction due to germline mutations, promoter methylation, or overexpression of HMG or ID4<sup>4</sup>

ASC Annual 09 Meeting

<sup>1</sup>Wang et al. *Nature* 2005; 436:717-722

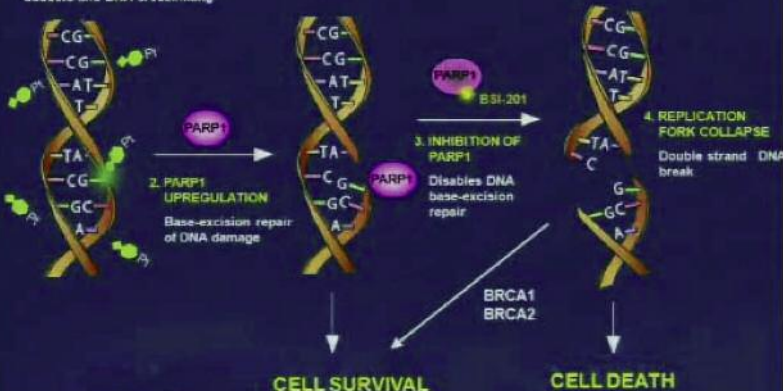
<sup>2</sup>Chen et al. *Lancet Oncol* 2007; 8:235-44

<sup>3</sup>Wang et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:10950-55

<sup>4</sup>Wang et al. *Int J Clin Oncol* 2006; 13:399-405

## PARP Inhibitor Mechanism of Action

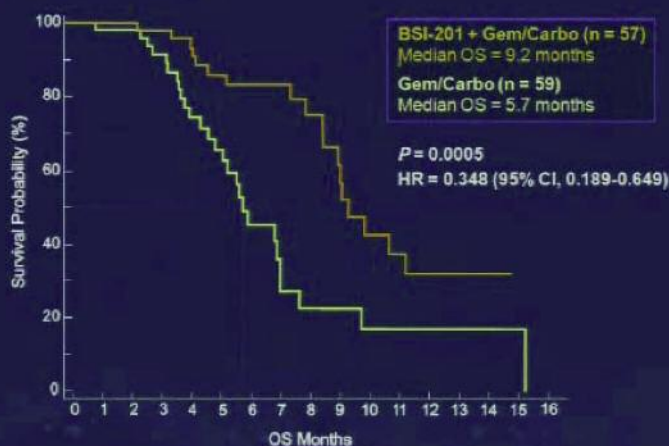
**1. PLATINUM CHEMOTHERAPY**  
Inflicts DNA damage via adducts and DNA crosslinking



ASC Annual 09 Meeting

40

## Overall Survival



41

## Take-home message

- La nouvelle cible vedette : PARP
  - ✓ La réparation de l'ADN est essentielle aux cancers (PARP, ERCC1, BRCA1)
  - ✓ Essai de phase II monothérapie ovariens BRCA1/2
  - ✓ Essai de phase II randomisé dans le sein triple négatif en association avec carbo-gemzar
- Deux exemples de phase I guidées par la biologie
  - Translocation ALK-EML4 : PF 02341066
  - Mutation B-RAF V600E et mélanome : PLX 4032
- A suivre
  - ✓ Inhibiteurs protéasome
  - ✓ Inhibiteurs de AKT et PI3K.....mais aussi MDM2

42

Conflits d'intérêts : aucun



# Cancers ORL

JOËL GUIGAY

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif



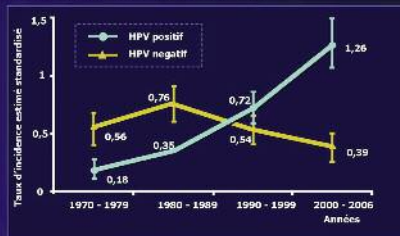
## HPV : L'épidémie se poursuit ! Rôle pronostique

Confirmation de l'augmentation croissante des cancers de l'amygdale HPV + au cours des dernières années en Suède



### Association HPV et Carcinomes de l'amygdale en Suède

- Etude sur 120 nouveaux cas de carcinomes de l'amygdale diagnostiqués de 2002 à 2007
- Recherche d'HPV par PCR et RT-PCR
- Comparaison avec des données de 1970 à 2002
- Résultats : 85% des tumeurs sont HPV 16+ avec une augmentation importante de l'incidence de l'HPV au cours des dernières années : épidémie !

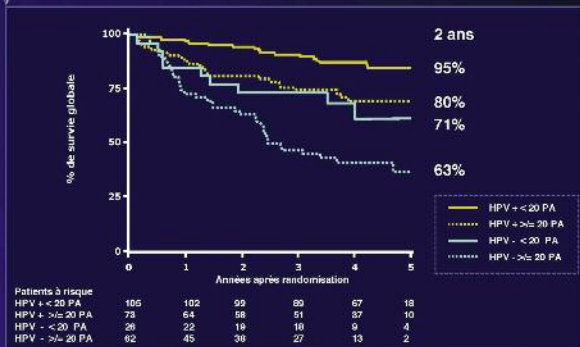


P. Attner et al., ASCO 2009, abstract 6030



### Pronostic des carcinomes de l'oropharynx et statut HPV 16 - RTOG

- Survie globale en fonction du statut HPV et de la consommation de tabac



M.J. Gillison et al., ASCO 2009, abstract 6003

**Etude américaine du RTOG** chez 433 patients atteints de cancers de l'oropharynx randomisés entre 2 bras de radiochimiothérapie.

Statut HPV 16 des tumeurs déterminé par hybridation in situ

Meilleur pronostic des patients HPV+ non fumeurs.

Toutes les études déjà publiées et présentées cette année à l'ASCO sont concordantes :

- Confirmation du meilleur pronostic des patients HPV+ avec rôle négatif du tabagisme associé.

Importance de la détermination du statut HPV dans les cancers de l'oropharynx pour toute nouvelle étude.

**Pronostic des carcinomes de l'oropharynx et statut HPV 16**

**Conclusions**

- Confirmation du meilleur pronostic des patients HPV+, avec un sous groupe HPV+ et p16+ de pronostic encore plus favorable
- Rôle du tabac
- Importance du diagnostic avant inclusion dans les études futures : stratification selon statut HPV.
- Études à envisager sur la conduite à tenir chez les patients HPV+

**Interaction HPV et tabac**

HPV oral → OP → Rechute  
Tabac → OP → Rechute  
Tabac → OP → Décès

**Effet du tabac sur risque HPV+ OP**

- Rechute : ↑ (Worden; Gillison - ASCO 09)
- Décès : ↑ (Worden; Gillison; Rischin - ASCO 09; Haflkamp IJC 08)

D. Rischin et al., ASCO 2009, abstract 6004; M.L. Gillison et al., ASCO 2009, abstract 6003; F.P. Worden et al., ASCO 2009, abstract 6001

*Les Highlights de l'ASCO 2009  
Les tumeurs ORL-Thoraciques*

## Chimiothérapie d'induction : vers un nouveau standard ?

**Chimiothérapie d'induction TPF suivie d'une radiothérapie +/- Erbitux en préservation d'organe : étude TREMPLIN**

**Méthode**

- Phase II randomisée
- Carcinomes stades III/IV du larynx ou de l'hypopharynx nécessitant une laryngectomie totale ou une RT
- n=153

**TPF**  
3 cycles, 1 cycle q3 sem  
T=75 mg/m<sup>2</sup> J 1  
P=75 mg/m<sup>2</sup> J 1  
S-FU = 750 mg/m<sup>2</sup> J 1 à J5

**R**

≥ RP → RT 70 Gy 7 semaines  
Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> J 1, 22 et 43

< RP → RT 70 Gy 7 semaines  
Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> S-1, puis 250 mg/m<sup>2</sup> S1 à S7

Laryngectomie totale + RT postop

- Objectif principal : nombre de préservation laryngée à 3 mois
- Objectif secondaire : nombre de patients avec un larynx fonctionnel à 18 mois, évaluation de la fonction laryngée et tolérance du traitement

J. Lefebvre et al., ASCO 2009, abstract 6010

*Les Highlights de l'ASCO 2009  
Les tumeurs ORL-Thoraciques*

L'étude de préservation laryngée TREMPLIN compare le schéma radiothérapie + cetuximab (Erbix) à une radiochimiothérapie standard après chimiothérapie d'induction TPF. L'objectif principal était le nombre de préservation laryngée à 3 mois.

L'étude est positive : pour une efficacité équivalente à 3 mois, le bras avec cetuximab a été le mieux toléré. On attend maintenant les résultats à 18 mois pour définir ce schéma d'induction comme nouveau standard.

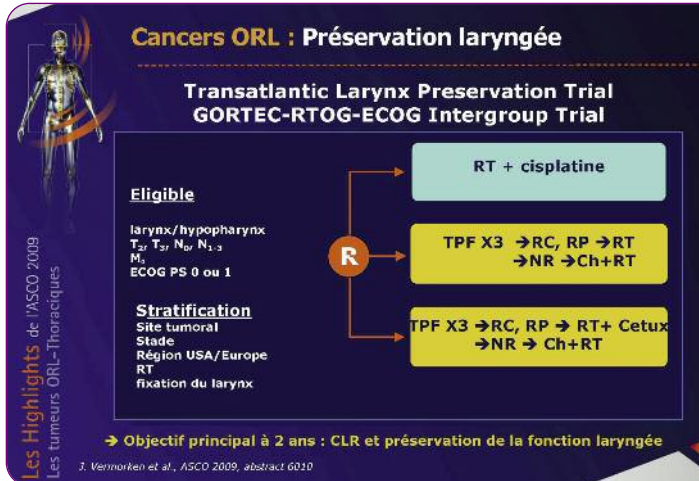
**Chimiothérapie d'induction TPF suivie d'une radiothérapie +/- Erbitux en préservation d'organe : étude TREMPLIN**

**Résultats**

- 74% des patients ont eu les 3 cycles complets de TPF
- 2 Décès imputés à la CT
- 85% de répondeurs à l'induction, 115/153 patients randomisés
- Bras Cisplatine : 45% des patients ont pu avoir la totalité du traitement, 50% de toxicité
- Bras Erbitux : 71% de traitement complet, 26% de toxicité
- Taux de préservation laryngée équivalent dans les deux bras à 3 mois : 95%/100%

J. Lefebvre et al., ASCO 2009, abstract 6010

*Les Highlights de l'ASCO 2009  
Les tumeurs ORL-Thoraciques*



Le prochain essai international (Transatlantic Larynx Preservation Trial GORTEC-RTOG-ECOG Intergroup Trial) va donc comparer les 3 schémas : la radio-chimiothérapie standard aux USA, la chimiothérapie d'induction TPF avant radiothérapie, et donc le meilleur bras du Tremplin, chimiothérapie d'induction TPF suivi de radiothérapie + cetuximab.

Dans les cancers ORL inopérables, les résultats de l'essai randomisé espagnol présenté par Ricardo Hitt étaient très attendus. Il s'agissait du premier essai évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction avant une radiochimiothérapie standard avec cisplatine.

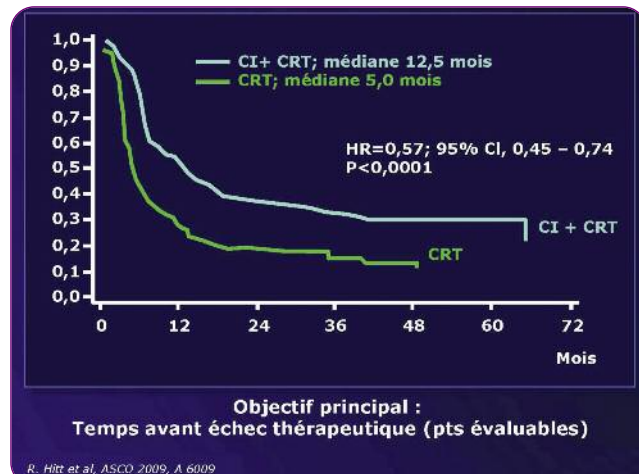
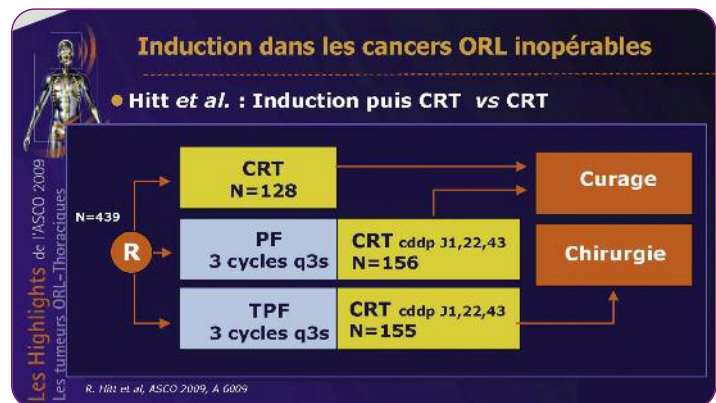
Plus de 400 patients ont été inclus, en majorité des T4.

Les résultats montrent un temps avant échec thérapeutique très significativement supérieur pour les patients traités par chimiothérapie d'induction.

La survie sans progression et la survie globale sont également supérieures dans le bras induction, notamment avec TPF. Mais 25% des patients randomisés dans les bras induction ont été exclus de l'analyse d'efficacité vs 7% traités dans le bras contrôle, et il n'y a pas eu de comparaison statistique entre les 3 bras.

Cette étude montre donc la supériorité en termes d'efficacité de la chimiothérapie d'induction par rapport à la seule radiochimiothérapie standard à base de cisplatine.

Toutefois les critiques méthodologiques soulevées lors de la discussion incitent à la prudence et à attendre les résultats des autres grands essais en cours.



### Résultats

Médiane (mois) HR (95% CI) vs CRT	CRT (N=119)	PF + CRT (N=123)	TPF + CRT (N=111)	Total CI TPF + PF (N=234)
Temps avant échec thérapeutique	5,0	12,3 0,60 (0,41-0,80)	13,4 0,55 (0,41-0,75)	12,5 0,57 (0,45-0,74)
Temps jusqu'à progression	13,1	18,5 0,83 (0,61-1,13)	20,4 0,74 (0,53-1,02)	18,5 0,79 (0,60-1,03)
SG	27,1	33,6 0,87 (0,62-1,24)	37,2 0,82 (0,57-1,18)	37,1 0,85 (0,63-1,15)

*R. Hitt et al., ASCO 2009, A 6009*





## Radiothérapie : contrôle des toxicités, apport de l'EPO ?

### IMRT : étude PARSPORT

#### Matériel et méthode :



Nutting et al., ASCO 2009, A 6006

L'étude **PARSPORT** a comparé l'IMRT à la radiothérapie conventionnelle. L'objectif principal était de comparer le taux de xérostomie (sécheresse buccale) de grade > 2.

94 patients (85% oropharynx) ont été inclus.

### IMRT : étude PARSPORT

#### Résultats :

		RT (%)	IMRT (%)		P
Tox aigue	Fatigue	41	76		P<0,05
	Autres	NS	NS		
Xérostomie G > ou = 2		86	47	(6 mois)	P<0,05
		74	39	(12 mois)	P<0,05
		71	29	(18 mois)	P<0,05
Survie Globale		90	93		NS
Contrôle local		88	87		NS
Dose parotide controlatérale (grays)		57-60	26-27		P<0,05

Nutting et al., ASCO 2009, A 6006

L'IMRT a permis de réduire significativement le taux de sécheresse buccale. Ce bénéfice s'est accru dans le temps est lié à une réduction de l'irradiation parotidienne controlatérale. A noter une fatigue accrue dans le bras IMRT rapportée à un plus grand volume d'irradiation cérébrale.

### Darbopoïétine associée à la radiothérapie dans les cancers de la sphère ORL : L'étude Dahanca 10

- Objectif principal : contrôle loco régional
- Critères d'inclusion :



- Début 1/6/2002
- 522 patients randomisés – 514 analysables
- Suivi moyen 49 mois
- Radiothérapie 66 à 68 Gy – 6 fractions de 2 Gy / semaine
- Durée 5,5 à 6 semaines

Overgaard ASCO 2009 - A 6007

L'étude **DAHANCA 10** est une phase III randomisée testant l'hypothèse que la correction de l'anémie et/ou l'augmentation du taux d'hémoglobine pourrait permettre de restaurer la radiosensibilité et d'améliorer le contrôle local, et donc la survie.

L'étude a débuté en 2002 et a inclus 522 patients.

### Darbopoïétine associée à la radiothérapie dans les cancers de la sphère ORL : L'étude Dahanca 10

#### Résultats à 5 ans :

	RT+ Aranesp	RT (%)	P
Elévation de l'HB	81 %	NA	NA
Thrombose	3	1	NA
Contrôle local	53	66	< 0,05
Survie sans récurrence	33	46	< 0,05
Survie globale	40	51	0,06

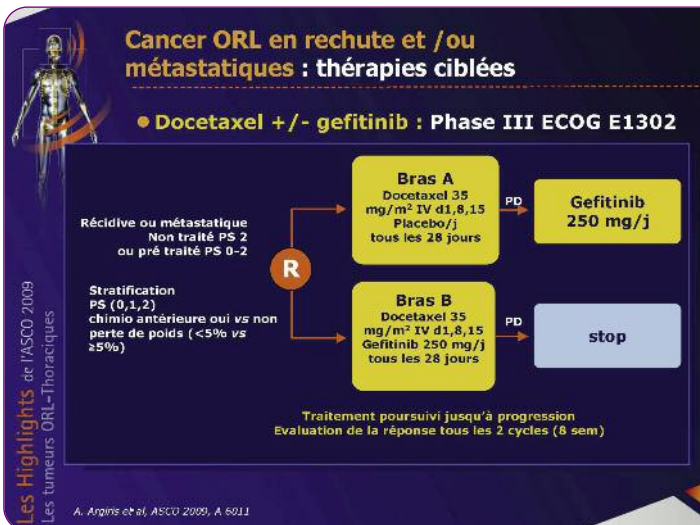
Overgaard ASCO 2009 - A 6007

Les résultats montrent en fait l'inverse ! L'adjonction de darbopoïétine à la radiothérapie est délétère en terme de contrôle tumoral et survie sans récurrence. Même si dans cette étude le taux d'hémoglobine seuil était très haut (14,5g), ces résultats sont concordants avec la méta-analyse concernant les EPO en situation curative en ORL (augmentation du RR de décès de 1,06).



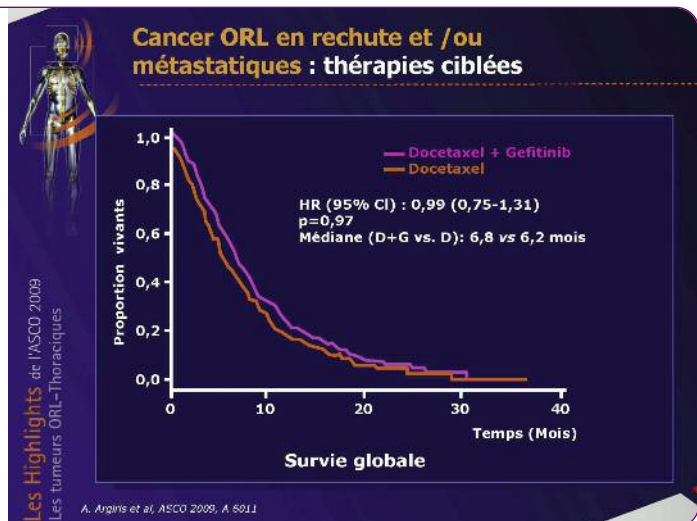


## En rechute et /ou métastatiques : thérapies ciblées



En situation de rechute et/ou métastatique, le bilan est plutôt décevant cette année. Le seul essai de phase III qui a été rapporté est celui de l'ECOG comparant une chimiothérapie par docétaxel hebdomadaire + géfitinib au docétaxel seul. La majorité des malades inclus étaient de mauvais pronostic (environ 60% de PS=2, et plus de 70% en deuxième ligne).

L'analyse des résultats montre qu'il n'y a pas de différence en survie globale entre les 2 bras. C'est le 3<sup>ème</sup> essai randomisé négatif avec ce TKI anti-EGFR en ORL après l'essai IMEX en 2<sup>ème</sup> ligne (Stewart et al, 2009) et l'étude randomisée de gefitinib en association à la radiothérapie +/- maintenance rapportée par Grégoire et al à l'ICHNO cette année.



**Cancer ORL en rechute et /ou métastatiques : thérapies ciblées**

**Sunitinib en deuxième ligne  
GORTEC 2006 – 01**

- **Phase II**
- **38 Patients en progression malgré première ligne à base de platine (16 pts) ou poursuite évolutive après radiothérapie**
- **Sunitinib : 37,5mg/j**

Les Highlights de l'ASCO 2009  
Les tumeurs ORL-Thoraciques

J.H. Machiels et al, ASCO 2009, A 6024

Parmi les anti-angiogéniques, le sunitinib en monothérapie 37,5mg continu a été évalué par le GORTEC e, deuxième ligne ou en poursuite évolutive après radiothérapie.

## Cancer ORL en rechute et /ou métastatiques : thérapies ciblées

### Résultats GORTEC 2006 – 01 :

	RP	Stables	PR	Toxicités GRADE 5	N %
N=38	1	19 5 RP non confirmées 6 réponses mineures	19	Hémorragies ORL	4 (11%)
				avec rechute locale	3 (8%)
				sans rechute locale	1 (3%)

→ Agent actif en ORL

→ Mais toxicité (32% asthénies G3-4, nécroses et hémorragies)

→ SSP faible : 2 mois et Survie : 102 jours

J.H. Machiels et al, ASCO 2009, A 6024

Des réponses ont été observées, montrant qu'il s'agit d'un agent actif sur les carcinomes épidermoïdes ORL, mais la toxicité s'est avérée trop importante dans cette population pré-traitée, avec 32% d'asthénies de grade 3-4 et des hémorragies dont 4 fatales.

## Cancer ORL en rechute et /ou métastatiques : thérapies ciblées

- **Dasatinib** : pas d'activité en monothérapie et toxicité (Abst 6022). Essai avec cetuximab en cours
- **Bortezomib + irinotecan** : faible activité et toxicité association (Abst 6020)
- **Cediranib** : puissant anti VEGFR oral (30mg/J). N = 17 pts. Toxicité : 42% G3, 1 Hgie G4

	ORL (n=15)	CENPC (n=2)	Total (n=17)
Réponse partielle	3 (20,0)	1 (50,0)	4 (23,5)
Maladie stable (6 sem)	9 (60,0)	1 (50,0)	10 (58,8)
Réponse partielle non confirmée	1 (6,7)	0 (-)	1 (5,9)
Maladie en progression	3 (20,0)	0 (-)	3 (17,6)

H.D. Brooks et al., ASCO 2009, A 6022  
J. Gilbert et al., ASCO 2008, A 6020  
C. Saura et al., ASCO 2009, A 6023

Parmi les autres agents moléculaires ciblés étudiés, seul le cediranib a permis d'obtenir 3 réponses partielles chez 15 malades. L'association cetuximab + bevacizumab 15mg/kg déjà rapportée à l'ASCO 2008 semble confirmer son intérêt en deuxième ligne avec 16 % de RP et 56% SD, une SSP de 2,8 mois et une survie de 8,1 mois chez 28 patients, sans accident hémorragique sévère (MK Gibson et al, A 6049).

## Toujours pas de marqueur prédictif de réponse ?

### Cancer ORL : marqueurs

- Etude Extreme de PF + cetuximab :

→ L'évaluation en FISH du nombre de copies du gène EGFR n'est pas un marqueur prédictif d'efficacité du cetuximab

	SG		SSP		RO	
	CT + Cet	CT	CT + Cet	CT	CT + Cet	CT
Colorado FISH +	10,5 mo	7,2 mo	6,2 mo	3,1 mo	36,0%	11,8%
Colorado FISH -	10,6 mo	7,6 mo	5,7 mo	4,1 mo	34,3%	22,3%
FISH + vs FISH -	HR 1,02	HR 1,04	HR 0,86	HR 1,05	OR 1,08	OR 0,56
(95% interval de confiance)	(0,69-1,51)	(0,71-1,51)	(0,58-1,27)	(0,71-1,54)	(0,54-2,18)	(0,18-1,22)

Cet, cetuximab; hazard ratio; OR, odds ratio

1ère analyse : Technique de Colorado FISH EGF-R

F Licitra et al, ASCO 2009, A 6005

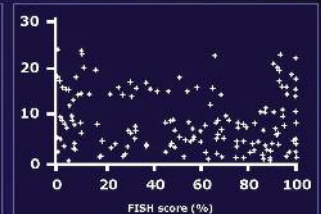
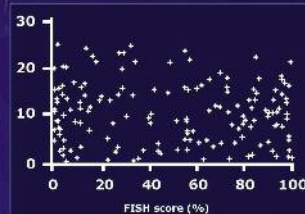
Enfin, les marqueurs prédictifs d'efficacité font cruellement défaut en ORL. L'étude rapportée par Lisa Licitra montre que l'évaluation en FISH du nombre de copies du gène EGFR n'est pas un marqueur prédictif d'efficacité du cetuximab, quelle que soit la technique utilisée.

### Cancer ORL : marqueurs

#### SG versus score de FISH par patient

Cetuximab+CT (n=158)

CT seule (n=154)



L'établissement d'un score de FISH ne permet pas d'améliorer les résultats

F Licitra et al, ASCO 2009, A 6005

Conflits d'intérêts : aucun

# Tumeurs cutanées : le mélanome

CAROLINE ROBERT

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

## Thérapies ciblées

Le scoop de cet ASCO dans le domaine tant attendu de la prise en charge thérapeutique du mélanome métastatique fut l'annonce des résultats de la phase I testant le nouvel inhibiteur de BRAF, PLX4032 (**Abst. 9000 et 9021**). Ce nouvel inhibiteur bloque spécifiquement et très efficacement la forme mutée de BRAF, V600E que l'on retrouve dans environ 60% des mélanomes. Les résultats préliminaires de la phase I portant sur 55 patients avec des tumeurs solides résistantes aux traitements conventionnels ont été présentés. Parmi ces patients, 49 avaient un mélanome métastatique, dont 36 étaient M1c (stade avancé avec des métastases viscérales et/ ou des LDH élevées). Des biopsies tumorales étaient réalisées à J0 et au cours du traitement permettant des études immuno-histochimiques évaluant l'indice prolifératif des cellules tumorales ainsi que l'état d'activation de la voie des MAP-Kinases (en marquant les protéines ERK et MEK phosphorylées). Les patients étaient évalués par Pet-scan et le premier Pet était effectué 15 jours après le début du traitement.

Les études pharmacocinétiques ont montré que le taux sanguin de PLX4032 était directement proportionnel à la dose ingérée par les patients et que sa demi-vie était de 40 à 50 heures. L'exploration pharmacodynamique a permis de mettre en relation le blocage effectif de l'activation de la voie des MAP kinases et un seuil de concentration sanguine minimal ainsi qu'un rapport direct entre la dose

quotidienne nécessaire et l'effet biologique recherché.

La toxicité a été jugée comme acceptable. Parmi les effets secondaires peu habituels, on retiendra des manifestations cutanées à type de phototoxicité chez 14% des patients et l'apparition de carcinomes épidermoïdes cutanés chez 11% des patients.

Mais le fait marquant est le taux de réponse très élevé chez les patients dont le mélanome était muté en BRAF et qui ont reçu une dose supérieure ou égale à 480 mg/j. Effectivement, sur les 16 patients dans cette situation, 9 ont présenté une réponse objective avec une régression évidente sur le Pet après 15 jours de traitement et une amélioration rapide des symptômes généraux liés à la maladie. Il existait une corrélation directe entre la réponse clinique et l'effet biologique sur les tumeurs (diminution de Ki67 et négativation des marquages phospho-ERK et phospho-Mek). Les patients dont la tumeur n'avait pas de mutation de BRAF n'ont pas répondu au traitement.

La majorité des mélanomes de type superficiel extensif (représentant plus de 60% des mélanomes) sont porteurs d'une mutation de BRAF et pourront donc, on l'espère, bénéficier du blocage thérapeutique de cet oncogène, comme souligné plus haut. Mais d'autres types histologiques de mélanomes, comme les mélanomes acrolentigineux ou muqueux (sans lien avec l'exposition

solaire) ou encore les mélanomes développés sur Dubreuil (associés à une exposition solaire chronique), ont dans environ 10 à 20% des cas, une mutation et/ou une amplification de *KIT*. Quelques cas isolés de réponse à l'imatinib d'un mélanome porteur d'une mutation de *KIT* ont été publiés ces deux dernières années.

Cette présentation (**Abst. 9001**) rapportait les premiers résultats d'un essai de phase II évaluant l'efficacité de l'imatinib chez les patients atteints de mélanomes métastatiques porteurs d'une amplification et/ou d'une mutation de *KIT*. Seuls les patients porteurs de mélanomes de type acrolentigineux ou muqueux ou associés à des dommages actiniques chroniques ou sans primitif retrouvé étaient éligibles. Sur 81 tumeurs testées, 21% avaient une mutation et/ou une amplification de cet oncogène. Actuellement, 12 patients étaient évaluables. Le taux de réponse objective a été de 33% (4/12 : 2 PR et 2 CR). Tous les patients répondeurs avaient une mutation de *KIT*. Six patients (50%) ont été stabilisés, 4 étaient mutés et 2 amplifiés.

**Au total, même si ces résultats portent sur des essais précoces et que nous n'avons pas encore les informations sur la durée des réponses et la survie globale, ils soulèvent un immense enthousiasme, car ils nous indiquent que nous allons enfin entrer dans l'ère du traitement ciblé du mélanome.**



## Immunothérapie

A côté de ces résultats extrêmement prometteurs, l'immunothérapie était moins à l'honneur cette année. Cependant plusieurs résultats intéressants ont été présentés dans ce domaine et l'essai de phase III positif (le 1<sup>er</sup> depuis des décennies dans le cadre du mélanome) est un essai de vaccination. IL s'agissait d'un essai de phase III multicentrique testant l'IL-2 à fortes doses seule ou précédée d'une vaccination par un peptide gp100 (**Abst. CRA9011**).

L'objectif principal qui était de démontrer un gain en terme de réponses objectives a été atteint avec 22.1% de réponses dans le groupe gp100 +IL-2 (n=86) vs 9.7% dans le bras IL-2 seule (n=91), p=0.0022. La différence reste significative après relecture centralisée : 18% vs 6.5%, p=0.013.

La PFS était aussi significativement différente entre les deux bras, en faveur de l'association : 2.9 mois vs 1.6 mois (p=0.01).

En revanche, l'effet sur la survie globale n'a pas atteint la significativité statistique, même si la tendance était aussi en faveur de l'association : 17.6 vs 12.8 mois. C'est donc la première fois qu'un essai de vaccination de phase III est positif, mais l'absence d'avantage en terme de survie globale modère quelque peu l'enthousiasme soulevé par cet essai positif.

En attendant les résultats définitifs de survie des grandes études testant les

anticorps CTLA4, tremelimumab (Pfizer) et ipilimumab (BMS), plusieurs études portaient sur l'identification de biomarqueurs capables de prédire l'efficacité de ces anticorps.

Une étude rétrospective portant sur 82 patients traités par différentes doses d'ipilimumab a démontré une association significative entre l'efficacité de l'anticorps et une expression élevée de FoxP3 et d'IDO (marqueurs d'immunosuppression locale) dans les tumeurs avant le traitement. Il existait aussi une relation directe entre la réponse et l'augmentation de l'infiltrat de lymphocytes T dans les tumeurs (TIL) entre j0 et j28. (**Abst.9008**)

Cinquante patients opérés de mélanome de stade III ou IV ont été traités en situation adjuvante par ipilimumab associé ou non à des peptides de mélanome dans le contexte du MHC HLA-A2 (**Abst.9023**).

Les effets secondaires de type auto-immun maintenant bien connus avec cet anticorps ont été significativement associés au bénéfice thérapeutique (délai de récurrence significativement plus long) de même que l'augmentation de l'interleukine 17 sécrétée par les lymphocytes CD4 et l'augmentation du taux de lymphocytes totaux sous traitement. L'association entre la survenue d'effets secondaires auto-immuns et l'efficacité thérapeutique a aussi été retrouvée après analyse de 2 essais de phase II testant l'ipilimumab à différentes doses chez des patients métastatiques (**Abst. 9034**).



## Combinaisons thérapeutiques

Un essai de phase II a évalué l'efficacité de l'association bevacizumab et everolimus chez 57 patients atteints de mélanome métastatique. L'objectif principal de l'étude qui était l'obtention d'une PFS médiane supérieure à 4 mois a été atteint : PFS=4.2 mois. La PFS à 6 mois concernait 29% des patients. Le taux de réponse objective était de 13% avec 51% des patients présentant une régression tumorale. Cinq patients ont dû interrompre l'essai pour toxicité (**Abst. 9027**)

Une autre association d'un agent antiangiogénique, le sorafenib et d'un inhibiteur de mTOR, le temsirolimus, a été évalué au cours d'une phase I/II chez des patients atteints de mélanome métastatique. Les doses maximales tolérées ont été 600 mg/j pour le sorafenib et 25 mg/semaine pour le temsirolimus. Les toxicités limitantes étaient la thrombocytopénie, le syndrome main pied, et l'élévation des transaminases et des triglycérides. 50% des patients ont été stabilisés mais il n'y a pas eu de réponse objective.

Ces deux essais démontrent donc que l'on peut combiner un agent anti-EGFR et un inhibiteur de mTOR au prix d'une certaine toxicité avec des résultats assez encourageants en terme d'efficacité (**Abst. 9026**). A suivre....

Conflits d'intérêts : aucun



# Cancers gynécologiques

CATHERINE LHOMME, PATRICIA PAUTIER

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Lors du congrès 2009 de l'ASCO, des résultats intéressants ont été présentés lors des sessions consacrées à la Gynécologie Oncologique et lors de la session plénière. Ces données vont pour certaines avoir rapidement des conséquences sur nos pratiques cliniques quotidiennes. Pour d'autres elles ont trait principalement aux thérapies ciblées et aux biomarqueurs qui arrivent (enfin) dans notre spécialité. A noter que la participation des équipes françaises était loin d'être négligeable. Les résultats concernant les sarcomes utérins sont rapportés dans le chapitre général sur les sarcomes.



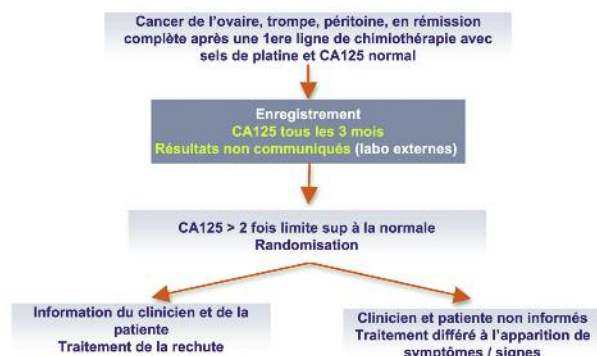
## Cancers de l'ovaire

### ■ Pratique quotidienne actuelle

Concernant les cancers de l'ovaire, beaucoup de travaux très intéressants ont été rapportés et tous ne peuvent être décrits ici. A noter que la CHIP (Chimiothérapie Intrapéritonéale Hyperthermique) a fait l'objet d'un poster discussion (revue de la littérature, Chua, A5524) et d'un poster (analyse rétrospective de 268 CHIP réalisées dans 2 centres français (Bereder A5542). Plusieurs protocoles prospectifs sont ouverts et d'autres en cours d'élaboration.

### Traiter la rechute dès l'élévation du CA125 ou lors de l'apparition des symptômes /signes ?

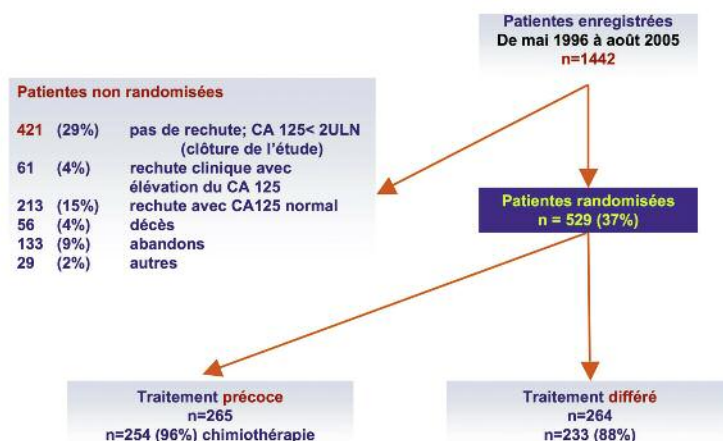
Phase III; MRC OV05/EORTC 55955; session plénière; A1; Rustin.



Le professeur Rustin en session plénière (une fois n'est pas coutume concernant l'Oncologie Gynécologique) a présenté les résultats définitifs d'une étude randomisée (difficile à mener) comparant chez des patientes en rémission complète à la fin du traitement initial pour cancer de l'ovaire, les résultats d'un traitement précoce de la rechute, dès l'élévation du CA125, à ceux d'un traitement différé, institué uniquement lors de l'apparition de symptômes ou de signes de récurrence. Cet essai devait répondre à une question primordiale pour le suivi de ces patientes qui rechutent dans environ 80% des cas, le traitement devenant alors palliatif. Il pose en fait la question de l'utilité du dosage du CA125 réalisé dans le cadre du dépistage d'une récurrence.

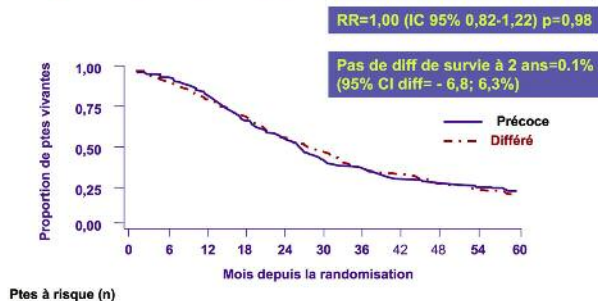
Parmi les 1442 patientes incluses (dosage à l'aveugle du CA125), 529 (37%) ont été randomisées (élévation isolée du CA125). Parmi elles, 80 % avaient une tumeur de stade III ou IV et 60% un adénocarcinome séreux. La médiane de suivi est de 56,9 mois pour l'ensemble des patientes randomisées. Si l'on compare « traitement précoce » versus « traitement différé » : 4 % vs 9 % n'ont pas reçu de traitement au moment de la rechute; 34 % vs 38 % ont reçu carbo-platine+paclitaxel; les délais médians entre randomisation et début de la seconde ligne de chimiothérapie sont de 0,8 mois vs 5,6 mois [RR=0,29 (IC 95% 0,24- 0,35)  $p<0.00001$ ] et entre randomisation et début de la troisième ligne de 12,5 mois versus 17,1 mois [RR=0,69 (IC 95% 0, 58- 0,83)  $p=0,0001$ ].

### Traiter la rechute dès l'élévation du CA125 ou lors de l'apparition des symptômes ? (Rustin)



### Traiter la rechute dès l'élévation du CA125 ou lors de l'apparition des symptômes ? (Rustin)

**Survie globale (critère principal) : pas de bénéfice avec le Tt précoce**



Ptes à risque (n)

Tt précoce	265	247	211	165	131	94	72	51	38	31	22
Tt différé	264	236	203	167	129	103	69	53	38	31	19

#### Les résultats :

La reprise plus précoce du traitement n'a pas amélioré la durée de survie globale à 2 ans des patientes ayant rechuté. Il n'y a pas de différence de survie globale à 2ans

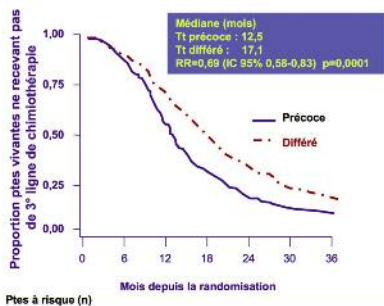
Dans le bras « traitement précoce », la seconde ligne de chimiothérapie a débuté 4,8 mois plus tôt (médiane) et la troisième ligne 4,6 mois plus tôt que dans le bras « traitement différé ».

La reprise plus précoce du traitement n'a pas augmenté la qualité de vie globale de ces malades.

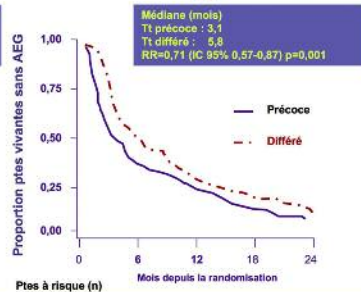
Le nombre de cycles administrés est supérieur dans le bras traitement précoce (30 vs 18) ce qui peut induire des toxicités plus importantes et/ou cumulatives gênant la réalisation des traitements ultérieurs.

## Traiter la rechute dès l'élévation du CA125 ou lors de l'apparition des symptômes ? (Rustin)

### Délais randomisation - 3<sup>ème</sup> ligne de chimio



### Délais randomisation - détérioration qualité de vie



Ptes à risque (n)	Précoce	Différé
0	265	254
6	224	232
12	138	173
18	70	117
24	38	76
30	22	42
36	17	35

- **Tt précoce** : ne retarde pas le début de la chimio de 3<sup>ème</sup> ligne; n'améliore pas la qualité de la vie
- **Dosage du CA125 en routine** (surveillance) : pas de bénéfice clinique
- **Dosage du CA125** : peut être discuté au cas par cas avec chaque patiente; sous-groupes ?

Il s'agit de la première étude procurant des données objectives sur ce sujet dans les cancers de l'ovaire. Une période de 4,8 mois sans chimiothérapie pour un résultat identique en survie globale, est appréciable quand on connaît le pronostic de ces tumeurs et les durées médianes de survie, surtout en cas de rechutes précoces.

Les résultats sont présentés sur l'ensemble de la population étudiée. Il sera intéressant de voir s'il existe ou non des différences (au besoin avec encore plus de recul) entre les patientes qui ont rechuté peu de temps après la fin du traitement initial (il s'agit alors de maladies peu sensibles à la chimiothérapie et il n'est pas étonnant que le début retardé de la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne ait peu d'impact) et les rechutes tardives. En effet dans ce dernier cas, le dépistage précoce d'une rechute encore localisée peut faire envisager une seconde chirurgie avant la reprise de la chimiothérapie pour une maladie encore chimiosensible, et ceci a peut-être un impact au niveau de la survie. Il sera aussi important de connaître les détails des protocoles de chimiothérapie réalisés.

Dans la pratique quotidienne, il sera nécessaire d'expliquer ces résultats à nos patientes (attendre la publication ?). Ils vont certainement modifier les standards de surveillance : dosages de routine ou uniquement surveillance clinique et dosage rapide du CA125 en cas de signe faisant craindre une rechute?, ce qui revient à un suivi personnalisé à adapter au cas par cas.

Enfin, quelles vont être les conséquences pour la recherche clinique : quand inclure les patientes dans les essais thérapeutiques de la rechute ?

Jusqu'à présent, en première ligne ou lors des rechutes tardives des cancers de l'ovaire, le protocole standard associe Carboplatine et Taxol®. Lors de la session orale, ont été présentés les résultats de deux essais le comparant à l'association Carboplatine-Caelyx®.

L'essai MITO 2 mené en première ligne rapporte des taux de réponse identiques entre les deux traitements, mais il s'agit de résultats très préliminaires (aucune donnée sur les survies). L'essai CALYPSO (essai de non infériorité) incluant des patientes en rechute tardive (supérieure à 6 mois) montre une activité similaire (taux de réponse et survie sans récurrence) avec les deux protocoles (11,3 mois vs 9,4 mois,  $p = 0,005$ ).

Les profils de toxicités sont similaires dans les deux études avec moins de neuropathies, d'hyper sensibilité et d'alopécies avec Carboplatine-Caelyx®. A noter plus de toxicités hématologiques dans l'essai MITO 2 mais le Caelyx® était administré tous les 21 jours (tous les 28 jours dans CALYPSO).

Au total, l'association Carboplatine-Caelyx® est en passe de devenir un second standard en cas de rechute tardive. Pour la première ligne il faut attendre les données sur les survies pour pouvoir conclure.

## Cancer de l'ovaire : 2 études de phase III : paclitaxel-carboplatine vs Caelyx®-carboplatine

### 1<sup>o</sup> ligne (MITO 2) (Pignata, LBA5508)

Carboplatine AUC 5 J1  
Caelyx 30 mg/m<sup>2</sup> J1  
Traitement tous les 21 jours, 6 Cycles

Standard : carbo + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3h

•TR: pas de différence entre les 2 traitements

•Données de survie (SSP: critère principal) : résultats trop préliminaires

•Très peu de toxicités non hématologiques grade 3 - 4

•Carbo-Caelyx (schéma J1 - J21) :

- plus : d'anémies (et de transfusions), de thrombopénies, de neutropénies et de toxicités cutanéomuqueuses

- moins de : neurotoxicités (15 vs 47 %), diarrhées, alopecie (14 vs 63 %)

### 2<sup>o</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne (rechutes > 6 mois) (CALYPSO)

(Pujade-Lauraine, LBA5509)

Carboplatine AUC 5 J1  
Caelyx 30 mg/m<sup>2</sup> J1  
Traitement tous les 28 jours, 6 Cycles ou jusqu'à progression de la maladie

Standard : carbo + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3h

•SSP identiques C-Caelyx 11,3 vs 9,4 mois

•Données de survie globale non matures

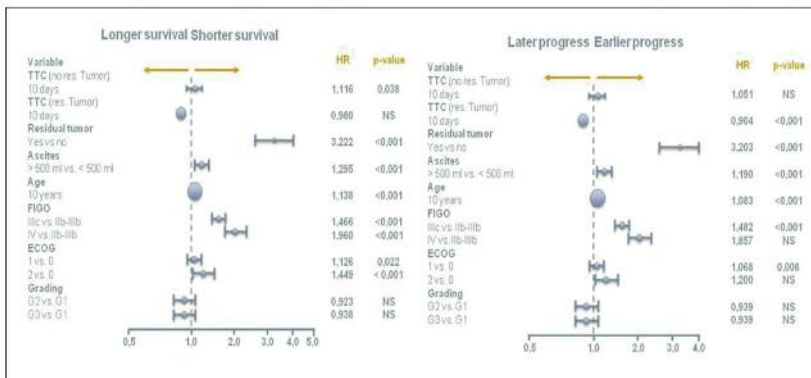
•Différences de toxicités : similaires à MITO 2, avec plus dans le bras avec paclitaxel d'arthralgies, de myalgies et de réactions d'hyper sensibilités

**C-Caelyx : option à considérer**



### Cancer de l'ovaire : impact du délai : chirurgie initiale-1<sup>re</sup> cure de chimio pour (Mahner A5514)

- Méta-analyse; données de 3 études prospectives; 3306 ptes
- Délais (médiane) : chirurgie - 1<sup>re</sup> cure de chimio = 19 jours (1 - 56)



- Impact de ce délai (10 j) uniquement si résidu post opératoire nul

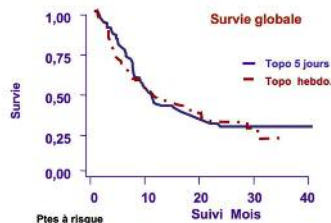
L'impact pronostique de l'absence de résidu tumoral à la fin de la chirurgie initiale, du stade FIGO et de l'état général des malades est retrouvé dans cette étude portant sur un très grand nombre de patientes. L'originalité de ces résultats est la mise en évidence de la valeur pronostique du délai (< ou > 10 jours) entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie en cas de R0 (et uniquement dans ces cas là)

#### En pratique :

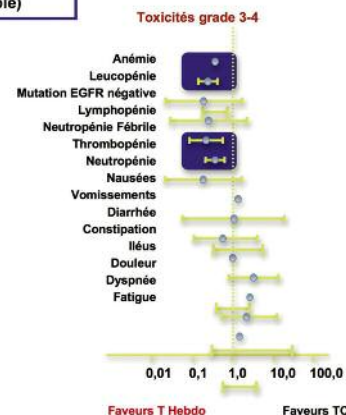
- la qualité de la réduction tumorale initiale reste le facteur pronostique le plus important;
- en l'absence de résidu tumoral, la chimiothérapie doit débuter le plus tôt possible. Ceci bien sûr peut poser des problèmes pratiques (temps d'attente des résultats histologiques indispensables pour débiter, logistique pour l'organisation de la chimiothérapie, « récupération » d'un état physiologique suffisant en post-opératoire pour débiter ...). Ce dernier point ne doit pas être un argument pour diminuer les efforts de réduction tumorale tout en restant dans les recommandations actuelles (pas de geste définitif impactant la qualité de vie ultérieure).

### Cancer de l'ovaire / rechute : Topotécan hebdo. vs schéma quotidien 5 jours. Ph II randomisée (Sehouli, A 5553)

- Topotécan 1,25 mg/m<sup>2</sup>/x5 j J1 = J 21
- Topotécan hebdo 4 mg/m<sup>2</sup>/Semaine (J1, J8, J15) J1 = J 28
- Objectif principal : bénéfice clinique (RO, RP, Stable)



Log-rank test p=0.831  
RR heb/ c 1,04 (IC 95% 0,74 – 1,45), p=0,831  
Test du chi<sup>2</sup> 0,26 p=0,611



Les deux schémas d'administration du topotécan utilisés actuellement lors des rechutes ont été comparés dans cette étude de phase II randomisée. Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité (survie globale), mais la toxicité (principalement hématologique) est moindre avec le schéma hebdomadaire. Ces données vont dans le sens de ce que nous avons observé en pratique quotidienne et incitent à poursuivre avec le schéma hebdomadaire.



## Cancers de l'ovaire

## Thérapies ciblées Biomarqueurs

### Place du Bevacizumab Cancers de l'ovaire

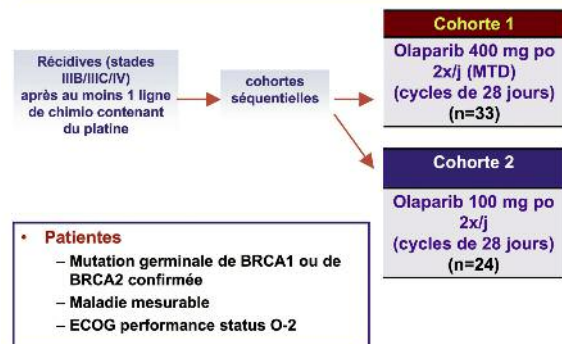
- **1<sup>o</sup> ligne** Ph II Rose A 5546 : 132 ptes
  - ▷ docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) + oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup>) + bevacizumab (15 mg/kg) J1 = J21, 6 Cy
  - ▷ + conso. bevacizumab 15 mg/kg monothérapie 12 mois
  - ▷ RC = 30% RP = 31,4% Stable 5,7%
  - ▷ Toxicité reliée au bevacizumab : 8,8% de neutropénies fébriles ; 2,7% embolie pulmonaire ; <1% d'événements digestifs
- **2<sup>o</sup> ph II : ajoutent à la chimio. IV et IP du bevacizumab IV (1<sup>o</sup> ligne)** [Konner, A 5539; McMeekin A 5540]
- **Adénocarcinomes (récidives)** : en association à la chimio :  
Ex : avec Caelyx®, toutes les 3 sem (Muggia 5548) ou hebdomadaire (Kikuchi 5547)
- **T Granulosa (récidives)** : 1 RC + 2 PR + 2 SD + 3 Prog. [Tao, A 5574]
- **Faisables**
- **Attention aux risques d'occlusions / perforations (surtout si associ à de l'IP)**

Plusieurs études de phase II rapportent les résultats (surtout de faisabilité) de l'ajout du bevacizumab à différents protocoles soit en première ligne, soit lors des rechutes.

La voie intrapéritonéale ayant donné des résultats très intéressants en 1<sup>re</sup> ligne (Armstrong), 2 équipes ont tenté d'associer le bevacizumab IV au protocole publié avec (Konner) ou sans le J8 de paclitaxel IP (McMeekin). La faisabilité a été démontrée mais une prudence particulière est recommandée concernant les complications digestives. A noter des résultats intéressants pour les tumeurs de la granulosa et la possibilité d'associer Caelyx® et bevacizumab.

Les inhibiteurs de PARP semblent particulièrement prometteurs chez les patientes ayant une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 et traitées pour cancer de l'ovaire. En phase I des taux de réponse intéressants (28 %) ont été rapportés lors des ASCO précédents. Dans l'étude de phase II présentée ici, deux posologies de l'Olaparib (AZD 2281) ont été évaluées en situation de rechute.

### Cancer de l'ovaire : Inh PARP (olaparib) chez les patientes BRCA mutées (Audeh CO, A5500)



### Cancer de l'ovaire : Inh PARP (olaparib) chez les patientes BRCA mutées (Audeh CO, A5500)

#### Efficacité

	Olaparib 400 mg 2x/j (n=33)	Olaparib 100 mg 2x/j (n=24)
Réponses (RECIST) n (%)	11 (33)	3 (13)
Réponses (RECIST et/ou critères CGIC, n (%))	20 (61)	4 (17)
Durées e réponses † Médiane (jours)	290	269
Extrêmes	126-513	109-288

#### Réponses selon la sensibilité au platine

Olaparib 400 mg bid	Total	Platinum sensible	Platinum résistant
Ptes évaluable	33	7	26
Réponses (RECIST)	11 (33%)	1 (14%)	10 (38%)

Olaparib 100 mg bid	Total	Platine sensible	Platine résistant
Ptes évaluable	24	8	16
Réponses (RECIST)	3 (13%)	2 (25%)	1 (6%)

#### Résumé : meilleure réponse RECIST

n (%)	Olaparib 400 mg bid (n=33)	Olaparib 100 mg bid (n=24)
Réponse complète *	2 (6)	0
Réponse partielle*	9 (27)	3 (13)
Maladie stable	11 (33)	7 (29)
Progression	9 (27)	12 (50)
Non évaluable	2 (6)	2 (8)

- Olaparib (AZD2281) : induit une mort cellulaire dans les cellules BRCA mutées homozygotes, empêchant la réparation de l'ADN
- Médiane SSP : 5,8 mois (2,4-12 mois)
- Profil de toxicité :
  - Peu de grade III/IV
  - Essentiellement nausées et fatigue

- Confirmation de l'efficacité des inh de PARP chez les patientes BRCA mutées et ayant un cancer de l'ovaire et ce particulièrement en rechute platine résistante/réfractaire
- 400 mg > 100 mg

L'efficacité de l'Olaparib a été confirmée dans cette étude de phase II, mais uniquement à la dose de 400 mg deux fois par jour (TR : 33 %). Fait notable, ces TR sont supérieurs lorsque la maladie est chimiorésistante. Il n'y a pas de différence d'efficacité selon que la mutation porte sur BRCA1 ou BRCA2. Il n'y a pas non plus de différence pour la toxicité qui est globalement acceptable. Il faut souligner qu'il s'agit de faibles effectifs. Les études de phase III débutent dans le cancer de l'ovaire.

Les informations rapportées par ces deux équipes sont importantes car elles ouvrent de nouvelles voies de recherche pour :

- 1) mieux cibler la population qui pourrait bénéficier des inhibiteurs de PARP et
- 2) choisir la meilleure chimiothérapie à proposer selon l'expression de BRCA. Cependant, il faut souligner que dans ces études les effectifs sont faibles et d'autres études (en cours) doivent confirmer leurs résultats.

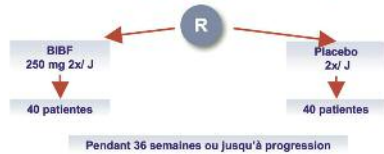
### Biomarqueurs et cancers de l'ovaire : BRCA1 (Hennessy A 5528) (Carser A 5527)

- Mutation somatique de BRCA1/2 : # 20% (séquençage)
- 25% de ces mutations sont de novo

- Expression de BRCA1 : valeur prédictive sur la survie globale dans les cancers de l'ovaire sporadiques après chimio
- 292 ptes 64 négatives en IHC
- Analyse multivariée: absence de mutation = **indépendante** du grade, du stade, de la maladie résiduelle et de la présence ou non de taxane dans la chimiothérapie.
- En l'absence de mutation: pas de bénéfice de l'ajout du taxane au platine

### Cancer de l'ovaire : BIBF1120, maintenance après traitement de la rechute : ph II randomisée vs placebo (Ledermann CO, A 5501)

**BIBF1120 = Inhibiteur TKI antiangiogénique multicible (VEGFR, PDGFR, FGFR)**



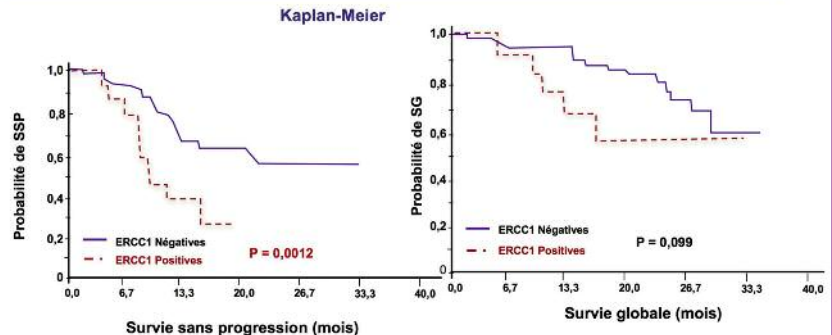
- Taux de PFS à 36 sem. (critère principal) : BIBF : **14,3%** [3,7-24,9] versus Placebo 5,0 % [0-11,8] RR: 0,68 (0,44-1,07)
- Temps jusqu'à progression (RECIST) (médiane) : **4,8 mois** (BIBF) et 2,8 mois (Placebo)
- Profil de tolérance :
  - pas de décès toxique.
  - 7% de grade 3/4 (essentiellement digestive et hépatique avec élévation des enzymes)
  - peu d'HTA et aucune perforation digestive

Le BIBF1120, inhibiteur de Thyrosine Kinase, antiangiogénique multicible (VEGFR, PDGFR, FGFR) a été testé en monothérapie contre placebo dans cette étude de phase II randomisée testé en maintenance chez des patientes ayant répondu au traitement de leur rechute. Le but est ici de retarder l'apparition d'une nouvelle récurrence. Il faut rappeler que jusqu'à présent, aucune modalité thérapeutique n'a apporté de bénéfice lors de son administration en situation de traitement de maintenance.

Les résultats rapportés ici montrent une activité potentielle étant donné les différences observées sur les taux de survie à 36 semaines. Il faut souligner les taux particulièrement faibles observés dans le bras placebo. L'efficacité et le profil de tolérance acceptable du BIBF1120 en font un candidat intéressant à tester en phase III.

### Cancers de l'ovaire résistants : ERCC1 : facteur prédictif ? (Steffensen A 5530)

Les résultats de cette étude rétrospective suggèrent que l'expression de la protéine ERCC1 est associée à une résistance clinique à une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel. A noter que la différence significative de survie sans récurrence n'est pas retrouvée au niveau de la survie globale. Par ailleurs, l'expression de la protéine ERCC1 concerne peu de tumeurs. Ces résultats semblent très intéressants pour le choix des modalités thérapeutiques à proposer à chaque malade, mais nécessitent confirmation.

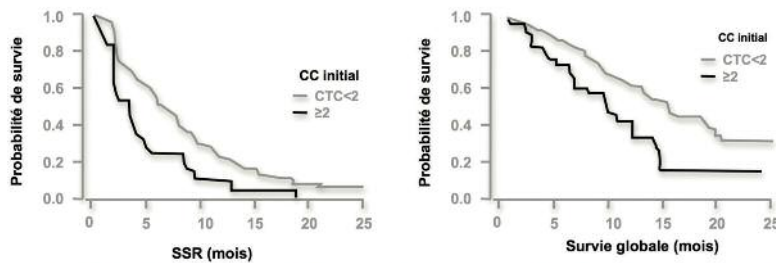


- 101 tumeurs initiales; immunohistochimie; expression de la protéine ERCC1
- Toutes les ptes ont reçu carboplatine + paclitaxel
- expression de la protéine ERCC1: 13,9 % des tumeurs
- Chimiorésistance : ERCC1+ : 71% vs ERCC1- 27 % (p=0,0013)
- Données à confirmer qui pourraient permettre de mieux cibler les patientes pour une chimiothérapie à base de platine



## Cellules circulantes et cancer de l'ovaire : facteur Pc de la rechute ? (Poveda, A 5551)

A partir de l'étude de phase III OVA-301 (Caelix® vs Caelix®+ trabectedin)

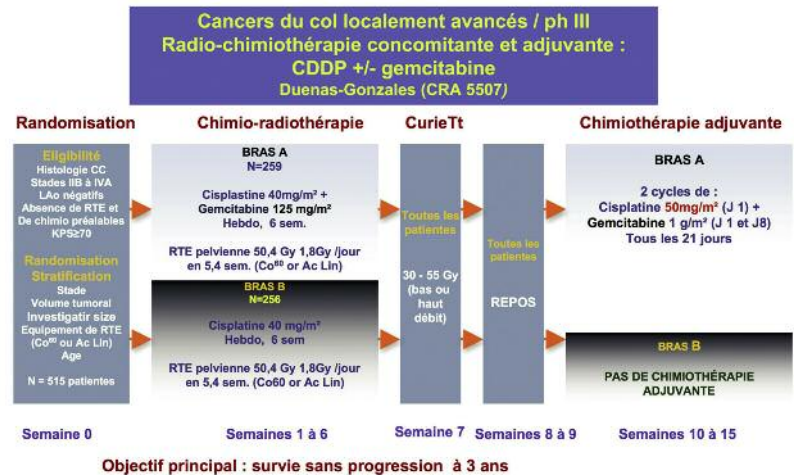


- Taux de détection plus faible que dans les autres localisations tumorales
- La présence d'un nombre important de cellules circulantes est un facteur de mauvais pronostic

Il existe peu de données sur l'importance et l'impact pronostique des cellules circulantes chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire. L'étude rapportée ici nous donne ces informations et porte sur un nombre conséquent de malades (216) pour cette pathologie.

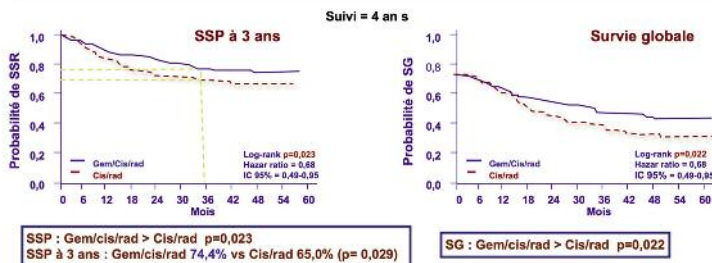
## Cancers du col utérin

Le traitement standard des formes localement évoluées des cancers du col utérin associe radiothérapie externe puis curiethérapie toutes associées à une chimiothérapie concomitante, le plus souvent par du cisplatine hebdomadaire. La gemcitabine a une action radiosensibilisante. Le protocole de phase III présenté ici compare ce bras standard, à une radio-chimiothérapie hebdomadaire par cisplatine-gemcitabine, suivie de deux cures de chimiothérapie adjuvante par cisplatine-gemcitabine. En 2 ans, 515 patientes ont été incluses (stades IIB (61,4%) -IVA), dans 10 centres répartis dans 8 pays.



## Cancer du col localement avancé: ph III

### Radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante : CDDP +/- gemcitabine (Duenas-Gonzales, CRA A5507)



	Bras A (N=259) avec Gemci		Bras B (N=256) Sans Gemci		p
	n	(%)	n	(%)	
Récidives locales et métastases secondaires	29	(11,2)	42	(16,4)	0,097
Odds ratio (IC 95%)	0,64 (0,39 - 1,07)				
Métastases, n (%)	21	(8,1)	42	(16,4)	0,005
Odds ratio (IC 95%)	0,45 (0,26 - 0,78)				

La durée de la radiothérapie externe a été légèrement supérieure dans le bras testé (43 jours versus 41 jours). Environ 75 % des patientes ont reçu les 2 cycles de chimiothérapie adjuvante. On note une amélioration significative avec le bras testé (contenant la gemcitabine) aussi bien au niveau de la survie sans progression à 3 ans, des délais avant progression que de la survie globale. Il n'y a pas d'impact significatif sur le nombre de récidives locales, mais une réduction significative du nombre de métastases secondaires. Il est difficile de savoir quelles sont les parts respectives de la gemcitabine et du traitement adjuvant dans ces bénéfices observés.

Cette augmentation de l'efficacité s'est faite aux dépens des toxicités aiguës, majorées dans le bras testé, en particulier au niveau digestif et hématologique. Deux décès toxiques sont rapportés dans le bras testé (versus aucun dans le bras standard). Un suivi à plus long terme est nécessaire pour déterminer les fréquences des toxicités chroniques dans chaque bras.

Plusieurs essais ont montré un bénéfice dans cette situation avec les bithérapies associées à la radiothérapie. Il est possible que dans les années à venir (proches) le standard en concomitant ne soit plus le cisplatine en monothérapie. Les résultats présentés ici semblent très intéressants et devront être comparés, s'ils se confirment avec un plus long recul, aux autres protocoles (cisplatine + paclitaxel ?).

### Cancer du col localement avancé: ph III Radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante : CDDP +/- gemcitabine (Duenas-Gonzales, CRA 5507)

Toxicités attribuées à la chimio. Grade 3/4	Bras A (N=260) (avec Gemci)		Bras B (N=255)		P
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	
Neutropénies	45,0	6,2	5,1	0,8	<0,001
Anémies	7,7	1,5	1,6	0,4	<0,001
Thrombopénies	5,4	0,8	1,2	0,0	0,004
Diarrhées	17,7	0,0	4,7	0,0	<0,001
Vomissements	7,7	0,0	2,4	0,4	0,016
Douleurs/crampes abdominales	2,7	0,0	0,4	0,0	0,068
Rectites	2,7	0,8	0,4	0,0	0,020

### Ganglions sentinelles et cancers gynécologiques (Lecuru CRA 5567, Levenback A5505)

	Col de l'utérus* Stade 1A1-1B1 128 év. ptes	Vulve 2 – 6 cm 403 év. ptes
Sensibilité	91,3%	89,9%
VPN	98,1%	95,6%
Faux négatifs		
<4 cm		6,9%
≥4 cm		14%
Bleu		11,1%
Tech. combinée (Bleu + lymphoscintigraphie)		9,9%

#### La détection du ganglion sentinelle:

- technique combinée est fiable pouvant éviter des curages dans les stades localisés (col) ou T vulvaire < 4 cm et réduire ainsi la morbidité
- technique à confirmer par d'autres études
- nécessite une courbe d'apprentissage
- attention aux trajets ganglionnaires inhabituels (col)

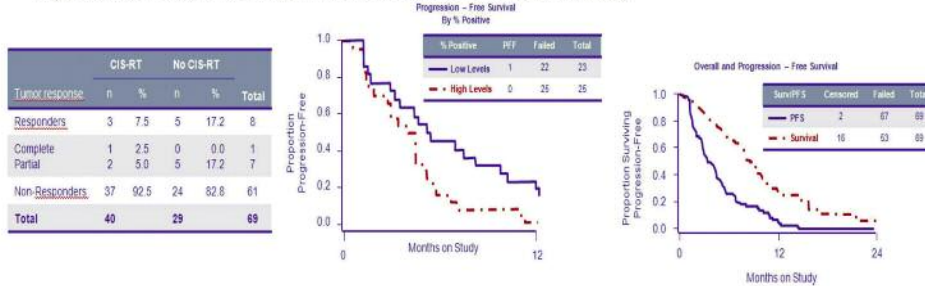
La technique du ganglion sentinelle a été évaluée dans deux grandes études. **Dans l'étude concernant les cancers du col utérin de stade précoce** (étude multicentrique française SENTICOL), une lymphadénectomie pour contrôle a été réalisée dans tous les cas. La morbidité du ganglion sentinelle ne peut donc pas être évaluée. Avec cette technique, des territoires ganglionnaires inattendus ont été explorés (iliaques externes, iliaques communs, para-aortiques, paramètre...) et un certain nombre de micrométastases ou de cellules tumorales isolées (de significations non encore élucidées) ont également été détectées. Les résultats présentés ont conduit à l'élaboration d'un nouveau protocole randomisé (SENTICOL 2) qui compare ganglion sentinelle puis lymphadénectomie pelvienne au prélèvement isolé du ganglion sentinelle.

Seront évalués : les impacts sur les modalités et les morbidités des traitements, les survies, et les impacts médico-économiques.

**Dans la seconde étude, concernant les cancers de la vulve** (étude du GOG), l'accent a bien été mis sur les recommandations de ne proposer cette évaluation ganglionnaire qu'en cas de tumeur de moins de 4 cm, avec la méthode combinée et effectuée par un chirurgien maîtrisant cette technique. Pour cette population de malades, souvent âgée, cette technique est particulièrement importante étant donné les morbidités observées des curages ganglionnaires régionaux.

### Rechutes cancers du col. Cisplatine + Cetuximab. Phase II du GOG (Farley 5521)

- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup>, puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdo.
- Cisplatine 30 mg/m<sup>2</sup>, J1, J8, J1 = J 21
- 69 ptes, 86% traitées par RT initialement (+/- chimio concomitante)
- Hyperexpression EGFR en IHC >80% des cellules (40 ptes)



- Tox. grades 3/4 : anémie 1, allergie 1, fatigue 6, dermato 8, métab 14, gastro-intestinales 6

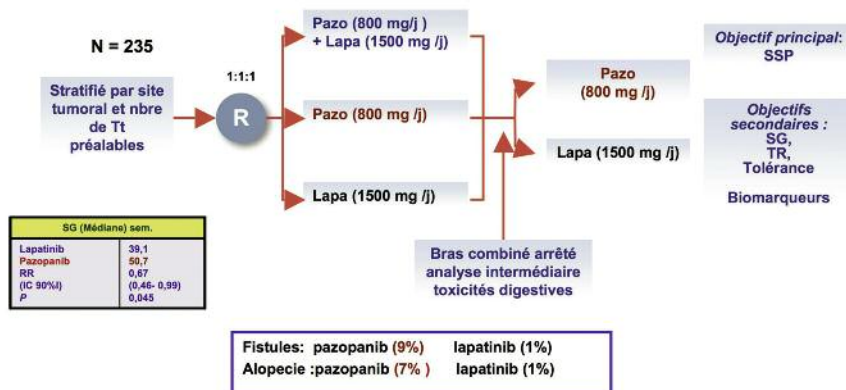
**Pas de corrélation : fact Pc, SG, SSP, et expression des EGFR (80 ptes) (Mowwa A 5519)**

Il existe une hyperexpression de l'EGFR dans la majorité des cancers du col utérin. Les rechutes sont de pronostic particulièrement péjoratif. L'étude dont les résultats sont rapportés ici montre une efficacité limitée de l'association cisplatine-cetuximab dans les cancers du col utérin en situation de rechute, et ce particulièrement en cas de faible expression d'EGFR. Afin de mieux sélectionner les patientes pouvant éventuellement bénéficier de ce protocole, faut-il faire une sélection des patientes en fonction des status de K-ras et/ou EGFR ?

### Cancer du col / rechute : Pazopanib vs Lapatinib vs association Pazopanib-Lapatinib (Monk A 5520)

**Pazopanib = Inhibiteur TKI antiangiogénique multicible (VEGFR, PDGFR, C-Kit)**

**Lapatinib : Inhibiteur TKI anti-EGFR1 et 2**



Les thérapies ciblées font leur apparition dans les cancers du col utérin. Dans cette étude initialement à 3 bras (210 malades incluses), l'association pazopanib (800 mg/j) + lapatinib (1500 mg/j) a dû être arrêtée du fait de la toxicité. Les profils de tolérance des deux monothérapies semblent acceptables. Il s'agit d'une étude de phase II randomisée. Une comparaison d'efficacité a été faite entre pazopanib et lapatinib. Il existe une différence significative ( $p=0,045$ ) de survie globale en faveur du pazopanib. D'autres protocoles doivent être développés pour mieux préciser cette efficacité et définir la place éventuelle de cette molécule dans le schéma thérapeutique des récidives des cancers du col utérin.





## Cancers de l'endomètre

En phase métastatique, les taux de réponse des hormonothérapies en cas de tumeurs endométriales RH+ (souvent bien différenciées) sont identiques à ceux des chimiothérapies avec de bien moindres toxicités.

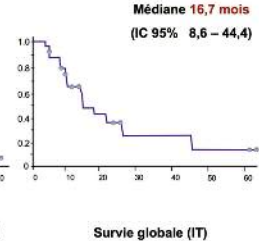
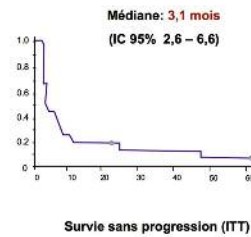
Les avantages du Fluvestrant sont d'être un anti-œstrogènes pur, sans action agoniste connue sur l'endomètre et d'être administré tous les 28 jours. La médiane de survie globale rapportée est de 16,7 mois et la tolérance est globalement bonne. La confirmation de ces données par d'autres essais est nécessaire (35 patientes). La disposition d'hormonothérapies différentes par leurs mécanismes d'action est nécessaire afin de poursuivre le plus longtemps possible, en les alternant, cette modalité thérapeutique peu agressive chez des malades souvent fragiles et qui par ailleurs ont une courte espérance de vie.

### Nouvelles approches thérapeutiques et cancer de l'endomètre : Fluvestrant (Emons, A5532)

**Fluvestrant (anti-œstrogènes) : 250 Mg IM tous les 28 jours**  
35 ptes; ph II; RE + et/ou RP+; Tt préalables: hétérogènes

Observations censurées

Population (ITT)		
	n	%
RP	4	15,4
RC	0	0
Stable	8	30,8
Progr	14	53,8



→ = autre possibilité d'hormonothérapie ?

### Cancer de l'endomètre et bevacizumab (ph II) (Aghajanian A5531)

- Bevacizumab 15 mg/kg /21 jours, monothérapie
- Critère principal : PFS à 6 mois
- N= 56 (53 évaluable), âge médian : 62 (44 - 84)
- Malades prétraitées (radiothérapie 56%), chimiothérapie (1 (33 ptes) ou 2 lignes (20 ptes))
- Taux de réponse: 15,1% (1 RC et 7 RP)
- PFS à 6 mois: 40,4 % Médiane: 4,2 mois
- Survie globale: 10,5 mois (médiane)
- 4 toxicités gr 3/4: hépatique, hémorragie, métabolique

Pour la première fois, le bevacizumab a été testé chez des malades ayant un cancer de l'endomètre évolué ou en rechute. Les résultats d'efficacité sont encourageants avec un profil de toxicité acceptable. Cependant, la prudence doit être de mise dans ce groupe de patientes fragiles, âgées pour la plupart, souvent diabétiques et/ou ayant des pathologies cardiovasculaires.

### Cancer de l'endomètre PTEN et MSI (Mackay, A5534)

Cette étude concerne un nombre notable de tumeurs provenant de patientes incluses dans deux protocoles du NCIC. Il s'agit de données intéressantes montrant les différences d'expression de PTEN et MSI qui existent entre stades précoces et stades évolués et leur valeur pronostique.

- 188 échantillons (97 st I-II);  
ptes incluses dans des essais du NCIC :

- MSI (n=166)

MSI + : plus fréquent dans les petits stades et associés dans ces stades à un moins bon pronostic

- PTEN (n=129)

PTEN – : tendance à un meilleur pronostic pour stades évolués

- Pas de corrélation entre PTEN et MSI

Conflits d'intérêts : aucun

# Soins de support

MARIO DI PALMA<sup>(1)</sup>, SARAH DAUCHY<sup>(2)</sup>

1 : Département Ambulatoire,

2 : Département de soins de support,

Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Cette année encore la dénomination des sessions « Soins de Support » était, en VO, « Patients and Survivor Care », pour bien montrer la nécessaire continuité entre d'une part la gestion immédiate des symptômes liés à la maladie et des effets secondaires des traitements et d'autre part la prise en compte de leurs séquelles éventuelles.

En fait, cette année, c'est dans les sessions « organes » qu'on a pu trouver les présentations « Soins de Support » les plus intéressantes. Ceci est logique et montre bien que cette thématique de soins de support est au cœur de la prise en charge des patients traités pour un cancer et cette tendance devrait continuer et s'accroître dans les prochaines années.

## Traitement des ascites réfractaires

- ❖ [3033] Peritoneal carcinomatosis immunotherapy with the trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody catumaxomab in patients with colon, gastric, or pancreatic cancer: Long-term results after a 2-year follow-up. *M. Ströhlein*
- ❖ [3029] Decrease of VEGF within malignant ascites during catumaxomab treatment: Results from a pivotal phase II/III study. *M. Jäger*
- ❖ Catumaxomab: Ac trivalents (mol adhésion des cellules épithéliales, anti-Ep-CAM; CD3, lymphocytes T; récepteurs Fc  $\gamma$  I-III monocytes macrophages)
- ❖ Effet cliniques (Parsons ASCO 2008)
- ❖ Confirmation quelle que soit la nature de la tumeur
- ❖ Maintien efficacité, tendance meilleure survie
- ❖ Protocole adjuvant en cours

Voici quelques unes des présentations qui ont semblé les plus intéressantes cette année.

Concernant le **traitement des ascites réfractaires**, quelle que soit l'origine de l'ascite, l'intérêt de l'anticorps monoclonal catumaxomab a été confirmé dans 2 nouvelles études qui complètent un travail présenté l'année dernière. L'administration se fait par voie intrapéritonéale, l'anticorps est capable de reconnaître des molécules spécifiques d'adhésion (EpCAM) présentes à la surface des cellules tumorales. On attend bien sûr avec impatience la mise en route et les résultats des essais adjuvants. Le catumaxomab pourrait permettre d'améliorer de façon tout à fait significative le contrôle local de la maladie, en prévenant la survenue de carcinose péritonéale.

## Prise en charge des mucites

- ❖ [6008] A randomized double-blind phase III study of efficacy of *lactobacillus* CD2 lozenges in preventing radiation- and chemotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients: Interim analysis *A. Sharma*
- ❖ effet anti-inflammatoire du Lactobacille, utilisation pour les aphtes liés à la maladie de Behçet
- ❖ RT 70 Gy, 7 semaines + cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> hebdo x 7 ; 200 patients
- ❖ Compliance modeste (60%)
- ❖ Mucites Grade III-IV: 52 % versus 78 %.
- ❖ Pas de mucite: 28 % versus 7 %

En ce qui concerne les **mucites**, on retiendra d'une part une étude indienne utilisant des comprimés de Lactobacilles dans la prévention des mucites induites par une radio-chimiothérapie chez des patients souffrant d'un cancer ORL. Ce traitement, qui est facile à administrer, est bien toléré et permettrait de réduire de façon très significative l'incidence des mucites de grade élevé avec même pour un tiers des patients pas de mucite du tout.

Toujours dans la session ORL, une étude a montré qu'une radiothérapie par IMRT permet de réduire de façon remarquable l'incidence des xérostomies en épargnant les glandes salivaires hors champ direct d'irradiation.

On a encore beaucoup parlé de l'érythropoïétine cette année, tout d'abord avec Julia Bohlius qui est venue présenter en personne les résultats de sa méta-analyse à partir des données directes des patients, soit plus près de 14 000 patients traités par EPO (Lancet mai 2009).

**En ce qui concerne EPO et radiothérapie**, on été présentés les résultats définitifs de l'étude danoise Dahanca qui reposait sur un rationnel bien connu (une tumeur bien oxygénée est plus radiosensible). Le but était donc de maintenir chez des patients traités à visée curative pour un cancer ORL, un taux d'hémoglobine élevé. L'utilisation d'EPO a eu un effet délétère à la fois en terme de contrôle local que de survie globale (voir dans ce n°, l'article de J. Guigay).

**En ce qui concerne les traitements anti-émétiques**, on retiendra essentiellement une large étude démontrant l'intérêt de l'Aprépitant associé aux Sétrons et aux Corticoïdes dans la prévention des nausées et vomissements chez des patients recevant une chimiothérapie réputée « modérément » émétisante avec à la fois un effet de la phase aiguë et sur retardée.

**Dans le domaine de l'Oncogériatrie**, Pascal Chaïbi (hôpital Charles Foix) a présenté un travail mené en collaboration avec l'équipe de la Pitié Salpêtrière. L'idée était de tester en quoi une évaluation gériatrique spécialisée pouvait influencer l'indication d'un traitement médical anticancéreux chez des patients de plus de 75 ans souffrant d'une tumeur solide. Dans près de 50 % des cas, cette évaluation a modifié la décision thérapeutique et il est important de noter que dans près de 60 % des cas, la dose de chimiothérapie finalement proposée était plus élevée que celle prévue au départ.

Une autre équipe française (Jean -Philippe Durand, Hôpital Cochin) présentait un travail tout à fait intéressant sur l'effet préventif de la venlafaxine sur la neurotoxicité de l'oxaliplatine. Cette étude est particulièrement la bienvenue après

## Prise en charge des mucites

- ❖ **[6019] Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head and neck cancer patients submitted to concurrent chemoradiation: A prospective randomized study.** G. Castro

- ❖ BMT: Blood, 2007
- ❖ 73 pts, RT 60-70Gy + CDDP 100mg/m<sup>2</sup>
- ❖ Mucites grade 3-4: limite de significativité
- ❖ Mais moins d'interruption de traitement

## Prévention des séquelles ORL

- ❖ **[LBA6006] First results of a phase III multi-centre randomised controlled trial of intensity modulated (IMRT) vs conventional radiotherapy (RT) in head and neck cancer** (PARSPORT: ISRCTN48243537; CRUK/03/005) C. Nutting,

- ❖ 94 patients (47 RT; 47 IMRT)
- ❖ Pas d'effet sur la toxicité aiguë
- ❖ Pas de différence en contrôle tumoral
- ❖ Xérostomie à 18 mois: 81 vs 20%

## EPO et radiothérapie: another brick in the wall

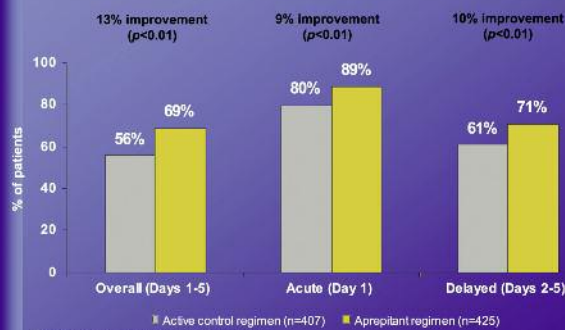
- ❖ **[6007] Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial.** J. Overgaard, Danish Head and Neck Cancer Group
- ❖ Rationnel : taux d'hémoglobine élevé : oxygénation de la tumeur ; meilleure radiosensibilité
- ❖ Etude concernant des patients traités à visée curative,
- ❖ Hb < 14 g/100 ml à l'inclusion/ arrêt si > 15g
- ❖ 522 patients inclus, arrêt prématuré après analyse intermédiaire. Médiane de suivi 55 mois.
- ❖ 97 % des patients ont reçu le traitement prévu
- ❖ Evénements thrombo-emboliques : 7 pts EPO vs 3 pts ns

## Anti-émétiques

- ❖ **[9626] Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: A randomized, double-blind study.** J. A. Boice,



## Complete Response in Cycle 1



les résultats des perfusions de calcium, magnésium, montrant certes une amélioration de la symptomatologie neurologique mais possiblement un effet délétère sur l'efficacité de l'oxaliplatine.

48 patients ont été randomisés pour recevoir soit de la venlafaxine (10 jours par cycle, encadrant la perfusion d'oxaliplatine) soit un placebo. La venlafaxine a permis non seulement une diminution des symptômes aigus mais surtout une diminution tout à fait significative de la neuropathie séquelle.

Soins de support ne veut pas dire soins anodins : cela a été montré à nouveau avec 2 études qui confirment que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 2D6 (c'est le cas en particulier de certains antidépresseurs) avec du tamoxifène réduit l'efficacité de ce dernier en diminuant sa transformation en métabolite actif. En particulier, dans une étude américaine, 2 ans après le début du traitement par tamoxifène le taux de récurrence est presque doublé.

Enfin, en ce qui concerne la prise en charge des patients souffrant de métastases osseuses, 2009 aura été plutôt un ASCO « de transition ». Le zolédronate confirme son intérêt dans la prévention des événements osseux quel que soit le type de tumeur, et son utilisation au-delà de 2 ans semble possible. On attend avec beaucoup d'intérêt les résultats de l'utilisation de l'acide zolédronique en adjuvant, c'est-à-dire la confirmation de l'étude présentée en session plénière l'année dernière par Gnant.

Plusieurs présentations ont concerné le dénozumab (un anticorps monoclonal anti-Rank-ligant) qui est un inhibiteur puissant de l'activité ostéoclastique. Les travaux présentés cette année ont montrés l'intérêt du dénozumab (en injection sous-cutanée tous les 6 mois) en prévention de l'ostéoporose chez des patients souffrant d'un cancer du sein ou de la prostate et recevant un traitement hormonal. Il faut noter, même si on parle ici de soins de support, l'effet du dénozumab chez des patients souffrant de tumeur osseuse à cellules géantes. Sont attendus les résultats du denosumab en prévention des complications osseuses pour les patients souffrant de métastases osseuses avérées, mais aussi en prévention de la survenue même de ces métastases.

Conflits d'intérêts : aucun

## Oncogériatrie

### ❖ [9505] Influence of geriatric consultation with Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) on therapeutic decision in elderly cancer patients. P. Chaibi

- ❖ Consultation onco, puis évaluation gériatrique
- ❖ 161 pts, (104 femmes), de plus de 75 ans (âge moyen 82.4 ans, plus de 85 ans 33 %), tumeur solide, métastatiques 53 %
- ❖ comorbidité associée 97 %, sérieuse 46 %
- ❖ l'état nutritionnel correct 35 %
- ❖ modification proposition thérapeutique : 49 % des patients, (57% dose proposée plus importante)

## Neuropathie et LOHP

### ❖ [9533] Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of acute neurotoxicity of oxaliplatin: Results of EFOF, a randomized, double-blinded, placebo-controlled prospective study. J. P. Durand

- ❖ 48 pts, venlafaxine 10 jours par cycle vs placebo

## Les liaisons dangereuses

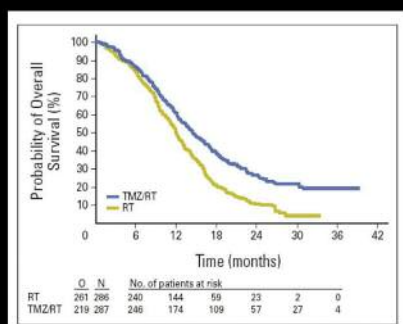
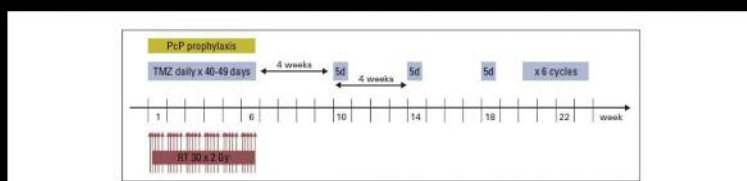
- ❖ Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. R. E. Aubert,
- ❖ Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early-stage breast cancer: A pharmacoepidemiologic study. V. Dezentje,
- ❖ Endoxifène métabolite actif du TAM
- ❖ Fluoxetine, paroxetine, sertraline, (citalopram), amiodarone
- ❖ À 2 ans après début TAM: récurrences 13.9 vs 7.5

# Tumeurs cérébrales

JULIEN DOMONT

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

## Protocole STUPP : standard en 1<sup>ère</sup> ligne



	RT n = 286	RT / TMZ n=287	P-value
Survie médiane	12.1 m	14.6 m	p < 0,0001
PFS à 2 ans	11.2 %	27.2 %	p < 0,0001

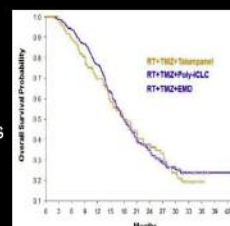
Stupp et al NEJM 005

Un des progrès récents les plus enthousiasmants dans le traitement des glioblastomes a été l'amélioration significative de la survie grâce à l'apport du temozolamide dispensé de façon concomitante à la radiothérapie. Cependant, le pronostic reste sombre, la récurrence survenant de manière inéluctable.

Quatre études de phase II ont été rapportées associant au traitement standard (protocole de radio-chimiothérapie « STUPP ») un nouvel agent (bevacizumab, cilengitide, talempanel et poly ICLC). Les médianes de survie sont nettement supérieures à la série historique validant l'intérêt du protocole STUPP (14,6 mois contre 17,2 à 25 mois). Cependant, ces résultats doivent être pondérés compte-tenu des biais de sélection, tels que la proportion de biopsie/exérèse complète) et l'hétérogénéité de la prise en charge à la rechute (taux de ré-irradiation et de re-intervention, accès au bevacizumab). Seuls les 2 études de phase III (CENTRIC avec l'anti-intégrine Cilengitide et AVAGLIO pour le bevacizumab) permettront de conclure.

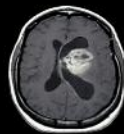
## GBM naïf

- **4 phases II prometteuses** (OS médian >> 14,6 mois) :
  - RTE + Temozolamide + nouvel agent
    - Bevacizumab (OS=25M)
    - Talampel (OS=20,3M)
    - Poly ICLC (OS=17,2M)
    - Cilengitide (OS=18,9M)
- **Mais nombreux biais possibles:**
  - Qualité de l'exérèse
  - Traitements à la rechute hétérogènes
    - Nouvelle exérèse
    - Re-irradiation
    - Anti-angiogéniques, autres CT
- **Protocole STUPP = standard**
- **Phase III (CENTRIC, AVAGLIO) en cours**



Keles et al J NeuroS 04; Mc Girt et al J NeuroS 09; Combs et al JCO 05; Bandes et al JCO 09

## Glioblastome en rechute: Place des anti-angiogéniques ++



### Cytotoxiques classiques

Response rate	0-15%
PFS6	9-15%
OS	3-6 months

	n	RR	PFS6	OS (mos)
Bev + CPT Vredenburgh	35	57%	46%	9.7
Bev → Bev/CPT Kreisl	85	35%	29%	7.2
Bev + CPT Friedman	167	28-38%	43-53%	9.2-8.7
Cedarinib Batchelor	16	56%	30%	7.1

Thérapies ciblées	N	RR	PFS6	SG méd
Gefitinib	16-53	0-13%	9-13%	6-10M
CCI-779	-	7%	10%	-
Erlotinib	30-48	8-26%	17-26%	6M
Erlotinib + Sirolimus	-	19%	25%	-
Erlotinib	30-48	8-26%	17-26%	6M

Wong JCO 99; Ballman NO 07; Carson JCO 07; Lamborn NO 08; Vredenburgh JCO 07; Galanis JCO 05; Doherty Neuro 06

En situation d'échappement thérapeutique, les 2<sup>èmes</sup> lignes de cytotoxiques sont décevantes avec 10% de réponse objective et une survie sans progression à 6 mois de seulement 15%. Néanmoins, l'association de rattrapage bevacizumab-irinotécan semble prometteuse avec environ 40-50% de réponse objective et une survie sans progression à 6 mois de 50%.

Trois études de phase II combinant des thérapies ciblées ont été communiquées cette année (erlotinib + temsirolimus, erlotinib + sorafenib et sorafenib + temsirolimus) n'obtenant aucun bénéfice en terme de réponse objective ou de survie sans progression à 6 mois par rapport aux cytotoxiques conventionnels. L'association bevacizumab-irinotécan reste malheureusement la seule thérapeutique de rattrapage solide actuellement.

## GBM en rechute

- **3 phases II décevantes** associant des thérapies ciblées :
  - Erlotinib + Temsirolimus (PFS6 12,5%)
  - Sorafenib + Temsirolimus (PFS médiane 7 semaines)
  - Sorafenib + Erlotinib (PFS6 16%)
- **Hypothèses:**
  - Pharmacocinétique (Réduction de doses liée aux effets indésirables)
  - Activation de voies de contournement
- Nécessité de comprendre la biologie des GBM ++
- **Bevacizumab + CPT11 reste le standard (PFS6 40-50%)**

## Bevacizumab et métastases cérébrales

1997: 1 hémorragie cérébrale de G5 (CHC) sous bevacizumab en phase I  
=> critère d'exclusion systématique

Taux hémorragies cérébrales (%)		Beva +	Beva -
Bevacizumab: 51 patients CRC: n=16 NSCLC: n=18 Breast: n=22 Other: n=15 ATHENA140/216 CNS metastases of breast cancer 1st line: Bev + taxane-based chemotherapy PASSPORT (NSCLC) First or second line bevacizumab plus chemotherapy or erlotinib N=106/113 CNS metastases	A	3,29	1,04
	B	0,93	-
	C	0,80	-

### Résultats à prendre avec précaution

- Métastases cérébrales asymptomatiques (dataset A/B) ou irradiées (dataset C)
- 1 Décès par hémorragie cérébrale (K rénal sans bevacizumab !!)
- Peu de primitifs connus pour être hémorragiques (rein, mélanome, thyroïde ...)

=> **A inclure dans des essais +++**

Rohr et al Abst 2007

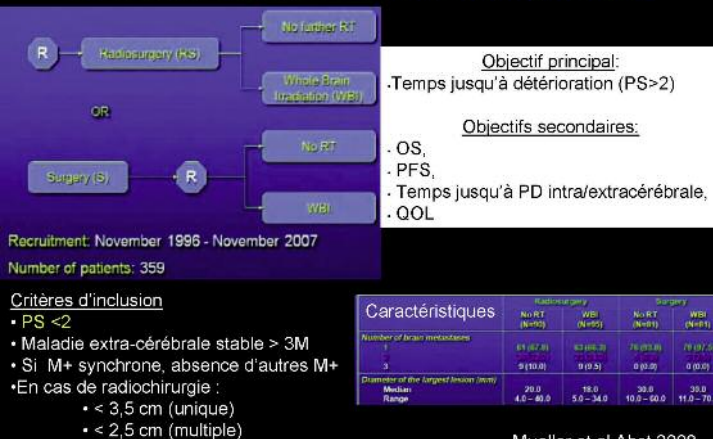
Le risque hémorragique cérébrale, qui était redouté, paraît relativement faible dans les séries publiées de gliomes de haut grade. Quant aux métastases cérébrales, suite au décès par hémorragie cérébrale d'un patient sous bevacizumab pour un carcinome hépato-cellulaire en phase I, la plupart des patients étaient exclus des essais thérapeutiques proposant un anti-angiogénique.

Rohr et al rapporte l'analyse rétrospective de 548 patients ayant des métastases asymptomatiques ou irradiées, et traités sous bevacizumab, le risque hémorragique semble très faible (1 à 3%). Attention, pour les métastases cérébrales symptomatiques, le bevacizumab reste déconseillé et mérite d'être évalué dans le cadre d'essai thérapeutique.



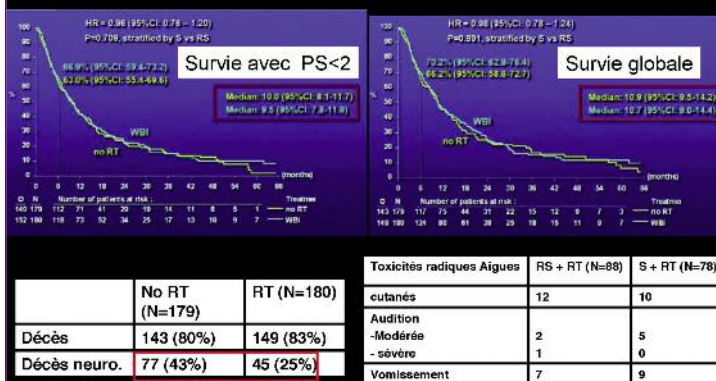
La place de l'irradiation de l'encéphale *in toto* après chirurgie ou radiochirurgie des patients porteurs d'oligométastases cérébrales (1 à 3) a été évalué dans une phase III de l'EORTC. La survie sans progression cérébrale est effectivement meilleure mais sans aucun bénéfice sur la survie globale. Il n'y a pas de données actuellement pour omettre l'irradiation post-opératoire encéphalique dans une sous-population ou pour définir certains patients pouvant bénéficier de celle-ci. Son indication sera posée au cas par cas après avoir bien expliqué au patient le rapport bénéfice/risque des 2 attitudes.

## EORTC 22952 : Phase III Radiochirurgie/exérèse de 1-3 Métastases +/- RTE encéphalique



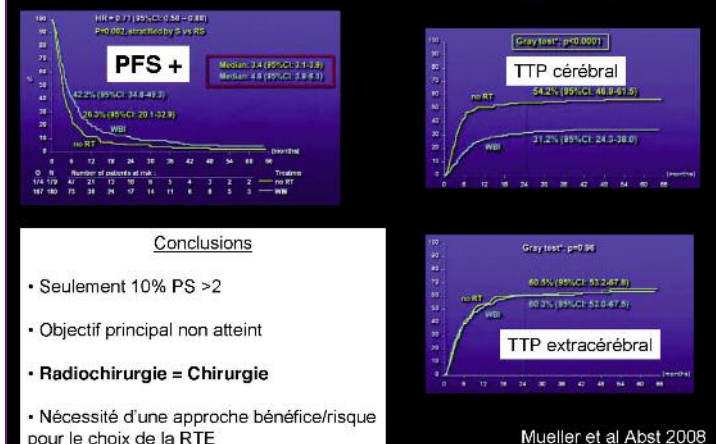
Mueller et al Abst 2008

## EORTC 22952 : Phase III Radiochirurgie/exérèse de 1-3 Métastases +/- RTE encéphalique



Mueller et al Abst 2008

## EORTC 22952 : Phase III Radiochirurgie/exérèse de 1-3 Métastases +/- RTE encéphalique



Mueller et al Abst 2008

Conflits d'intérêts : aucun

# Actualités sur le lymphome

PATRICE CARDE

Département de médecine,  
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

## Bonne année pour l'hématologie.

Des confirmations en présentations orales pour l'activité, seuls ou en association, des inhibiteurs du protéasome, des anti angiogéniques et des imids dans les myélomes dont on conseille, pour l'exemple, la lecture de quelques abstracts : # 8503 *Tanespimycin plus bortezomib* ; # 8505 *novel proteasome inhibitor NPI-0052* ; # 8516 *German DSMM Xia trial* ; # 8517 *Lenalidomide, bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, dexamethasone in new MM: MMRC trial* ; # 8515 *phase III VMPT vs. VMP in new MM* ; # 8518 *pegylated liposomal doxorubicin, low-dose dexamethasone, lenalidomide* ; # 8536 *Lenalidomide, bortezomib, dexamethasone* ; # 8504 *novel proteasome inhibitor PX-171-003-A0 carfilzomib*.

Dans le MM la quête d'une « guérison » reste un objectif : # 8519 *long-term follow-up of autotransplant /hi-melphalan for MM: update of IFM, SWOG, Arkansas, Total Therapy trials*.

Les autres maladies lympho plasmocytaires (macroglobulinémie, amylose, chaînes léguères) et certains lymphomes comme ceux du manteau et les LLC bénéficient des mêmes types de drogues, mais avec beaucoup moins de résultats disponibles. Signalons dans ces LLC un nouveau anti topoli prometteur : # 7005 *Phase Ib/II of voreloxin + cytarabine in relapsed or refractory AML*.

De nouveaux venus comme les inhibiteurs d'histone deacétylase (vorinostat) démontrent une activité dans les mêmes maladies.

Dans les leucémies & SMD, après discussions pour supputer la place que prendront les inhibiteurs d'histone deacétylase comme le vorinostat : #7004 *vorinostat + idarubicin + hi-cytarabine as front-line in hi-risk MDS or AML*.

Dans les LMC, essentiellement la confirmation de la dose adéquate du dasatinib : #7007 *Dasatinib dose-optimization in CML 3-y fu dasatinib 100 mg once daily*.

Parmi les nouvelles plus fracassantes nous avons sélectionné quelques diapositives sur :

- Le lymphome Folliculaire avec l'espoir fondé d'un traitement individualisé par immunothérapie anti-idiotypique #2
- Les lymphomes diffus à grandes cellules avec la difficulté du traitement de leur rechute et donc la nécessité de les guérir d'emblée
- Les lymphomes T dont le démembrement est en cours et le traitement toujours difficile

- Les lymphomes de Hodgkin avec apparemment les premiers anticorps actifs
- Les survivants à long terme et la surveillance préventive qui leur est indispensable

L'excellent session jointe ASCO/ASH avec les syndromes myéloprolifératifs (« néoplasies myéloprolifératives ») avec l'exposé sur la nouvelle voie TET2 (Nicole Casadevall pour François Delhommeau) et la première démonstration (enfin) d'une relation dose réponse avec les anthracyclines dans l'induction des LAM.

Donc du solide, du nouveau, et pour les petits malins, des scoops.. Tout est dans les abstracts.

### post ASCO – PLAN lymphomas & more P. Carde

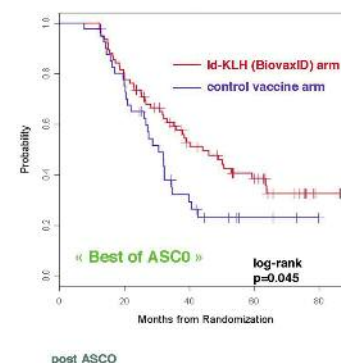
Follicular NHL → anti-idiotypic immunotherapy #2  
NHL/ Hodgkin → oral sessions DLBCL, PTCL; #8507 #8509 #8562 / HL #8500  
survivors → oral session #8547  
Myeloprolif (MPN) → oral ASCO/ASH session: TET2  
AML → oral session #7003  
including some abstracts... « Best of ASCO »  
post ASCO Patrice CARDE

**anti-idiotypic immunotherapy NHL**  
#2 Primary anti-idiotypic immunotherapy (BiovaxID) in the early post-transplant setting  
INTRODUCED: FROM A CLINICAL TRIAL (NCT00111111) TO A CLINICAL TRIAL (NCT00111111) TO A CLINICAL TRIAL (NCT00111111)  
• vaccin anti idiotypique conjugué à un adjuvant KLH + GM-CSF après chimio  
• randomisé 2:1; « intent-to-treat » 76 vs 41 patients: médiane traitement → rechute = 44.2 mois versus 30.6 mois (p 0.045; IIR 1.6)  
• projet : id c/o patients pré traités par rituximab;  
• conclusion: un concept; une réalisation, mais encore artisanale  
post ASCO Patrice CARDE

1

2

### Disease Free Survival from Randomization for Id-KLH (BiovaxID) vs. Control Arms (mITT)



Median Follow-up  
56.6 mo (range 12.6 – 89.3)

Median DFS  
Id-KLH (BiovaxID) = 44.2 mo  
Control vaccine = 30.6 mo

N = 117  
Id-KLH (BiovaxID) N = 76  
Control vaccine N = 41

Events  
Id-KLH (BiovaxID) = 44  
Control vaccine = 29

Cox PH Model  
HR = 0.62; [95% CI: 0.39, 0.99]  
(p=0.047) Patrice CARDE

3

#### LNH Diffus B grandes cellules: mauvais pronostics & rechutes précoces: CORAL

#(8507) R-ACVBP + transplantation > over ACVBP-transplantation c/o 209 DLBCL patients post P: GELA phase II trial (LNH 2003-3). N. Mounier et al.

#(8509) R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. Gisselbrecht et al.

#### #8507: mauvais pronostic: R-ACVBP/auto > à ACVBP/auto :

- PFS 3 ans 75% (CI 67-81%) vs 58% (CI 50-65%), p=0.0003.
- OS 3 ans 78% (CI 71-84%) vs 67% (CI 58-74%), p=0.05 en cas d'auto-transplantation: 89% (CI 81-93%) vs 77% (CI 67-84%), p=0.02

#### #8509: y a-t-il une chimiothérapie de sauvetage idéale?

- R-ICE & R-DHAP sont équivalents en termes de toxicité; d'efficacité; d'accès à l'autogreffe
- facteurs de mauvais pronostic: rituximab en 1<sup>ère</sup> ligne (maintenant cas général); IPI; rechute précoce <12 mois

post ASCO

Patrice CARDE

4

#### RESPONSE AFTER INDUCTION TREATMENT INCLUDING DEATHS FOR ALL PATIENTS (intent To Treat)

#(8509) CORAL study. Gisselbrecht et al. (Courtesy C Gisselbrecht)

« Best of ASCO »

	R-ICE		R-DHAP	
» Best of ASCO »	N 197	%	N 191	%
Response including deaths				
COMPLETE RESPONSE	63.5 %		62.8 %	
UNCONFIRMED COMPLETE RESPONSE				
PARTIAL RESPONSE				
STABLE DISEASE	23	12	22	12
PROGRESSIVE DISEASE	38	19	35	18
DEATH				
PREMATURE WITHDRAWAL / NOT EVALUATED				
Total				
	Arm of treatment	Nb patients	Nb responders with successful mobilization	MARR (%)
	R-ICE	197	103	52.3
	R-DHAP	191	104	54.5

post ASCO

Orlando ASCO May 2009 / Coral study C. Gisselbrecht

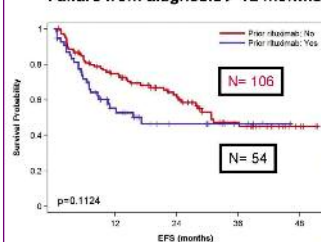
5

#### EVENT-FREE SURVIVAL BY PRIOR RITUXIMAB - INDUCTION ITT

#(8509) CORAL study. Gisselbrecht et al. (Courtesy C Gisselbrecht)

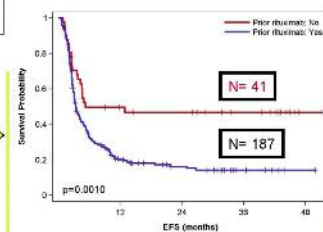
« Best of ASCO »

#### Failure from diagnosis > 12 months



#### Failure from diagnosis ≤ 12 months

Standard salvage regimen does not overcome poor prognosis of early relapse

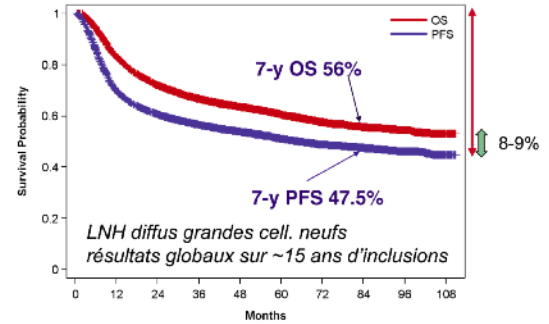


post ASCO

6

#### PFS & OS des LNH diffus grandes cellules B dans les études GELA LNH87/93/98 il faut quérir les patients d'emblée!!

7400 patients  
18-80 years old



7 years: PFS = 47.5% [46-49%]; OS = 56% [54-57%]

Gela

courtesy Bertrand Coiffier April 2009

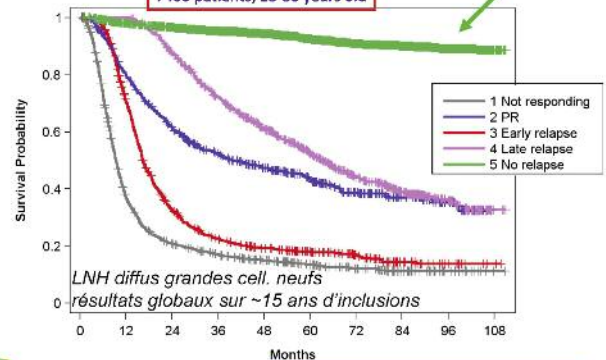
more than 50% of patients survive after 10 years;

7

Conversely more than 50% relapse and go to salvage but the survival yield either is dismal (which differs from transplant reports) either many salvaged and first remission patients die from other causes than relapse

#### Survie globale: tous les DB à grandes cell: seule la 1<sup>ère</sup> RC persistante garantit la survie

7400 patients, 18-80 years old



Gela

Courtesy Bertrand Coiffier April 2009

8

#### LNH Diffus B grandes cellules: rechutes tardives

#(8562) Lymphoma recurrence 5 years or more following diffuse large B-cell lymphoma: Clinical characteristics and outcome. J. Larouche et al.

#### #8562: rechutes après 5 ans:

- surtout des stades I-II; extra-ganglionnaires; ~20% sous forme folliculaire;
- agressifs: EFS & OS 5 ans 18% & 28%. Indolents: 55% and 67%. Transplantation fait mieux même dans ces cas

9



## 2 abstracts sur LNH Diffus T (PTCL) :

#854 oral A phase II study of bortezomib in combination with interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in patients with previously untreated T-cell lymphoma. Results of the GELA LNH03-T trial. A. Dotti et al. #851 oral PROPEC: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). G. O'Connor, B. Coiffier et al.

### #8554: bortezomib + ACVBP:

- CR + CRu 45% après induction & 46% après consolidation (49% seulement des patients car progression); 39% de décès

### #8561: pralatrexate: anti folate ph II pivotale :

- N = 109 ; median 3 regimes avant; dont 16% transplantés; 25% réfractaires; 53% NR dernier traitement.
- ORR central review 27% dont 10% RC
- Durée réponse: > 1 an pour certaines
- Gr 3-4 mucite (Gr 3 = 17%, Gr 4 = 4%) & thrombopénie (Gr 3 = 14%, Gr 4 = 19%)

10

## 1 abstract survivants à long terme (Hodgkin):

les patients guéris doivent ils craindre pour leur vie, leur bien-être? #8547 M. Matasar and D. Straus ASCO 2009 #8547

- recommandations de suivi: généralement d'arrêter au bout de 5 ans
- Qualité de vie, Vie tout court
  - menacés à moyen et long terme
  - y-a-t-il nécessité d'établir des critères et des règles de surveillance ?
- domaines d'intérêt?

14

## 1 abstract HODGKIN: antiCD30 SGN-35 #8500

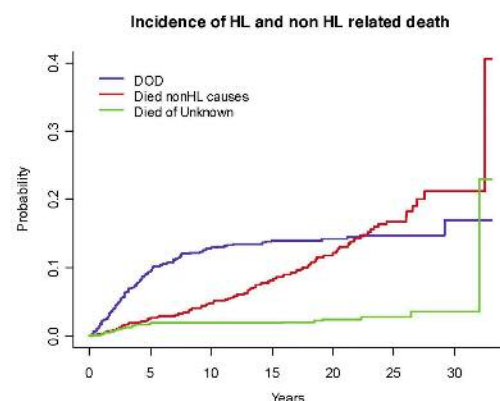
Complete remissions with weekly dosing of SGN-35, a novel antibody-drug conjugate (ADC) targeting CD30, in a phase I dose-escalation study in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (ALCL). N. Bartlett et al. « Best of ASCO »

### #8500: phase I anti CD30/ HL & anaplasiques grandes cell:

- anti CD30 conjugué à une anti tubuline (auristatine) qu'il internalise
- 0.4-1 mg/kg (infusions 2-hr IV hebdo). Pts stables ou mieux après 2 cycles éligibles continuent
- 17 patients (4 traitements antérieurs, 65% autotransplantés): 7 RC/10 patients aux 2 derniers paliers → ph II pivotale en cours
- grades 1-2 N&V, rash, neuropathie

11

## hodgkin cause-specific survival MSKCC 1975-2000



courtesy of M. Matasar and D. Straus ASCO 2009 #8547

15

## SGN-35 Mechanism of Action

#8500 N. Bartlett et al

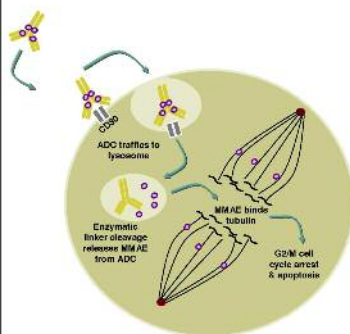
« Best of ASCO »

### • SGN-35 antibody-drug conjugate

- CD30-targeted antibody (cAC10) conjugated to an auristatin (MMAE), an anti-tubulin agent

### • Selectively induces apoptosis in HL and ALCL cells:

- binds to CD30
- becomes internalized
- releases MMAE



post ASCO

Patrice CARDE

12

## Conclusions: SGN-35 Weekly Dosing

#8500 N. Bartlett et al

« Best of ASCO »

- Weekly SGN-35 infusions were generally well tolerated
  - DLTs were hyperglycemia and diarrhea
  - SGN-35 MTD exceeded at 1.4 mg/kg
  - MTD determination is in progress at lower doses

- Robust anti-tumor activity observed in heavily pre-treated CD30+ Malignancies

	All pts	HL	sALCL
– ORR (CR+PR)	48% (13/27)	41% (9/22)	80% (4/5)
– CR	37% (10/27)	27% (6/22)	80% (4/5)
– Tumor Reductions	81% (22/27)		

- Phase 2 HL (pivotal) and systemic ALCL studies currently enrolling (3-weekly)

13

Sources: See packet

## late morbidity MSKCC 1975-2000

Table 1. Frequency and severity of reported morbidities by health domain

Health Domain	Any Morbidity (%)	Grade 3/4 (%)
Endocrine	68	18
Cardiovascular	54	17
Musculoskeletal	37	6
Infectious	33	4
Speech	27	2
Gastrointestinal	25	3
Second primary malignancy	24	15
Psychiatric	23	<1
Pulmonary	21	3
Vision	19	0
Dermatologic	16	0
Hearing	12	0
Neurological	10	3
Hematologic	5	0

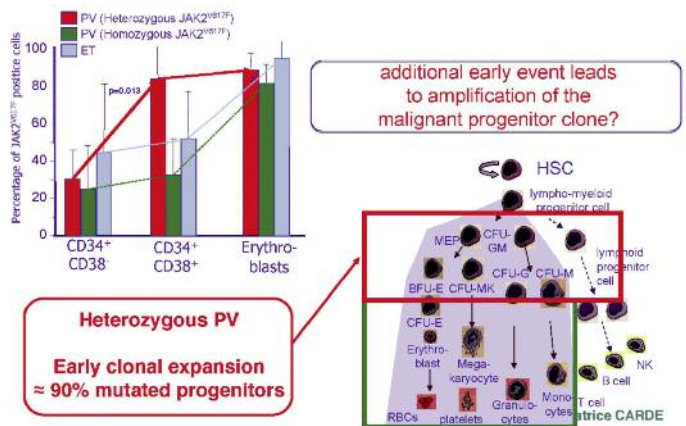
courtesy of M. Matasar and D. Straus ASCO 2009 #8547

16

late morbidity  
MSKCC 1975-2000

Table 2. Prevalence of multiple late morbidities

Late morbidity	Frequency (%)
Maximum condition by grade	
No condition	6
Grade 1	12
Grade 2	34
Grade 3	27
Grade 4	20
Any health condition	
Grades 1-4	94
Grade 3 or 4	48
Multiple health conditions	
≥ Grade 1	83
≥ Grade 2	68
≥ Grade 3	66
≥ Grade 4	42
≥ Grade 5	21
≥ Grade 6	7

courtesy of M. Matasar and D. Straus  
ASCO 2009 #8547Heterozygous and homozygous JAK2<sup>V617F</sup> PV differ  
by the stage of malignant clonal expansion

17

20

TET2 Defects in Myeloproliferative Neoplasms: identification of a frequent pre-JAK2<sup>V617F</sup> eventFrançois DELHOMMEAU; William VAINCHENKER (U790)  
Nicole CASADEVALL et al

- *TET2* = nouveau gène suppresseur tumeur inactivé par mutations/délétions acquises dans ~15% des cas de syndromes myéloprolifératifs (SMP ou « néoplasies » NMP)
- les mutations de *TET2* affectent une cellule souche hématopoïétique à long terme multipotente (repopulation c/o les souris NOD/SCID)
- les mutations de *TET2* sont « pré-JAK2<sup>V617F</sup> »
- les mutations de *TET2* concernent une grande variété de maladies myéloïdes malignes
- impact pronostic et thérapeutique à évaluer



## TET2

TET2 belongs to the 'tet oncogene' gene family that includes 2 other members (*TET1*, *TET3*)

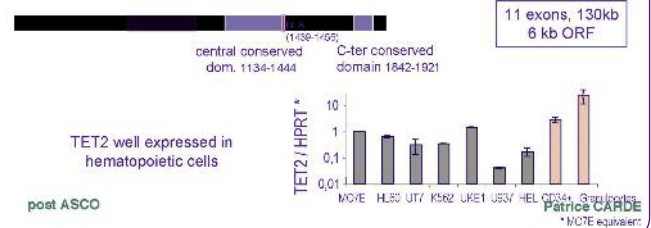
Two conserved domains with the Drosophila protein (central and C-ter)

Function unknown for TET2 and TET3.

TET1:

- Fused to *MLL* in rare AML cases = t(10;11)(q21;q23) (Ono et al, Cancer Res 2002 and Lorsch et al, Leukemia 2003)

- Catalyses the hydroxylation of 5 methylcytosine in ES cells (Tahiliani et al. Science 2009)



18

21

## BCR/ABL negative myeloproliferative disorders

JAK2<sup>V617F</sup>, JAK2 exon 12

Polycythemia vera (PV)

JAK2<sup>V617F</sup>, MPL<sup>W515L/K</sup>

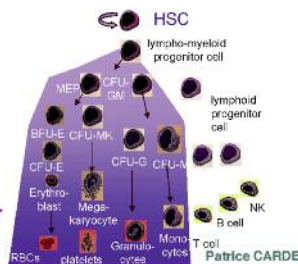
Essential thrombocythemia (ET)

Primary myelofibrosis (PMF)

Downstream signaling of constitutively active TKs and receptors

Amplification of late steps of myeloid differentiation

post ASCO



## TET2 defects in myeloid malignancies

Classical Myeloproliferative Neoplasms	114/946 (12%)
Systemic Mastocytosis	12/42 (29%)
Myelodysplastic Syndromes	24/117 (21%)
Chronic Myelomonocytic Leukemia	41/110 (37%)
Other MDS/MPN	13/33 (39%)
Secondary Acute Myeloid Leukemia	15/42 (36%)
De novo Acute Myeloid Leukemia	13/124 (11%)

Delhommeau et al. NEJM 2009  
Teffery et al. Leukemia 2009  
Levine et al. Leukemia 2009  
Jankowska et al. Blood 2009  
Abdel-Wahab O et al. Blood 2009  
Saint-Martin et al. submitted

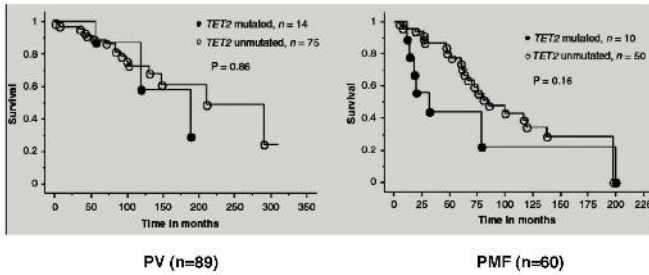
post ASCO

patrice CARDE

19

22

## Prognostic value of TET2 defects in MPN ?



Tefferi et al. Leukemia 2009

23

Groupe de 87 patients avec MDS low, int-1, int-2 high (les AML sont exclues)

21 mutés avec une survie globale à 60 mois significativement plus longue que les non mutés (n=66). La médiane n'est pas atteinte chez les mutés

La survie sans transformation tend à être plus longue dans cette population mais le p est 0.07 (question d'effectif)

Le p que nous obtenons est beaucoup plus significatif que celui du papier de Ross Levine dans les AML

Nous ne retrouvons pas de différences dans les AML

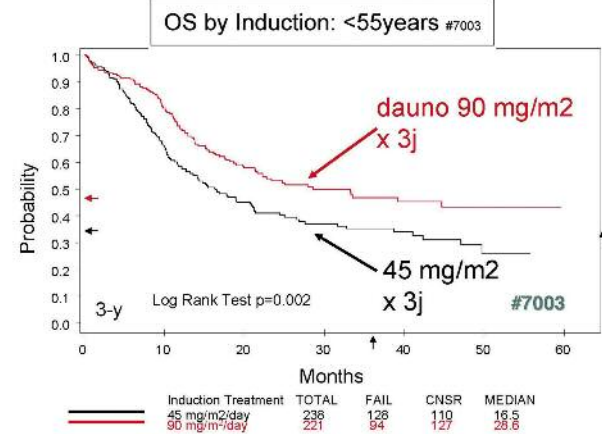
### A randomized trial of anthracycline dose intensification during induction in younger patients with acute myeloid leukemia: Results of Eastern Cooperative Oncology Group study E1900

Il existe une dose-réponse pour les anthracyclines dans les LAM: elle affecte la survie (moins dans les plus mauvais groupes pronostics)

Hugo F. Fernandez, MD; Zhuoxin Sun, PhD; Mark R. Litzow, MD; Selina M. Luger, MD; Elisabeth M. Paietta, PhD; Gordon Dewald, PhD; Rhett P. Ketterling, MD; Jacob M. Rowe, MD; Hillard M. Lazarus, MD; Martin S. Tallman, MD  
#7003

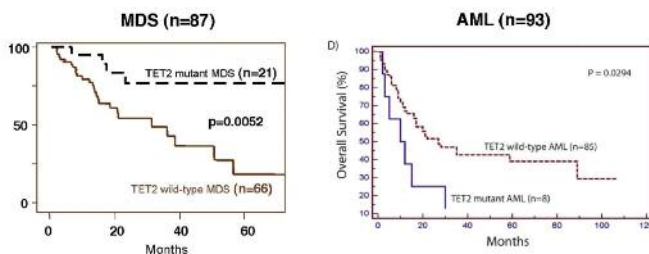
« Best of ASCO »

25



26

## Prognostic value of TET2 defects in MDS and AML ?

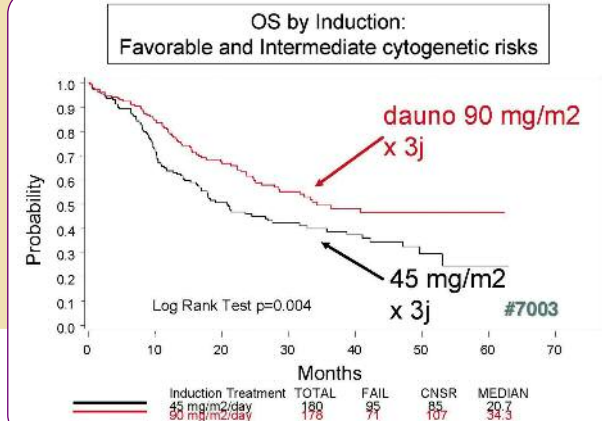


O. Kosmider, M. Fontenay



Abdel-Wahab O et al. Blood 2009

24



Favorable alone too few not statistically significant

27

Conflits d'intérêts : aucun



## Intérêt de la Sandostatine à libération prolongée dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives (Midgut) métastatiques

Les résultats de l'étude **PROMID**, qui ont été présentés à l'ASCO 2009 (abstract N° 4508) montre que Sandostatine à libération prolongée (Sandostatine LP – acétate d'octréotide en suspension injectable), a un effet anti-tumoral significatif chez des patients souffrant d'une tumeur neuro-endocrine métastatique bien différenciée d'origine intestinale. Comparée au placebo, **Sandostatine LP permet de plus que doubler le temps sans progression de la tumeur** (15,6 mois contre 5,9 mois) et réduit ainsi le risque de progression tumorale de 67% (Hazard Ratio = 0,33) avec un intervalle de confiance à 95 % = 0,19-0,55 ( $p=0,000017$ ). Ce bénéfice important a été mis en évidence chez des patients avec des **tumeurs fonctionnelles** (c'est-à-dire des tumeurs associées à un syndrome carcinoïde dû à sécrétions de diverses hormones, à l'origine de symptômes comme la diarrhée ou des flush), mais également en cas de **tumeurs non fonctionnelles** (tumeurs non sécrétantes).

Tous les patients dans l'étude étaient vierges de tout traitement préalable, avaient une tumeur localement inopérable ou métastatique avec un primitif tumoral dans ce cas au niveau intestinal. Pour ces patients, il n'y avait aucune option thérapeutique curative, les tumeurs pouvaient être sécrétantes ou non.

Si on considère les patients souffrant de tumeur non sécrétante, ce qui correspond à la majorité des patients ayant une tumeur neuroendocrine intestinale, **le temps jusqu'à progression** pour les patients recevant Sandostatine LP était de **27,14 mois contre 7,21 mois** pour les patients recevant le placebo ( $p=0,0008$ ). De plus, un bénéfice statistiquement significatif est observé chez des patients ayant un envahissement hépatique limité (moins de 10 %) ce qui suggère potentiellement un rôle important pour ce type de traitement dans les stades précoces de la maladie.

Cette étude appelée PROMID (*Placebo-controlled prospective randomized study on the antiproliferative efficacy of Octreotide LAR in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors*), est une phase III conduite dans 18 centres en Allemagne pour évaluer l'effet antitumoral dans Sandostatine à libération prolongée chez des patients souffrant de tumeur neuroendocrine intestinale. Elle a inclus 85 patients qui étaient traités avec Sandostatine LP (30 mg par mois) ou un placebo pour 18 mois ou jusqu'à progression tumorale ou décès.

Les résultats intermédiaires de cette étude ont été présentés à l'ASCO gastro-intestinal 2009. Les tumeurs neuroendocrines proviennent de cellules qui jouent un rôle dans le système endocrinien. Les données de sécurité observées dans l'étude PROMID sont concordantes avec celles observées dans des études préalables avec Sandostatine LP chez des patients souffrant de tumeur neuroendocrine.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient au niveau digestif et au niveau de symptômes généraux comme la fièvre et la fatigue, d'intensité légère à modérée.



### Du nouveau pour l'irinotecan (AACR)

BioAlliance Pharma a présenté les résultats de sa nouvelle formulation orale de nanoparticules d'irinotecan dans le cancer colorectal à l'occasion du 100<sup>ème</sup> Congrès annuel de l'**American Association for Cancer Research (AACR)**.

L'un des traitements les plus largement répandus du cancer colorectal consiste à associer l'irinotecan (Camptosar®) à la capécitabine (Xeloda®). Alors que la capécitabine est donnée sous la forme d'un comprimé à prendre chaque jour, l'irinotecan reste délivré par voie intraveineuse une fois par semaine.

Les résultats présentés au congrès annuel de l'AACR décrivent **une nouvelle formulation d'irinotecan (IRN-SRN) encapsulé dans des nanoparticules permettant de délivrer la molécule par voie orale**. L'objectif de cette nouvelle formulation est d'associer une meilleure tolérance orale à une libération prolongée du principe actif, augmentant ainsi son efficacité. Testée chez l'animal, cette nouvelle formulation est bien tolérée par voie orale. De plus, dans un modèle expérimental de tumeur de colon chez l'animal, elle possède une activité sur la régression de tumeurs similaire à celle obtenue avec l'irinotecan délivré par voie IV, soit près de 80% d'inhibition de la croissance de tumeurs.

*D'après un communiqué de presse de BioAlliance Pharma*

### MSD décerne ses trophées « Expressions de vie » en service d'oncologie

Autour d'un jury composé de professionnels de santé, les **Laboratoires MSD viennent de décerner six trophées** aux oeuvres les plus représentatives du concours "Expressions de Vie", lancé début 2008 dans 170 services hospitaliers de cancérologie en France.

Imaginé par les Laboratoires MSD, le concours **"Expressions de vie"** est un projet qui s'adresse aux patients sous chimiothérapie, à leur entourage, et aux professionnels de santé des services d'oncologie. Cette opération lancée en 2008 vise à renforcer la relation soignants – soignés, en offrant la possibilité à chacun de partager artistiquement son ressenti sur ce vécu commun. Décernée selon plusieurs critères, une distinction est remise dans chaque catégorie d'expression (arts plastiques, littérature, multimédia,) et pour chaque type de participant au sein d'un service hospitalier d'oncologie : *Grand Prix Patient*, *Grand Prix de l'Entourage*, et *Grand Prix Professionnel de Santé*.

Afin d'exposer les projets en compétition, MSD a souhaité une mise en ligne mensuelle des oeuvres sur une galerie virtuelle, [www.expressionsdevie.fr](http://www.expressionsdevie.fr), dédiée au concours "Expressions de vie". Au total, 42 participants ont soumis au jury 82 oeuvres via le site.

En stimulant les capacités créatives des patients, de leurs médecins ou infirmières et de leur entourage, "Expressions de vie" vient nourrir le terreau sur lequel est bâti le climat de confiance patient-médecin.

*D'après une conférence de presse de MSD*

Thérapie curative n°2  
Je vais me battre  
(terre d'argile, 10x10 cm)





## ODISSEE, la première étude observationnelle prospective française sur les cancers du sein infracentimétriques (moins d'un centimètre)

A l'initiative de deux oncologues, le Pr Yazid Belkacémi et le Dr Florence Dalenc, **Roche**, fortement impliqué dans le cancer du sein, lance l'étude observationnelle prospective **ODISSEE**. Cette étude permettra de mieux **connaître la biologie du cancer du sein de petite taille afin d'adapter et d'améliorer sa prise en charge**. Le programme de dépistage organisé a permis d'augmenter significativement l'incidence des cancers du sein infracentimétriques. Si la faible taille tumorale demeure un facteur de bon pronostic, la biologie tumorale peut, dans certains cas, inverser le risque de rechute et faire discuter les attitudes thérapeutiques, aujourd'hui hétérogènes et reposant sur de nombreuses incertitudes. Cette étude prospective, unique en France, est mise en place sur l'ensemble du territoire. Elle a débuté en avril 2009 pour une durée de 10 ans.

Les objectifs de l'étude sont :

- Mieux appréhender les modalités de prise en charge et de suivi
- Connaître le ressenti de la patiente face au dispositif d'annonce
- Constituer une tumorotheque

Roche poursuit ainsi son engagement à long terme pour une prise en charge des cancers du sein plus personnalisée.

*D'après un communiqué de presse de Roche*

## Actualités Glivec®

**Glivec® (imatinib)** est approuvé dans l'UE pour le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive.

Une étude vient de démontrer que l'administration post-opératoire de Glivec® réduit de 89 % le risque de rechute des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) Kit (CD117) positive<sup>(1)</sup> à 1 an.

Rappelons que les GIST appartiennent à un type de cancer rare, agressif et potentiellement mortel<sup>(2,3)</sup>.

« L'autorisation de Glivec® dans les GIST en post-opératoire signifie que, pour la première fois, les patients souffrant de cette pathologie disposeront d'une option thérapeutique susceptible de réduire considérablement le risque de rechute après une exérèse », déclare Christine Chateaufort, Directeur exécutif de l'unité oncologie Novartis France.

« La majorité des patients peuvent continuer mener une vie normale ; ils peuvent poursuivre leur travail, alors que c'est très rarement le cas avec les chimiothérapies classiques », a précisé le Dr Le Cesne, chef de service à l'Institut Gustave Roussy, vice-président du groupe sarcome français de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

1. DeMatteo, R., et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. Published online March 19, 2009. Accessed March 2009. <http://www.thelancet.com>

2. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report : management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of NCCN clinical practice guidelines. *J. Natl Compr Cancer Network*, 2007 ; 2 (suppl 1) : S1-S26.

3. Artinyan, A., et al. Survival from Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor in the era of Imatinib. *ASCO 2008 Abstract 50*. Accessed March 2009.

<http://www.asco.org/ASCOAbstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?vmview=abstdetailview&confID=53&abstractID=10708>

*D'après un communiqué de presse de Novartis*

## Avis favorable du CHMP pour Javlor® dans le traitement du cancer de la vessie après échec d'un traitement préalable à base de platine

Les Laboratoires Pierre Fabre annoncent que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) vient de donner un avis favorable à l'AMM de **Javlor® en monothérapie dans le traitement du cancer de la vessie** (cancer urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement à base de platine).

Le CHMP a émis un avis favorable sur la base des résultats de deux études de phase II et d'une étude comparative de phase III qui est la première réalisée dans cette indication après échec d'un traitement préalable à base de platine.

A l'issue de la procédure d'enregistrement, Javlor® sera donc **la première monochimiothérapie approuvée en Europe chez l'adulte dans le cancer urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine**, où l'attente est importante tant au niveau des cancérologues que des patients. On recense annuellement plus de 10 000 nouveaux cas de cancer de la vessie en France dont la plupart peuvent être attribués au tabac.

*D'après un communiqué de presse de Pierre Fabre*



Bristol-Myers Squibb

## Sprycel® 100 mg : 1 cp par jour pour mieux s'adapter au quotidien des patients atteints de LMC

Cette déclinaison en **1 cp par jour vise à simplifier le traitement quotidien** pour une efficacité durable et une meilleure qualité de vie de ces patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

En France, Sprycel® en 1 cp de 100 mg par jour est désormais disponible dans les officines hospitalières et les pharmacies de ville.

Sprycel® (dasatinib), un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) ciblé, représente **le premier traitement efficace autorisé en Europe pour les patients atteints de LMC résistants ou intolérants au traitement antérieur, y compris à l'imatinib**. En France, Sprycel® a le statut de médicament orphelin et son service médical rendu est important.

Par rapport au dosage de 70 mg deux fois par jour initialement approuvé, cette nouvelle posologie permet une meilleure tolérance sans compromettre l'efficacité chez ces patients.

*D'après un communiqué de presse de BMS*