

Réflexions

en Médecine Oncologique

41

août
2010
Tome 7

ASCO® American Society of Clinical Oncology

avec la participation de :

*Philippe Ceruse
Axel Le Cesne
Sarah Dauchy
Bernard Escudier
Karim Fizazi
Joël Guigay
Catherine Lhommé
Mario Di Palma
Julien Dômont
Patricia Pautier
Caroline Robert
Christian Sire
Marc Spielmann
Jean-Charles Soria*

Dossier

L'ASCO 2010 vu par l'IGR



“Actualités
et nouveautés”



Coordination : *Karim Fizazi*

L'ASCO 2010 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

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 DUSSE, 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 KLJANIENKO, 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 : Yaëlle ELBAZ
Maquette : Clémence KINDERF
Service commercial : Véronique GUILLOT
Secrétariat et abonnements : Louise ASCOLI (la@jbhsante.fr)

Imprimerie GYSS
ISSN : 1767-655X - Commission paritaire : T 85255
Dépôt légal : 2^{ème} trimestre 2010

Adhérent au CESSIM

Les articles de "Réflexions en Médecine Oncologiques" reflètent l'opinion des auteurs et n'engagent en aucune façon la responsabilité de la Société éditrice. Aucun article publié dans ce numéro ne peut être reproduit quels que soient la forme et les procédés sans l'autorisation expresse de l'éditeur.

SOMMAIRE

- 4 Edito : Congrès de l'ASCO 2010
les succès des vieilles recettes et des nouvelles sauces ——— Karim Fizazi

DOSSIER

L'ASCO 2010 VU PAR L'IGR

- 5 Cancer de prostate ——— Karim Fizazi
16 Cancer du rein ——— Bernard Escudier
21 Sarcomes des tissus mous et GIST ——— Axel Le Cesne
36 Cancer du sein ——— Marc Spielmann
42 Thérapies moléculaires ciblées :
les données des essais précoces ——— Jean-Charles Soria
47 L'essentiel de l'ASC'ORL 2010 ——— J. Guigay, Ph. Ceruse, Ch. Sire
54 Traitement du mélanome métastatique ——— Caroline Robert
56 Cancers gynécologiques ——— Patricia Pautier, Catherine Lhommé
58 Cancers gynécologiques
a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study — Patricia Pautier, Catherine Lhommé
62 Les soins de support ——— Sarah Dauchy, Mario Di Palma
66 Neuro-oncologie ——— Julien Dômont

55, 71 ABONNEMENT

COMITÉ DE RÉDACTION

Jérôme ALEXANDRE, 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

Congrès de l'ASCO 2010 : les succès des vieilles recettes et des nouvelles sauces

Ce millésime du congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a montré de manière claire que les succès en cancérologie peuvent venir à la fois des approches traditionnelles (« les vieilles recettes ») telles que la chimiothérapie ou l'hormonothérapie mais également des nouvelles thérapies issues de nos connaissances de la biologie du cancer (« les nouvelles sauces »).

Tout d'abord, je retiendrai trois exemples parmi ces nouvelles stars, ces thérapies ciblées capables d'inhiber une molécule clé de la progression tumorale ou dans le contrôle de celle-ci :

- l'ipilimumab, un monoclonal inhibiteur de CTLA-4 impliqué dans le contrôle de l'immunité anti-tumorale, augmente significativement la survie globale dans le mélanome métastatique permettant d'ajouter une deuxième arme thérapeutique efficace, après les inhibiteurs de B-Raf démontrés efficaces en 2009, dans une tumeur ou nous étions jusqu'alors bien démunis : c'est un très beau progrès ;
- le décryptage moléculaire des cancers bronchiques non à petites cellules continue et un peu moins de 5% de ces cancers expriment le gène de fusion EML4-ALK qui peut être ciblé par de petites molécules tel que le PF-02341066. Son activité anti-tumorale est remarquable chez ces patients avec un taux de réponse dépassant 60% ;
- enfin le ciblage de RANK-Ligand par le denosumab chez les patients atteints de métastases osseuses de cancer de la prostate résistant à la castration permet de diminuer le risque de complications osseuses sévères de manière plus efficace que le traitement de référence, l'acide zolédronique.

Parallèlement cependant, les « vieilles recettes » montrent qu'elles peuvent aboutir à des résultats tout aussi remarquables, sinon plus. Deux exemples :

- dans le cancer de la prostate métastatique, autrefois considéré comme chimio-résistant, non seulement le docétaxel augmente la survie globale, mais en cas d'échec une deuxième ligne par cabazitaxel, un taxane de nouvelle génération, améliore de nouveau la survie globale : il s'agit d'un résultat finalement rarement obtenu dans d'autres tumeurs épithéliales métastatiques ;
- enfin, dans le cancer bronchique, une étude randomisée démontre que l'adjonction d'une prise en charge par des soins de support dès le diagnostic améliore la survie globale par rapport à l'emploi du traitement anti-tumoral seul. Ce résultat étonnant constitue une des révélations les plus provocantes de cet ASCO et pose le problème de l'attribution des ressources chez nos patients métastatiques : payer des nouvelles drogues efficaces mais coûteuses, ou investir dans des soins de support de qualité si ceux-ci permettent d'améliorer la survie globale (ou encore s'offrir les deux si nos ressources le permettent) ? La question reste ouverte.

Très bonne lecture à tous.

Cancer de prostate

KARIM FIZAZI - Chef de département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Intergroup Randomized Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy + Radiation Therapy in Locally Advanced Prostate Cancer

NCIC CTG PR.3/ MRC PR07/ SWOG JPR3

P. R. Warde, M. D. Mason, M. R. Sydes, M. K. Gospodarowicz, G. P. Swanson, P. Kirkbride, E. Kostashuk, J. Helherington, K. Ding, W. R. Parulekar

On behalf of all trial collaborators

Prostate Cancer

Represents a substantial health burden in industrialized nations

- Most common malignancy in men and second to lung cancer as a cause of cancer mortality
- Risk stratification into low, intermediate, high risk disease based on PSA, Biopsy Gleason Score, T Category
- High risk disease (> cT2c and/or PSA > 20 ng/ml and/or Gleason > 8)
 - CaPSURE Database
 - 44% in 1990-1994
 - 29% in 2001-2004
 - 24% in 2004-2007

Jemal et al CA Cancer J Clin. 2009;59(4):225-49
 D'Amico et al JAMA 1998; 280:969-974
 Cooperberg et al World J Urol 2008;26:211-218

1

2

NCIC CTG PR.3/MRC PR07/SWOG JPR3: Study Scheme

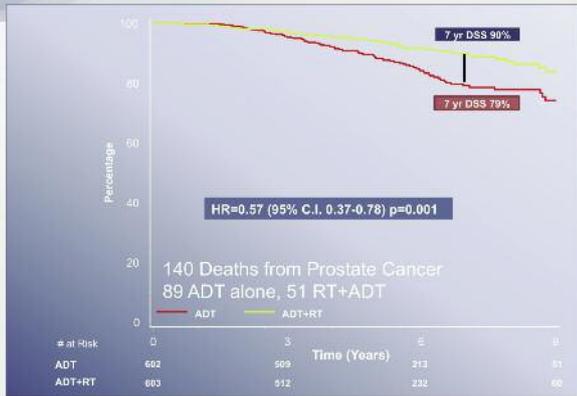
```

    graph TD
      A["T3/T4 N0/NX  
or  
T2 and PSA > 40 µg/L  
or  
T2 and PSA > 20 µg/L and GS: 8-10"]
      B["Continuous Androgen  
Deprivation Therapy"]
      C["Continuous Androgen  
Deprivation Therapy  
+  
Radiotherapy"]
      A --> B
      A --> C
    
```

- Initial PSA Level: < 20 vs 20-50 vs > 50 µg/L
- Hormonal Therapy: orchiectomy vs LHRH analogue+ anti androgen
- Method of lymph node staging: clinical vs radiological vs surgical
- Gleason Score: < 8 vs 8-10
- Prior hormonal therapy: yes vs no
- Centre

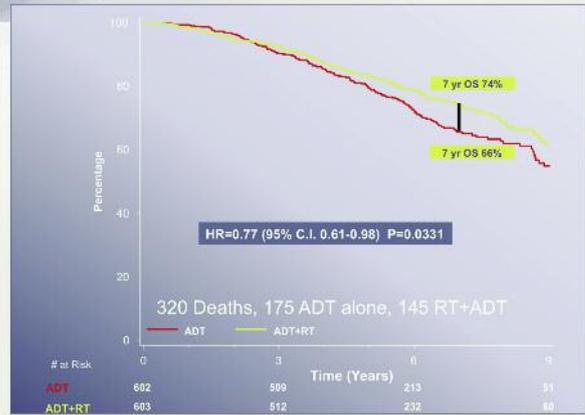
3

Disease Specific Survival



4

Overall Survival



5

Causes of Death

| | ADT Alone (175) | ADT+RT (145) | Total (320) |
|----------------|-----------------|--------------|-------------|
| Disease | 89 | 51 | 140 |
| Cardiac/Stroke | 24 | 24 | 48 |
| Other Cancer | 26 | 31 | 57 |
| Other | 24 | 31 | 55 |
| Unknown | 12 | 8 | 20 |

6

Relevance 2010: XRT + ADT in high-risk prostate cancer

➤ SPCG-7/SFUO-3 study

- RT + HT vs HT alone in 977 patients, T1b-T3, N0
- Improved Cancer-Specific (RR 0.44) and Overall Survival (RR 0.68)

➤ Current study

- Improved Cancer-Specific (HR 0.57) and Overall Survival (RR 0.77)

Widmark et al Lancet. 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
Cooperberg et al J Clin Oncol 2010; 28:1117-1123

7

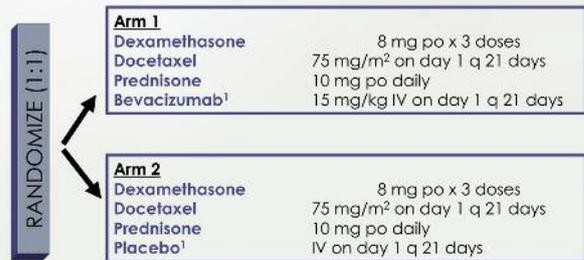
CALGB 90401: A randomized double-blind placebo controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone and placebo with docetaxel, prednisone and bevacizumab in men with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC).

Wm. Kevin Kelly, Susan Halabi, Michael Carducci, Daniel George, John F. Mahoney, Walter M. Stadler, Michael Morris, Philip Kantoff, Paul Monk, Eric J. Small

for the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

8

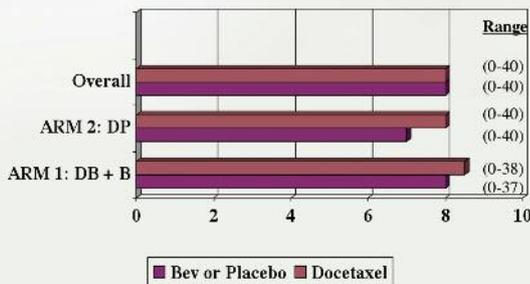
CALGB 90410: Treatment Schema



*ASA 325 mg encouraged in all patients that can tolerate
¹In the event of intolerable toxicity to Docetaxel the Bevacizumab \placebo may be continued alone until POD

9

Median Number of Treatment Cycles



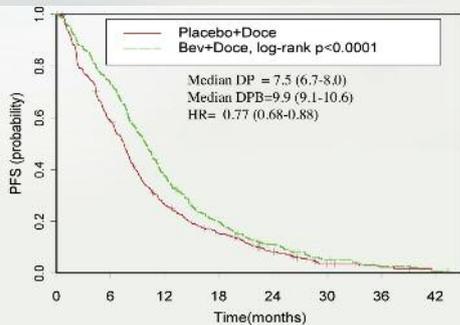
10

Secondary Endpoints: Objective Response and 50% Decline in PSA

| Clinical Endpoint | Arm 1 DP+B (N=524) | Arm 2 DP (N=526) | p-value |
|---|-------------------------|-------------------------|---------|
| ≥50% decline in PSA (95% CI) | 69.5% (65.2-73.5) | 57.9% (53.3-62.3) | 0.0002 |
| Objective Response (95% CI) (# with measurable disease) | 53.2% (46.8-59.6) (248) | 42.1% (36.2-48.2) (273) | 0.0113 |

11

Kaplan-Meier PFS Curves by Treatment Arm

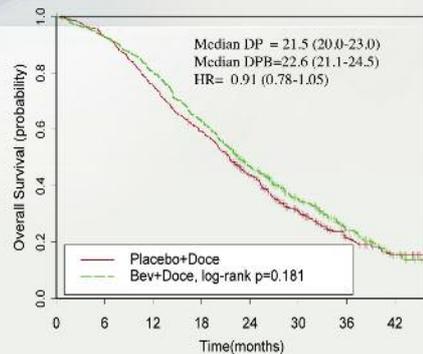


Number of Patients at Risk

| | | | | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Placebo+Doce | 526 | 303 | 134 | 75 | 34 | 8 | 4 | 0 |
| Bev+Doce | 524 | 381 | 194 | 97 | 44 | 15 | 5 | 1 |

12

Kaplan-Meier Overall Survival Curves by Treatment Arm



Number of Patients at Risk

| | | | | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Placebo+Doce | 526 | 480 | 390 | 305 | 199 | 100 | 44 | 22 |
| Bev+Doce | 524 | 484 | 417 | 327 | 217 | 117 | 52 | 23 |

13

Significant Grade ≥ 3 Adverse Events

| | ARM 1 DP +B | ARM 2 DP |
|----------------------|----------------|-------------|
| Neutrophils | 30% | 24% |
| Fatigue | 18% | 10% |
| Leukocytes | 17% | 13% |
| Febrile Neutropenia | 7% | 4% |
| Hypertension | 7% | 1% |
| Hemorrhage, GI | 6% | 2% |
| GI, Perforation | 4% | 0% |
| Mucositis/stomatitis | 3% | 0% |
| Pneumonitis | 2% | 0% |
| Thrombosis/embolism | 4% | 7% |

14

Adverse Events Summary

| | Arm | Grade 3 # (%) | Grade 4 # (%) | *Grade 5 # (%) |
|----------------------------|--------|------------------|------------------|-------------------|
| Maximum Hematologic AE | DP + B | 11% | 24% | 0% |
| | DP | 12% | 17% | 0% |
| Maximum non-Hematologic AE | DP + B | 53% | 11% | 3.8% |
| | DP | 35% | 10% | 1.1% |
| Maximum Overall AE | DP + B | 41% | 30% | 3.8% |
| | DP | 31% | 23% | 1.1% |

* Infection major cause of treatment related deaths

15

Conclusions

➤ The addition of bevacizumab to docetaxel/prednisone did not significantly prolong survival in men with metastatic CRPC, although a trend towards improved survival was observed (22.6 vs 21.5 m, $p = 0.18$).

➤ The addition of bevacizumab to docetaxel/prednisone DID have a significant impact on:

| | | |
|-------------------|---------------------|--------------|
| PFS | 9.9 mo. vs. 7.5 mo. | $p < 0.0001$ |
| Objective RR | 53.2% vs. 42.1% | $p = 0.0113$ |
| PSA decline ≥ 50% | 69.5% vs. 57.9% | $p = 0.0002$ |

16

Conclusions

➤ OS with docetaxel/prednisone is longer than previously reported (21.5 mos vs 19.2 mos in TAX327) and may be due to:

- Stage migration
- A good risk population (47% of pts had a 24 mo predicted survival of > 30%)

➤ Discrepancy between OS and other markers of clinical benefit such as PFS and RR may be due to:

- Impact of longer-than-expected survival in the control group on power calculations
- Impact of subsequent therapy on OS
- True disconnect between PFS/RR and OS

Discordance between OS and PFS\overall response

17

Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer

Karim Fizazi,¹ Michael Carducci,² Matthew Smith,³ Ronaldo Damiao,⁴ Janet Brown,⁵ Lawrence Karsh,⁶ Piotr Milecki,⁷ Michael Rader,⁸ Neal Shore,⁹ Sylvia Todoros,¹⁰ Hwei Wang,¹¹ Qi Jiang,¹² Roger Dansey,¹³ Carsten Goessl¹⁰

¹Hellmut-Kocher-Strasse, University of Paris, Ville d'France
²Sabry Hospital, Dana-Farber Cancer Center, John's Hopkins, All India, IND USA
³Rosario's Health Center, Rosalia's Cancer Center, Santa Ana, USA
⁴Prokida, Arkhangel'skaya, Russia, Brazil, Mexico, Brazil
⁵San Jose Hospital, Clinical Center, Seattle, WA, USA
⁶The Medical Center of Colorado, Denver, CO, USA
⁷Westchester Community College, Putnam County, NY, USA
⁸North Shore Cancer Center, Naples, Florida, Italy, USA
⁹Carolina Biological Research Center, Mills Road, NC, USA
¹⁰Yongin-si, Hwasong-dong, Korea, USA

Background

- Up to 75% of advanced prostate cancer patients develop bone metastasis
- Bone metastases lead to osteoclast-mediated bone destruction
- Clinical consequences include skeletal-related events (SREs)²



Radiation to Bone



Pathologic Fracture



Spinal Cord Compression



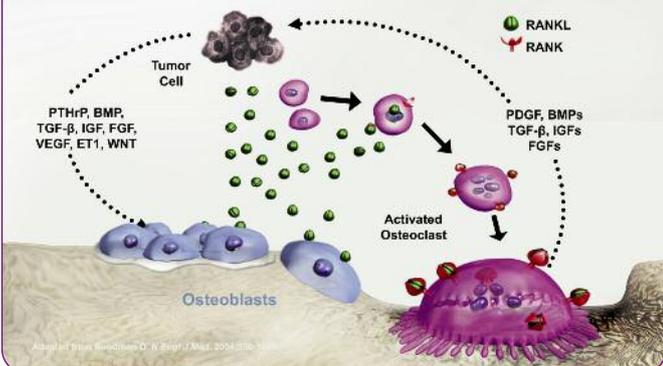
Surgery to Bone

- IV zoledronic acid (ZA) is the only bisphosphonate approved to delay or prevent SREs in castration-resistant prostate cancer³

¹Coleman R. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(20 Suppl):6243s-6249s. ²Coleman RE. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:165-76. ³Saad F, Gleason DM, Murray R. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1458-1468.

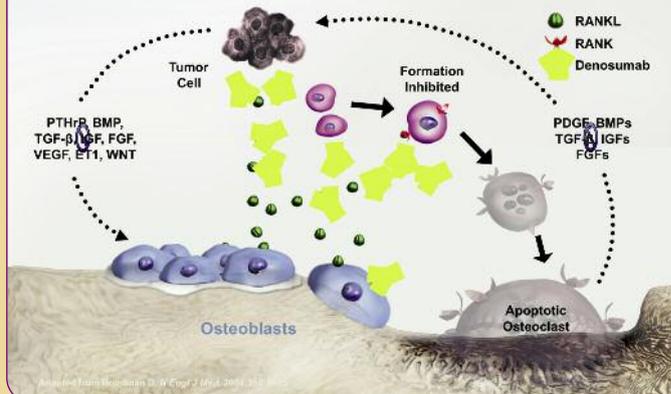
18

RANKL Is a Central Mediator of the "Vicious Cycle" of Bone Destruction in Metastatic Cancer



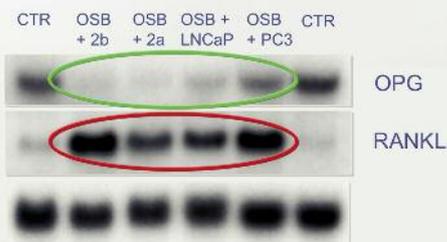
20

Denosumab May Interrupt the "Vicious Cycle" of Cancer-Induced Bone Destruction



21

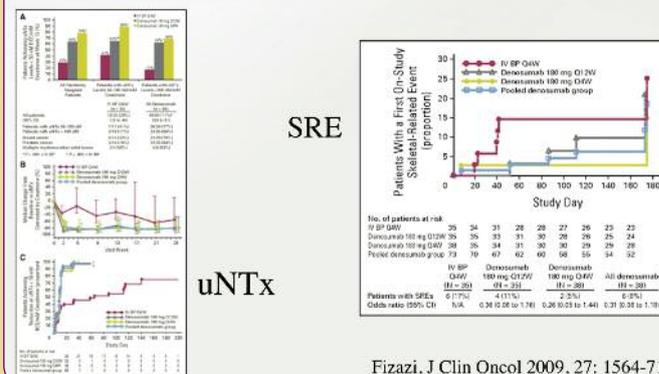
RANKL and OPG Expression in Osteoblasts When Co-cultured With Prostate Cancer Cells



Fizazi et al. *Clin Cancer Res* 2003;9:2587-2597

22

Promising results of Denosumab in a randomized Phase II trial



Fizazi, *J Clin Oncol* 2009, 27: 1564-71

23

Study Design: International, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study

Key Inclusion

- Hormone-refractory (castration resistant) prostate cancer and bone metastases

Key Exclusion

- Current or prior IV bisphosphonate treatment

Denosumab 120 mg SC and Placebo IV* every 4 weeks (N = 950)

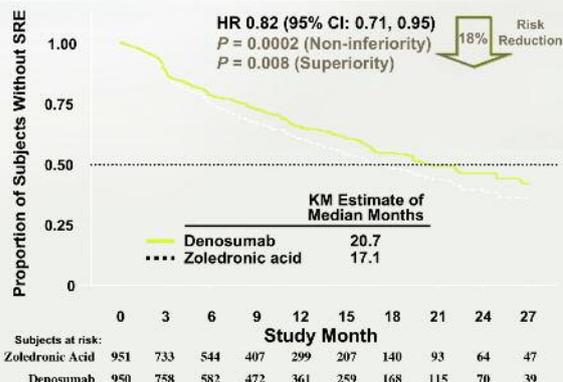
Zoledronic acid 4 mg IV* and Placebo SC every 4 weeks (N = 951)

- Calcium and Vitamin D supplemented in both treatment groups
- Accrual period from May 2006 to December 2008
- Analysis cut-off date October 2009

*Per protocol and Zometa® label, IV product dose adjusted for baseline creatinine clearance and subsequent dose intervals determined by serum creatinine. No SC dose adjustments made due to increased serum creatinine.

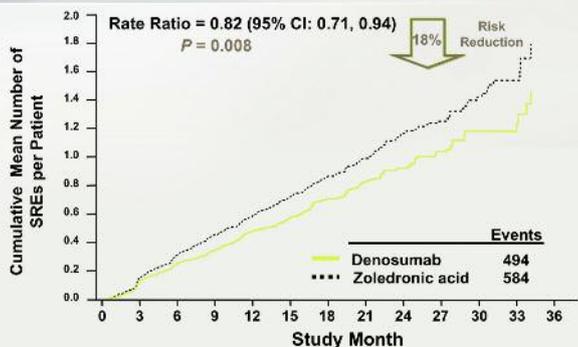
24

Time to First On-Study SRE



25

Time to First and Subsequent On-Study SRE* (Multiple Event Analysis)



*Events occurring at least 21 days apart

26

Adverse Events of Interest

| Subject incidence, n (%) | Zoledronic Acid (N = 945) | Denosumab (N = 943) |
|--|---------------------------|---------------------|
| Infectious AEs | 375 (39.7) | 402 (42.6) |
| Infectious serious AEs | 108 (11.4) | 130 (13.8) |
| Acute phase reactions | 168 (17.8) | 79 (8.4) |
| Renal AEs* | 153 (16.2) | 139 (14.7) |
| Cumulative rate of osteonecrosis of the jaw (ONJ) [†] | | |
| Year 1 | 5 (0.5) | 10 (1.1) |
| Year 2 | 8 (0.8) | 22 (2.3) |
| Hypocalcemia | 55 (5.8) | 121 (12.8) |
| New primary malignancy | 10 (1.1) | 18 (1.9) |

[†]P = 0.09

27

Summary

- Denosumab was superior to zoledronic acid in preventing/delaying:
 - First SREs
 - Multiple SREs
- Notable adverse events occurring in both treatment groups included hypocalcemia and ONJ
- Denosumab continues to be studied as a potential treatment option for bone metastases
 - Administered as a monthly SC injection
 - No need for renal monitoring or dose adjustment
 - No need to manage acute phase reactions

28

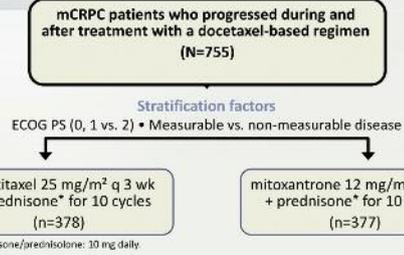
Cabazitaxel + prednisone (CBZP) versus mitoxantrone + prednisone (MP) in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with a docetaxel-based regimen

Final Results of the Phase III TROPIC Trial

Johann de Bono, MD, PhD
The Institute of Cancer Research
The Royal Marsden Hospital
Surrey, UK

On behalf of the TROPIC Investigators

TROPIC trial: Design



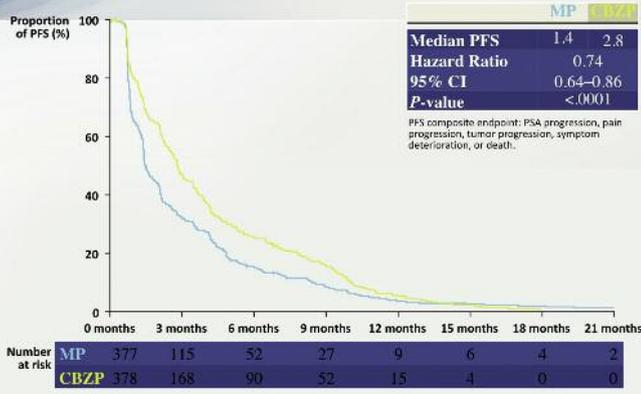
Primary endpoint: OS
Secondary endpoints: Progression-free survival (PFS), response rate, and safety

Inclusion: Patients with measurable disease must have progressed by RECIST; otherwise must have had new lesions or PSA progression

29

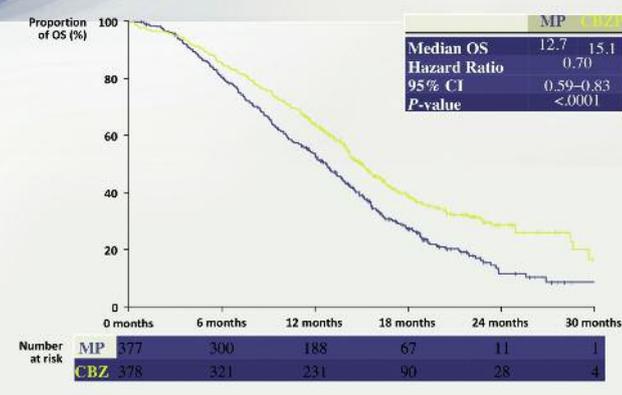
30

Progression-Free Survival (PFS) Results



31

Primary Endpoint: Overall Survival



32

Overall Survival

| Factor | Hazard ratio (95% CI) | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 |
|---|-----------------------|---|-----|---|-----|---|
| All patients | 0.70 (0.59–0.83) | | | | | |
| ECOG status: 0,1 | 0.68 (0.57–0.82) | | | | | |
| ECOG status: 2 | 0.81 (0.48–1.38) | | | | | |
| Measurable disease: No | 0.72 (0.55–0.93) | | | | | |
| Measurable disease: Yes | 0.68 (0.54–0.85) | | | | | |
| No. of prior chemo: 1 | 0.67 (0.55–0.83) | | | | | |
| No. of prior chemo: ≥2 | 0.75 (0.55–1.02) | | | | | |
| Age: <65 | 0.81 (0.61–1.08) | | | | | |
| Age: ≥65 | 0.62 (0.50–0.78) | | | | | |
| Rising PSA: No | 0.88 (0.61–1.26) | | | | | |
| Rising PSA: Yes | 0.65 (0.53–0.80) | | | | | |
| Total docetaxel dose: <225 mg/m ² | 0.96 (0.49–1.86) | | | | | |
| Total docetaxel dose: ≥225 to 450 mg/m ² | 0.60 (0.43–0.84) | | | | | |
| Total docetaxel dose: ≥450 to 675 mg/m ² | 0.83 (0.60–1.16) | | | | | |
| Total docetaxel dose: ≥675 to 900 mg/m ² | 0.73 (0.48–1.10) | | | | | |
| Total docetaxel dose: ≥900 mg/m ² | 0.51 (0.33–0.79) | | | | | |
| Progression: During last docetaxel treatment | 0.65 (0.47–0.90) | | | | | |
| Progression: <3 months since last docetaxel dose | 0.70 (0.55–0.91) | | | | | |
| Progression: ≥3 months since last docetaxel dose | 0.75 (0.51–1.11) | | | | | |

33

Most Frequent Grade ≥3 Treatment-Emergent AEs* Safety Population

| | MP (n=371) | | CBZP (n=371) | |
|---------------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| | All grades (%) | Grade ≥3 (%) | All grades (%) | Grade ≥3 (%) |
| Any adverse event | 88.4 | 39.4 | 95.7 | 57.4 |
| Febrile neutropenia | 1.3 | 1.3 | 7.5 | 7.5 |
| Diarrhea | 10.5 | 0.3 | 46.6 | 6.2 |
| Fatigue | 27.5 | 3 | 36.7 | 4.9 |
| Asthenia | 12.4 | 2.4 | 20.5 | 4.6 |
| Back pain | 12.1 | 3 | 16.2 | 3.8 |
| Nausea | 22.9 | 0.3 | 34.2 | 1.9 |
| Vomiting | 10.2 | 0 | 22.6 | 1.9 |
| Hematuria | 3.8 | 0.5 | 16.7 | 1.9 |
| Abdominal pain | 3.5 | 0 | 11.6 | 1.9 |

34

Conclusions

- Cabazitaxel demonstrated a statistically and clinically significant OS improvement compared with mitoxantrone in study population
 - 30% risk reduction of death (HR = 0.70, P < .0001)
 - Median OS improvement in favor of CBZP: 15.1 months vs 12.7 months
 - OS benefit was consistent across subgroups
- Secondary endpoints of PFS, RR, and TTP were also significantly improved
- Safety profile was predictable and manageable
 - Neutropenia, diarrhea, fatigue and asthenia were the most common adverse events

Cabazitaxel is a potential new therapeutic option for the treatment of patients with mCRPC after failure of docetaxel

35

Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: results of the SOGUG (Spanish Oncology Genito-Urinary Group) 99/01 study.

L Paz-Ares, E Solsona, E Esteban, A Saenz, JL Gonzalez-Larriba, A Antón, M Hevia, F de la Rosa, V Guillem & J Bellmunt

on behalf of the SOGUG and GUO-AEU groups.

36

SOGUG 99/01 Study Design

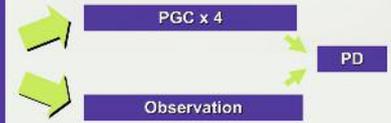
Multicenter Phase III Randomized Open Label Trial

n=142/340 planned

Eligibility:

- TCC
- Post- Cystectomy
- pT3-4 and/or pN+
- PS 0-1
- CrCl > 50 ml/min

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

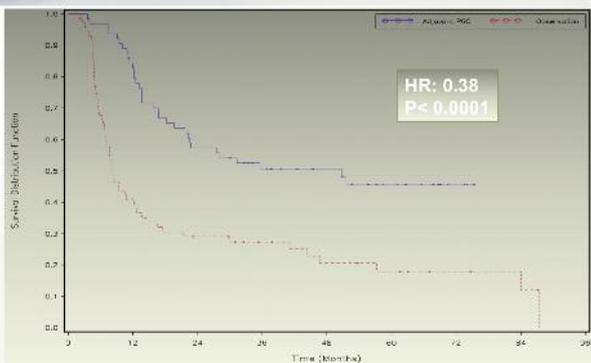


Stratification:

- PS: 0 v 1
- pN: N0 v N+

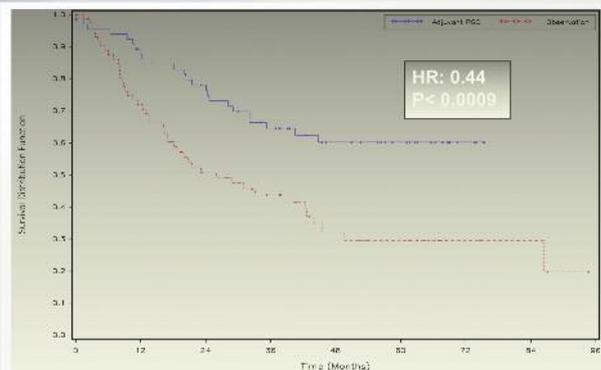
37

Progression Free Survival - ITT



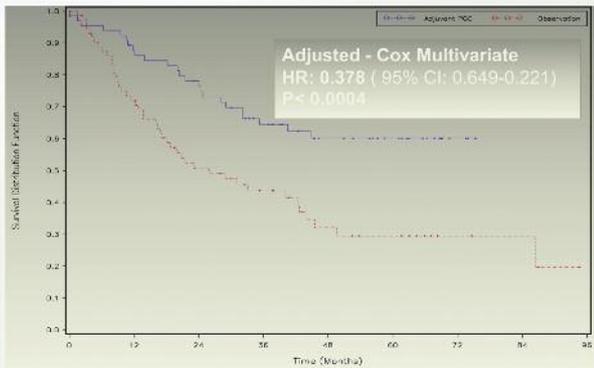
38

Overall Survival - ITT



39

Overall Survival - ITT



40

Conclusions

- Adjuvant Chemotherapy with the PGC regimen resulted in improved outcomes, including overall survival in the current study.
- Treatment compliance was high and toxicity was acceptable.
- The final sample size of the study limits the robustness of these conclusions.
- Meta-analysis of the available trials and further molecularly-tailored studies are warranted.

41

A randomized phase III intergroup study comparing standard dose BEP with high-dose Cisplatin, Etoposide, Ifosfamide (VIP) plus stem cell support in males with poor prognosis germ cell cancer (EORTC 30974)

G. Daugaard, I. Skoneczna, N. Aass, R. de Wit, M. De Santis, H. Dumez, S. Marreaud, L. Collette, J. R.G. Lluich, C. Bokemeyer, H. J. Schmall

on behalf of EORTC, GTCSG and Grupo Germinal

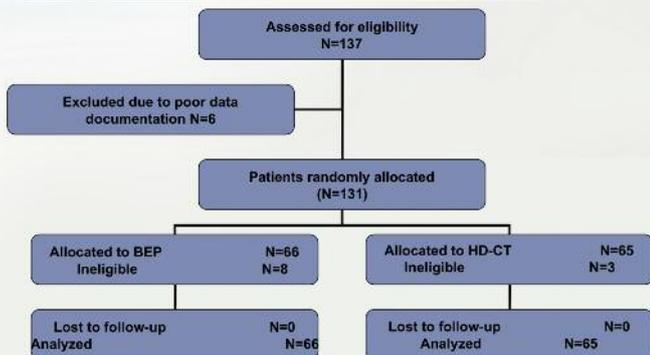
42

Treatment regimens

| | | Cisplatin every 21 days | Etoposide every 21 days | Bleomycin every week | Ifosfamide every 21 days | No. Of cycles |
|-------|--------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Arm A | BEP | 20 mg/m ² IV days 1-5 | 100 mg/m ² IV days 1-5 | 30 mg bolus IV on days 1, 8, 15 | | 4 |
| | VIP | 20 mg/m ² IV days 1-5 | 75 mg/m ² IV days 1-5 | | 1200 mg/m ² IV days 1-5 | 1 |
| Arm B | HD-VIP | 20 mg/m ² IV days 1-5 | 300 mg/m ² IV days 1-5 | | 2400 mg/m ² IV days 1-5 | 3 |

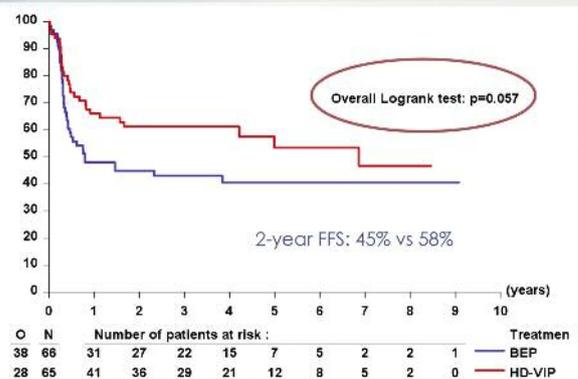
43

n= 222 planned pts

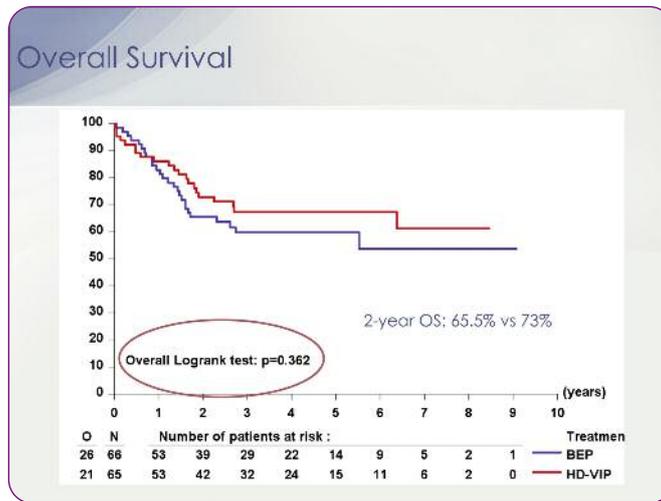


44

Failure-free survival



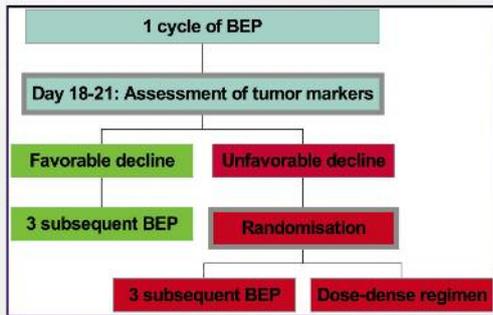
45



46

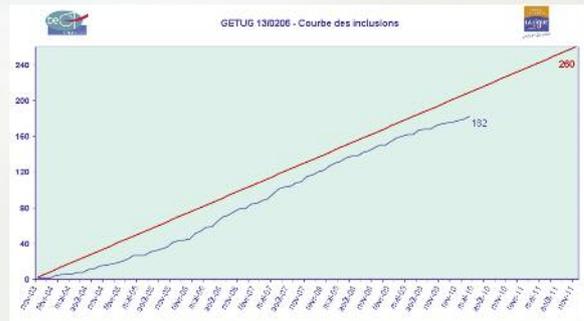
GETUG 13 trial

France + MD Anderson + Slovakia



47

GETUG 13



48

Cancer du rein

BERNARD ESCUDIER - Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

L'ASCO 2010 a apporté des réponses négatives à certaines questions d'actualité dans le cancer du rein. Quatre présentations orales ont retenu l'attention :

> Les associations thérapeutiques actuelles ne semblent pas montrer de bénéfice par rapport à la monothérapie, notamment :

- l'association temsirolimus + bevacizumab (étude « TORAVA »)
- l'association IL + bevacizumab

> Les facteurs de prédictifs de réponse à l'IL2 à fortes doses, déterminés rétrospectivement (anhydrase carbonique 9 ou CA9, histologie), ne sont pas confirmés prospectivement (étude SELECT).

> Une signature pronostique de rechute dans les formes localisées ? à confirmer après l'étude de la Cleveland Clinic et Genomic Health (Rini et al)

Parmi les nombreux posters, je retiendrai celui de L. Albiges sur les rémissions complètes sous TKI. Bien que rare, cette situation existe. L'arrêt des TKI semble légitime dans ces cas, sachant que leur reprise en cas de récurrence (environ une fois sur 2 à court terme), est le plus souvent efficace. ■

Conflits d'intérêts : aucun

4 communications orales

- Etude TORAVA: l'association Avastin Torisel n'est pas supérieure aux traitements standards
- L'IL2 à fortes doses reste active, mais les facteurs prédictifs de réponse restent absents!
- L'IL2 à fortes doses ne peut pas être donnée facilement en association
- Une ébauche de signature génétique

1

Can the combination of temsirolimus and bevacizumab improve the treatment of metastatic renal carcinoma? Results of the randomized TORAVA phase II trial

Bernard Escudier, Sylvie Négrier, Gwénaëlle Gravis, Christine Chevreau, Rémi Delva, Jacques-Olivier Bay, Lionel Geoffrois, Eric Legouffe, Ellen Blanc, Céline Ferlay for the French Group on Renal Cancer

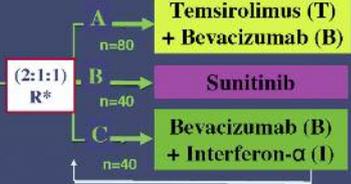
ASCO Annual 10 Meeting

2

TORAVA Study Design

Multicenter, randomized phase II study with 3 parallel groups

- mRCC
- PS 0-2
- ≥18 years
- Measurable disease (RECIST)
- No brain metastasis



*Stratification factors:
- center
- ECOG PS (0-1 vs 2)

Primary endpoint:
non-progression rate
at 48 weeks

- T: intravenously 25 mg/week
- B: intravenously 10 mg/kg every 2 weeks
- S: orally 50 mg/day - 4 weeks-2 off
- I: subcutaneously 9 MU*3/week

ASCO Annual 10 Meeting

3

Patients characteristics

| Characteristics # | Arm A B+T (n=88) | Arm B S (n=42) | Arm C B+I (n=41) |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| Age (median) | 62 | 61.1 | 61.9 |
| Male | n 63 73.3 | n 31 75.6 | n 25 64.1 |
| ECOG PS | % 77 87.5 | % 37 88.1 | % 36 87.8 |
| | 11 12.5 | 5 11.9 | 5 12.2 |
| Clear cell carcinoma | 82 95.3 | 39 95.1 | 39 100 |
| Metastatic sites > 1 | 47 54.7 | 22 53.7 | 20 51.3 |
| Metastase-free interval > 12 months | 33 38.4 | 12 29.3 | 16 41.0 |
| Nephrectomy | 72 83.7 | 40 97.6 | 33 84.6 |
| MSKCC classification* | | | |
| Good risk | 24 32.0 | 12 30.8 | 14 38.9 |
| Intermediate risk | 41 54.7 | 23 59.0 | 16 44.4 |
| Poor risk | 10 13.3 | 4 10.3 | 6 16.7 |

No significant differences between arms

* 21 missing values (13 / 3 / 5)

4

Grade ≥ 3 serious adverse events (SAE)

| | Arm A B+T (n=88) | | Arm B S (n=42) | | Arm C B+I (n=40) | |
|---------|------------------------|------|----------------------|------|------------------------|------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Death | 3* | 3.4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 11 | 12.5 | 1 | 2.4 | 3 | 7.5 |
| Grade 3 | 23 | 26.1 | 5 | 11.9 | 8 | 20.0 |

* Cardiac arrest (n=1); respiratory insufficiency (n=1); pneumothorax (n=1)

ASCO Annual 10 Meeting

5

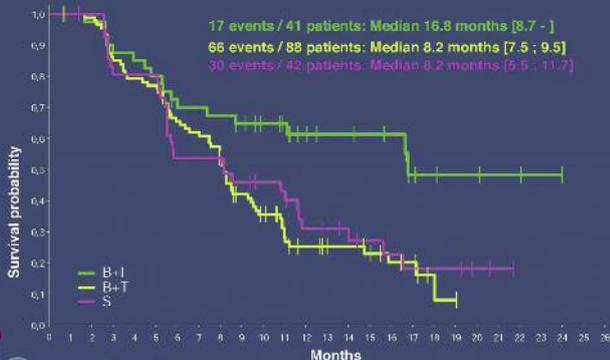
Efficacy (ITT analysis)

| | Arm A B+T (n=88) | Arm B S (n=42) | Arm C B+I (n=41) |
|--------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| NPR-48w, n | 27 | 17 | 27 |
| % (95% CI) | 30.7 (21.1-40.3) | 40.5 (25.6-55.3) | 65.9 (51.3-80.4) |
| Median PFS, months | 8.2 | 8.2 | 16.8 |
| Best ORR, % | 27.3 | 23.8 | 39.0 |
| CR | 2.3 | 0.0 | 2.4 |
| PR | 25.0 | 23.8 | 36.6 |
| SD | 47.7 | 50.0 | 34.1 |
| PD | 17.0 | 19.0 | 12.2 |
| Death, % | 31.8 | 28.6 | 24.4 |

ASCO Annual 10 Meeting

6

Progression-free survival



ASCO Annual 10 Meeting

7

Conclusions

- L'association avastin + torisel est plus toxique que prévue
- Aucune évidence de synergie
 - PFS (8.2 mois)
 - RR (27.3%)
- Cette association ne peut pas être recommandée

8

The High-Dose Aldesleukin (IL-2) “Select” Trial in Patients with Metastatic RCC

D McDermott, M Ghebremichael, S
Signoretti, K Margolin, J Clark, J
Sosman, J Dutcher, T Logan, R Figlin
and M Atkins on behalf of the Cytokine
Working Group

9

Questions

- Peut-on sélectionner les patients répondeurs à l'IL-2?
- Des facteurs rétrospectifs ont été rapportés
 - Carbonic anhydrase 9 (CA-9)
 - Clear cell histology
- Le but de l'essai est de valider ces facteurs

ASCO Annual 10 Meeting

Response Comparison

| Response* | % |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Historical rate | 14 |
| IL-2 Select Trial (all pts n=120) | 28 |
| | p=0.0016 95% CI=20.5-37.3% |
| Good Risk Patients (n=74) | 24 |
| | p=0.01 95% CI=15-36% |

ASCO Annual 10 Meeting

10

11

Response by Baseline Characteristics

| | | |
|-----------------------------|----------------------|--------|
| All Patients (n=120) | 28% (20%-37%) | 0.0016 |
| Tumor type | | |
| Clear Cell (n=115) | 30% (21%-39%) | 0.31 |
| Non-clear cell (n=5) | 0% (0%-52%) | |
| MSKCC Risk Group | | |
| Favorable (n=31) | 32% (17%-51%) | 0.08 |
| Intermediate (n=83) | 24% (15%-35%) | |
| Poor (n=6) | 67% (22%-96%) | |
| UCLA Risk Group | | |
| Low (n=10) | 30% (7%-65%) | 0.22 |
| Intermediate (n=101) | 30% (21%-40%) | |
| High (n=8) | 0% (0%-37%) | |

ASCO Annual 10 Meeting

12

Conclusions

- The RR for HD IL-2 in this trial was significantly better than the historical experience
- Clinical and pathologic features (e.g. SANI score and histology) may identify patients who are unlikely to respond to HD IL-2 and should not receive it
- In this trial, analysis of tumor based predictive markers through central pathology review and staining for CA-9 was **unable** to improve the selection criteria for HD IL-2

13

A Phase II study of bevacizumab + HD IL-2 in mRCC: A CWG study

Uday B Dandamudi MD, Music Ghebremichael PhD,
 Jeffery A Sosman MD, Meredith M Regan ScD, Mike B Atkins MD,
 Joseph I Clark MD, Janice P. Dutcher MD, Brendan B. Curti MD, Ulka
 N. Vaishampayan MD, Marc S Ernstoff, MD.



14

Results

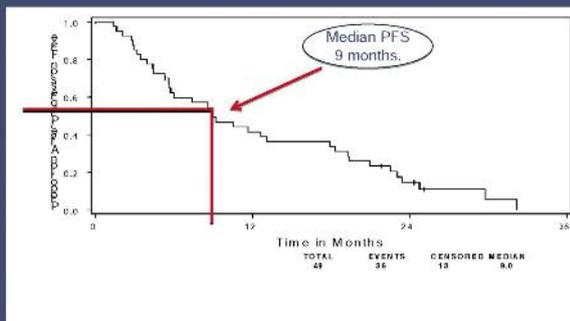
| Response | N (%) |
|---------------------|---------|
| Complete Response | 4 (8) |
| Partial Response | 10 (20) |
| Stable Disease | 21 (43) |
| Progressive Disease | 13 (27) |
| Withdrawn | 1 (2) |



16

15

Results:



Progression Free Survival



Baseline [VEGF] did not predict clinical outcomes.

Conclusions

- High-dose IL-2 + bevacizumab is feasible, with higher toxicity
- PFS of 9 months, is not better than bevacizumab
- No reason to further develop this association.

16

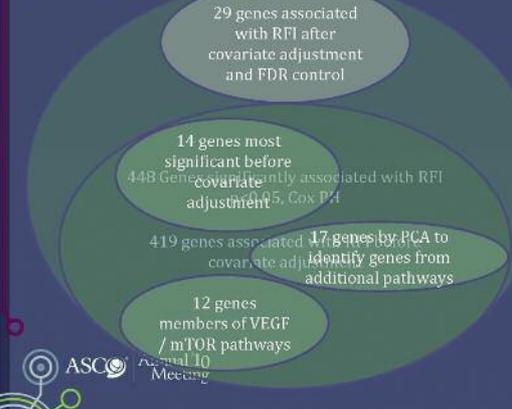
17

Identification of Prognostic Genomic Markers in Patients with Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Brian I. Rini¹, Ming Zhou¹, Hakan Aydin¹, Paul Elson¹, Tara Maddala², Dejan Knezevic², Rick Baehner², Luis Parodi³, Ron Bukowski¹, William Novotny², Audrey Goddard², Wayne Cowens²

¹ Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute, Cleveland, OH
² Genomic Health, Inc., Redwood City, CA
³ Pfizer Inc., New York, NY

72 Genes Were Selected for Further Analysis



18

19

Complete Remission with TKI in renal cell carcinomas : experience in 65 patients of the French Kidney Cancer Group

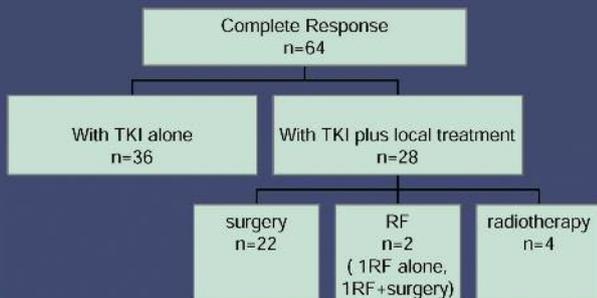
Laurence Albiges, Stephane Oudard, Sylvie Negrier, Annelie Caty, Gwenaelle Gravis, Florence Joly, Brigitte Duclos, Lionel Geoffrois, Frederic Roland, Bernard Escudier*

* For the French Intermittent Therapy Group

ASCO Annual Meeting

20

Results



ASCO Annual Meeting

21

Conclusions

- Il y a des RC sous TKI (environ 1%)
- Le traitement par TKI peut être interrompu
- Les rechutes après arrêt sont actuellement d'environ 45%
- La reprise du TKI est le plus souvent efficace

22

Sarcomes des tissus mous et GIST

AXEL LE CESNE - Institut Gustave Roussy, Villejuif

Les sarcomes/GIST ont fait l'objet de 6 séances entières et de sessions parallèles. Ces dernières sont toujours aussi riches et les discussions aussi scientifiquement relevées. Pas de grands scoops mais de grandes tendances et des idées. Il s'agissait d'un bon millésime 2010 pour les tumeurs conjonctives toujours en plein remembrement. La réussite du Groupe Sarcome Français de l'année dernière (50% des communications orales) a créé à l'évidence des tensions outre atlantique, le comité scientifique de l'ASCO n'ayant accepté cette année aucune communication orale... C'était attendu !

Tumeurs stromales (GIST)

Dix ans après le traitement du premier patient par imatinib (Glivec®), l'engouement autour des GIST et du concept des thérapeutiques ciblées dans cette pathologie est toujours aussi exceptionnel avec des sessions entières sur cette entité pourtant rare. Les enseignements de cet ASCO 2010 sur les GIST peuvent se résumer de la façon suivante :

En situation adjuvante

L'étude ACOSOG Z9001 a été réactualisée cette année avec des nouvelles données très intéressantes, notamment biomoléculaires incorporant l'index mitotique et le statut mutationnel, ce

qui était très attendu (Corless et al, abstract 10006). Les éléments nouveaux sont les suivants :

> **L'impact significatif** du Glivec® sur la survie sans progression se maintient dans le temps : avec un suivi médian de 20 mois, les survies sans progression des patients à 2 ans sont de 74% pour le bras placebo vs 91% pour le bras imatinib ;

> **L'index mitotique** (paramètre le plus puissant avec un hazard ratio à 17), la taille tumorale et le site initial du GIST conditionnent l'avenir des patients inclus dans le bras placebo : cette étude rétrospective valide la classification histo-pronostique de Miettinen de 2006 et notamment sur la valeur péjorative d'un GIST de l'intestin grêle. A noter que le risque de rechute à 2 ans des patients ayant un risque intermédiaire et à haut risque de rechute (reclassification des patients de cette étude selon la classification Miettinen) est de respectivement 24 et 59% (2% pour les bas risques). L'élément nouveau concerne la valeur pronostique défavorable d'un GIST ayant une mutation de l'exon 11 de KIT chez les patients inclus dans le bras placebo (HR 3.0) et plus particulièrement les GIST ayant une délétion au sein de cet exon. Ce n'est finalement pas surprenant de retrouver ces patients majoritairement dans les caractéristiques des patients inclus dans les études portant sur des patients ayant une GIST en rechute. Les patients présentant une mutation ponctuelle ou une insertion au niveau de l'exon 11 de

KIT, les GIST WT, PDGFRα mutés ou exon 9 mutés rechutent moins fréquemment que les précités ;

> **Le statut mutationnel** influence (on s'en doutait un peu !) le devenir des patients inclus dans les 2 bras thérapeutiques (analyse effectuée chez 513 patients) : le bénéfice de l'imatinib se voit principalement dans le groupe des patients ayant un GIST muté au niveau de l'exon 11 de KIT (PFS à 2 ans passant de 65% pour le bras placebo à 91% pour le bras imatinib) et ce quelque soit la nature de ces mutations (y compris les délétions 557-558, voire plus loin). Le bénéfice de l'imatinib dans les autres GIST est nettement plus discutable : pas d'impact sur les GIST WT (64 patients, 32 dans chaque groupe), pas d'impact sur dans le groupe des patients ayant une mutation D842V de PDGFRα (résistante *in vitro* à l'imatinib) avec d'ailleurs qu'une seule rechute chez les 28 patients présentant cette mutation exclusivement gastrique et pas d'impact sur la population des exons 9 (35 patients seulement cependant).

Concernant la population globale des PDGFRα (57 patients comprenant les 28 précités) l'imatinib fait passer la PFS à 2 ans de 76% (bras placebo) à 100% (bras imatinib). Mais de façon surprenante les 2 courbes après un an de suivi sont parallèles, sans plus aucune rechute dans les 2 bras ! Les patients du bras placebo rechutent tous précocement (dans l'année qui suit l'exérèse du GIST localisé) ou ne rechutent plus ! Pour une mutation

entraînant une évolution des GIST plutôt indolente on peut se demander si les patients du bras placebo avaient réellement un GIST localisé au diagnostic initial...A suivre

> **Ainsi une mutation de l'exon 11 de KIT a une valeur pronostique défavorable** (plus de rechutes après l'exérèse d'un GIST localisé) mais a une valeur prédictive favorable (plus grande sensibilité de ces GIST à l'imatinib).

A l'opposé, l'absence de mutation (WT) confère au GIST une valeur pronostique favorable (très peu de rechute après l'exérèse d'un GIST localisé) mais une valeur prédictive de sensibilité à l'imatinib défavorable. Quant à la résistance primitive à l'imatinib des GIST gastriques porteurs d'une substitution D842V de PDGFR α (mutation la plus fréquente de ce récepteur), déjà prouvée *in vitro*, elle a été confirmée *in vivo* sur 20 patients inclus dans les essais thérapeutiques antérieurs (*Biron et al, abstract n°10051*) : aucune réponse objective, 74% de progression tumorale, PFS médiane de 3.5 mois et médiane de survie de un an environ (supérieure à 5 ans pour les exons 11 de KIT !). A noter une nette prédominance masculine dans cette cohorte de patients (80% !).

Il n'est donc pas certain que les patients ayant un GIST présentant une mutation autre que l'exon 11 de KIT bénéficient de l'imatinib en situation adjuvante. Il faut cependant rester prudent dans ces conclusions et attendre notamment un suivi plus long et les résultats des autres études non encore publiées. Les guidelines devront être réactualisés pour une meilleure utilisation de l'imatinib en situation adjuvante.

• **Les résultats de cette étude pionnière (ACOSOG)** et le libellé de l'extension de l'AMM de l'imatinib en situation adjuvante (durée optimale inconnue) ne sont pas sans conséquences sur les prescriptions médicales puisque 56% des patients américains

(enregistrés sur le site internet **reGISTry**, N=1053 patients) reçoivent du Glivec® pendant une durée supérieure à 1 an (surtout dans les centres non académiques). La durée du traitement ne dépend curieusement pas ni du site tumoral initial (un peu plus long cependant dans les GIST du grêle), ni de la taille et ni de l'index mitotique ! (*Trent et al, abstract 10061*). Autant dire que les classifications histo-pronostiques (*Fletcher 2002 ou Miettinen 2006*) ne sont pas utilisées en routine aux Etats-Unis. Il en est certainement de même en Europe, même si le libellé de l'AMM est un peu plus restrictif (risque intermédiaire et à haut risque de rechute selon la classification de Miettinen)

• **La classification de Joensuu** (*Human Path 2008, 39 : 1411-19*) simplifie celle de Miettinen tout en rajoutant un critère pronostique défavorable, la rupture tumorale spontanée préopératoire ou provoquée pendant l'acte opératoire. Cette classification, qui peut faire passer immédiatement un GIST de très faible risque de récurrence à un GIST à haut risque (quelle que soit la taille ou l'index mitotique initial) a été validée sur une série de 549 patients polonais ayant un GIST localisé (*Rutkowski et al, abstract n° 10018*) : la probabilité de récurrence à 5 ans passe de 92% (bas risque) à 81% (risque intermédiaire) et à 29% pour les haut risque (dont les 7% de patients ayant un GIST rompu initialement). Même son de cloche sur une série allemande (*Oladeji et al, abstract n°10053*) : 27/554 patients (5%) avec un GIST localisé ont présenté une rupture tumorale initialement : tous les patients (sauf un) ont rechuté après un délai médian de 22 mois, quel que soit le risque initial (Miettinen), et les patients avec une délétion 557-558 de KIT rechutent encore plus tôt (11 mois).

• **Une nouvelle étude monocentrique comparative non randomisée** vient s'ajouter à la déjà longue liste de ces

essais qui démontrent toutes un avantage significatif de l'imatinib en situation adjuvante (ou néoadjuvante) par rapport à un bras surveillance.

Il s'agit en fait d'études séquentielles, le devenir des patients recevant du Glivec® étant comparé à celui observé sur une série historique du même centre (*Nilsson et al, abstract 10087*). Il n'en reste pas moins que toutes ces études vont dans le même sens : ici, une PFS à 5 ans passant de 35 (sans imatinib) à 85% (avec imatinib) pour les patients ayant bénéficié d'une exérèse de type R0 et une PFS à 5 ans passant de 5 à 55% pour d'autres patients n'ayant bénéficié d'une chirurgie non optimale de type R2. A noter que la taille des GIST localement avancées vus dans ce même centre a décliné de 10 cm entre l'ère avant 2002 et après (de 20 à 10 cm). Le type d'intervention n'était donc pas identique pendant ces 2 périodes.

■ GIST et mutations

On ne pourra plus se passer dans un avenir proche du statut mutationnel du GIST, lorsque l'on prendra en charge un patient, aussi bien en situation adjuvante (voire plus haut) qu'en situation de rechute (voire plus bas), l'incidence des mutations semblant évoluer dans le temps (du micro-GIST à la métastase) couplée à l'incidence croissante des nouveaux agents efficaces dans cette maladie. Que devons-nous retenir cette année sur ce sujet ?

• L'un des scoops des 2 années précédentes concernait le rôle potentiel de l'**IGF1R** dans la tumogénèse des GIST wild type (WT) (non mutés sur KIT et PDGFR, 10 à 15% de l'ensemble des GIST), moins sensibles à l'imatinib que les GIST mutés. Une amplification du gène (non muté, situé sur le chromosome 15q25) et une sur-expression du récepteur avaient été mises en évidence dans pratiquement tous les cas de GIST WT (dont ceux appartenant à la triade de Carney) et de GIST pédi-

triques (presque tous WT) (ASCO 08, *Godwin et al, abstract 1057*; ASCO 09, *Corless et al, abstract 10506*). On attendait des phases I ou II sur le sujet : ...rien.

Les études testant un inhibiteur IGF1R dans les sarcomes d'Ewing et autre sarcome s'étant avérées décevantes (voir chapitre sur les sarcomes) on peut se demander si les industriels vont poursuivre leur développement dans une niche de niche...

- Une approche intéressante, celle de modifier la configuration conformationnelle du récepteur KIT en situation de résistance à l'imatinib (survenue de nouvelles mutations résistantes au sein des exons 13, 14, 17 ou 18 de KIT) par l'administration d'inhibiteurs ou de modificateurs de la poche enzymatique du récepteur afin que les TKIs puissent continuer à exercer un blocage enzymatique complet (*Heinrich et al, abstract n° 10007*) : trois inhibiteurs de la **switch pocket kinase** ont été testés isolément sur des lignées cellulaires de GIST : ils sont tous actifs sur les différentes lignées cellulaires particulièrement résistantes à l'imatinib (GIST WT, PDGFR α y compris la mutation D842V de l'exon 18). Il est cependant loin d'être certain que ces modificateurs « conformationnels » des récepteurs kinases aient un quelconque avenir en clinique puisqu'ils ne sont absolument pas spécifiques des récepteurs KIT ou PDGFR ! Ils pourraient venir complètement déréguler tous les récepteurs de tyrosine kinase....

- Dans la suite du programme **MolecGIST** présenté l'année dernière (ASCO 09, *J.F Emile et al, abstract 10535*) les caractéristiques des 10 mutations les plus fréquentes (représentant environ 50% de tous les GISTs) ont été rapportées cette année sur 499 GIST séquencés, toujours par J.F Emile (*abstract n°10034*) : les mutations ponctuelles sur les codons 557, 560 et 576 appartiennent aux GIST de faible

risque de rechute (Miettinen), celles sur 559 et les mutations de l'exon 18 de PDGFR au risque intermédiaire de rechute et le groupe des délétions (557-558 ou 560) au haut risque de rechute. Ces dernières sont en effet très souvent retrouvées en situation métastatique : il s'agit de mutations au pronostic défavorable mais prédictives d'une plus grande sensibilité à l'imatinib. Une disomie uniparentale a par ailleurs été détectée (par SNP) par la même équipe sur 75% des chromosomes de 22 GIST impliquant le plus souvent les chromosomes 4 et 11 (*Lourenco et al, abstract n°10044*). Des amplifications ou altérations génétiques de certaines régions sur les chromosomes 1, 14 et 22 sont par ailleurs fréquemment retrouvées dans les GIST (*Nannini et al, abstract n°10039*)

■ En situation néo-adjuvante

peu de communications cette année : il s'agit d'une situation relativement rare, les GIST localisés étant le plus souvent opérés et les GIST localement avancés, le plus souvent à haut risque de récurrence, ayant déjà des métastases au diagnostic (visibles radiologiquement ou infra-cliniques révélées par l'imatinib). Si l'imatinib en situation d'induction doit être impérativement discuté avant une intervention chirurgicale, c'est devant un GIST rectal où la préservation sphinctérienne est primordiale : la taille médiane des GIST rectaux est de 65 mm, le plus souvent chez des hommes, et ils ont préférentiellement des mutations au niveau de l'exon 11 de KIT (*Duffaud et al, abstract n°10055*). Les patients opérés d'emblée récidivent significativement plus souvent (50%) que ceux qui ont bénéficié d'un traitement par imatinib avant la chirurgie (13.5%). Même s'il est difficile de comparer ces deux cohortes de patients entre eux, il semble indispensable de discuter systématiquement ces dossiers dans un comité pluridisciplinaire.

L'imatinib doit être repris en situation adjuvante, les GIST rectaux faisant le plus souvent partie des GIST à haut risque de rechute (index mitotique élevé)

■ En situation de rechute ou avancée, l'étude BFR14

Close aux inclusions depuis Mai 2009 (434 patients inclus) est toujours aussi riche en enseignements. Elle a été une nouvelle fois ée à l'honneur à l'ASCO (septième année consécutive, 3 posters discussion) puisque l'abstract sur les résultats attendus de la randomisation à 5 ans, quoique accepté qu'en poster discussion, a été sélectionné parmi les meilleurs communications (best of ASCO) scientifiques. Quoi de neuf cette année dans cette étude académique?

> La question sur la durée optimale de l'administration de l'imatinib est posée par l'étude BFR14 depuis 2002 chez les patients répondeurs (non progressifs sous traitement) présentant un GIST métastatique à l'inclusion. L'imatinib ne doit pas être arrêté après une ou trois années de traitement puisque la majorité des patients re-progressent dans les 7 mois en médiane après son interruption. La même question était donc posée après 5 années de traitement, les patients longs répondeurs étant randomisés une nouvelle fois, entre arrêt du traitement et poursuite. Compte-tenu des résultats observés lors des randomisations précédentes, un modèle bayésien avait été opté pour cette nouvelle randomisation, avec une analyse du critère principal (PFS dans les 2 groupes) planifié tous les 3 mois. Les résultats se passent une nouvelle fois de commentaires (*Ray-Coquard, abstract n° 10032*) :

- Vingt-quatre patients ont été randomisés depuis Novembre 2007, 13 dans le bras arrêt, 11 dans le bras poursuite.

En mai 2010, sur les 21 patients évaluable (recul suffisant) aucun patient

du bras poursuite (0/10) n'a développé de résistance secondaire sous imatinib contre 7/11 dans le bras arrêt, après une médiane de suivi d'un an.

- **La probabilité de conclure** que le bras arrêt entraîne plus de rechutes que le bras poursuite avec une probabilité de plus de 95% (critère principal de l'étude) a été atteinte en mai 2010 (98.5%)

- **La médiane de progression** des patients randomisés dans le bras arrêt est de 12.6 mois (supérieure donc de 5 mois par rapport aux 2 randomisations précédentes), non atteinte dans le bras poursuite (p=0.0317)

- **Il est encore trop tôt pour savoir** comment se comportent les patients ayant repris l'imatinib après progression mais il est vraisemblable que les résultats soient similaires à ceux observés lors des randomisations précédentes

- **Les randomisations à cinq ans** sont suspendues et les patients informés des résultats. Les patients peuvent s'ils le désirent reprendre l'imatinib avant même toute nouvelle progression documentée.

- **Le nombre des patients long répondeurs** étant trop faible, aucun autre amendement dans cette étude n'est à priori prévu.

Encore une fois, malgré une sélection naturelle des patients longs répondeurs, l'arrêt de l'imatinib semble impossible à proposer en routine chez les patients métastatiques (avec lésions résiduelles visibles ou non !). En cas d'arrêt de l'imatinib (quelque soit la durée) pour des raisons justifiées ou non, comme une grossesse chez une femme jeune, un désir du patient, des toxicités psychologiquement mal vécues, des vacances prolongées... les patients doivent être prévenus et doivent accepter l'idée d'une re-progression ultérieure pour une meilleure acceptation de la reprise du traitement.

Ces résultats peuvent s'appliquer aisément aux situations adjuvantes notamment dans les GIST à haut risque

de récurrence, avec des métastases infra-cliniques au diagnostic (50% de reprise évolutive dans les 18 mois qui suivent l'acte opératoire) où la durée optimale n'est pas connue mais certainement supérieure à un an. Les résultats de l'étude germano-scandinave (1 an vs 3 ans d'imatinib dans les hauts risques de récurrence) seront dévoilés à l'ESMO 2010 à Milan en Septembre prochain.

> **Une question fondamentale posée indirectement par cette étude** est l'incidence et le délai d'obtention d'une **résistance secondaire à l'imatinib** dans les 2 bras thérapeutiques (première progression dans le bras poursuite, seconde dans le bras arrêt). Nous avons rapporté l'année dernière que non seulement l'arrêt de l'imatinib après un et trois ans de traitement n'influençait pas négativement la survie des patients mais que l'incidence des résistances secondaires semblait décroître avec le temps d'administration de l'imatinib (ASCO2009, Duffaud et al, abstract 10508). Les résultats rapportés cette année renforcent cette impression : si l'on se base sur les patients randomisés dans les bras poursuites après un, trois et cinq ans de traitement par imatinib, la survie sans progression (première PD sous imatinib 400 mg/j) 2 ans après leur randomisation après 1 et 3 ans d'imatinib passe déjà de 62% à 80% respectivement. Un an après la randomisation des patients dans le bras poursuite après 5 ans de traitement la PFS est de 100% ! (Ray-Coquard et al, abstract n°10032). Ces résultats évoquent donc, pour le plus grand bien des patients, que si la survie sans progression est en médiane de 24 mois lorsque l'on instaure un traitement par imatinib à la dose de 400 mg/j, les probabilités d'échappement sous traitement diminuent avec la durée de son administration et qu'un plateau est possiblement obtenu après 5 ans de traitement. Si le terme de guérison est difficilement prononçable chez des patients métastatiques puisque la

maladie réapparaît peu ou prou de temps après l'arrêt de l'imatinib, le terme de rémission complète prolongée voire définitive peut être aussi « doux » à entendre chez des patients qui n'arrêtent jamais le traitement et qui le prennent pendant une durée minimale de 5 ans.

> Il est aussi intéressant d'évaluer le devenir des patients randomisés dans les bras « arrêt ». L'année dernière nous avons rapporté que le type de réponse obtenu sous imatinib au moment de leur randomisation pouvait influencer leur devenir : le délai moyen de reprise évolutive est de 1 an pour les patients en rémission complète, de 5 mois environ pour les autres (ASCO 09, Chevreau et al, abstract 10549). Cette année nous nous sommes intéressés au devenir de ces mêmes patients (57 patients randomisés dans les bras arrêt à un et trois ans d'imatinib) et à leur devenir lorsque l'imatinib a été ré-introduit (lors de la 1^{ère} PD) : combien de temps ces patients gardent-ils une sensibilité sous ce même traitement (temps jusqu'à la 2^{ème} PD) ?

Les résultats de cette analyse montrent que (Le Cesne et al, abstract n°10033) : les patients ayant un intervalle de progression court (moins de 6 mois) entre l'arrêt du Glivec® et la 1^{ère} PD vont répondre significativement moins longtemps à la reprise de ce même traitement. Il semble également que le statut mutationnel initial influence le devenir de ces patients : les patients présentant une délétion des codons 557-559 de l'exon 11 de KIT gardent une sensibilité remarquable et prolongée à la reprise du Glivec®, ce qui ne semble pas être le cas lorsque ces mêmes codons sont mutés ponctuellement. Il semble ainsi intéressant pour cette cohorte de patients (délétion 557-559) de ne jamais arrêter l'imatinib aussi bien en situation adjuvante (rechutes très précoces et fréquentes dans les 2 bras de l'ACOSOG Z9001) qu'en situation

métastatique (sensibilité prolongée, peu de résistance secondaire)

> **Le statut mutationnel**, on le sait depuis longtemps, influence le devenir des patients ayant un GIST avancé, aussi bien en termes de PFS que de survie globale. JY Blay et al (abstract n°100019) ont analysé le devenir des 101 patients ayant une mutation connue de l'exon 11 de KIT parmi les patients inclus dans l'étude BFR14 en excluant les patients randomisés dans les bras arrêts : les GIST présentant une mutation débutant à partir du codon 560 sont plus souvent originaires du grêle que les autres, les patients présentant un GIST muté avant le codon 555 ont une sensibilité à l'imatinib plus prolongée dans le temps que les autres, à l'inverse de ceux présentant une mutation qui débute entre le codon 555 et 559 (sauf les délétions 557-558 qui représentent un groupe à part). Ces derniers résultats confirment les datas précédentes et posent des questions qui demeurent non résolues : que doit-on faire devant un GIST présentant une mutation qui débute entre le codon 555 et 559 (en dehors des délétions 557-558) ? Analyse pharmacocinétique ? Doublement des doses précoces ? A suivre...

> **La question de l'intérêt d'une chirurgie d'exérèse** des lésions résiduelles chez les patients répondeurs sous imatinib reste toujours d'actualité et ne sera résolue que par les 2 études randomisées posant cette question actuellement (étude Surgist de l'EORTC et études chinoise). Après les résultats du BFR14 il y a 2 ans, une étude allemande rétrospective retrouve aussi un bénéfice de cette chirurgie sur le devenir des patients opérés (à condition d'une exérèse complète des métastases et en situation de réponse sous imatinib) : huit ans de médiane de survie pour ces patients contre 4 ans pour les autres (exérèse R2 ou pas de chirurgie) (Nguyen et al,

abstract n°10047). Comme le souligne l'auteur, ces études rétrospectives sont bien entendu biaisées, les patients opérés étant hautement sélectionnés (peu de masse tumorale, bon état général, réponse à l'imatinib...). Les deux études randomisées actuelles doivent être impérativement poursuivies pour répondre à cette question primordiale pour les patients.

Compliance, dose et effet-dose

Le reGISTry est un grand pourvoyeur d'information sur la vraie vie en dehors des centres de références : environ un tiers des patients ne reçoit pas la dose théorique quotidienne de 400 mg d'imatinib (Pisters et al, abstract n°10072), le plus souvent lié à des toxicités ou à des progressions tumorales sous imatinib : toute sorte de schéma thérapeutique est rapportée dans cette étude, de 50 mg par jour à des administrations alternées (un jour sur 2, 2 jours sur 3, 3 ou 4 jours par semaine), la modulation quotidienne la plus fréquente étant le fractionnement de la dose totale en 2 prises (200 mg matin et soir) mais également des doses différentes par jour, un peu comme les anticoagulants oraux.

Est-il toujours utile de doubler les doses d'imatinib en cas de progression documentée sous 400 mg ?

Pas de grand scoop cette année sur le sujet : l'escalade des doses restent un standard avant de switcher vers le sunitinib ou autre « ib » en cours d'étude. Pour ceux qui avaient encore un doute sur le sujet, la réponse au PET-scan au J7 et J35 après l'escalade des doses de 400 à 800 mg/j n'est pas prédictive de la PFS (Rodriguez Espindola et al, abstract n°10081). Il est donc inutile d'alourdir la note financière déjà élevée par le doublement des doses : la PFS médiane des patients sous 800 mg est de 5.3 mois et une non progression selon les critères RECIST est une réponse dans les GIST.

Y a-t-il de la place pour tester en première ligne de traitement

En situation tumorale avancée (GIST localement avancés et/ou métastatiques) des inhibiteurs tyrosines kinases autres que l'imatinib, malgré son efficacité remarquable ?

Le dasatinib (Sprycel®, BMS) est actuellement à l'étude dans une un essai coordonné par le SAKK et les résultats seront vraisemblablement connus en 2011. Le masitinib (AB1010, ABscience) donne des résultats similaires à l'imatinib sur une petite étude de phase II présentée l'année dernière (ASCO 09, Le Cesne et al, abstract 10507) et se compare actuellement à l'imatinib dans une étude de phase III internationale. Les premiers résultats de la phase II multicentrique testant le nilotinib (Tasigna®, Novartis) (voire plus loin pour les caractéristiques) en première ligne étaient attendus (Casali et al, abstract n°TPS332) : sur les 14 patients ayant reçu au moins 6 mois de traitement (400mg matin et soir) 85.7% des patients ont bénéficié du Tasigna® avec 42.9% de réponse RECIST et le même pourcentage de maladie stabilisée, 2 patients ayant progressé dans les 6 premiers mois. Des réponses ont été observées également sur des GIST WT. Une étude de phase III randomisée est actuellement en cours, comparant le nilotinib (800 mg/j) à l'imatinib (400 mg) en première ligne de traitement. A suivre...

Une association originale d'imatinib (400 ou 800 mg/j selon la nature des exons) et d'interféron (peg-interféron α -2b une fois par semaine) a été rapportée par le MDAnderson de Houston (Chen et al, abstract n°10035) sur 8 patients en première ligne : 100% de réponse PET et 100% de réponse Choi, élévation plasmatique de l'IFN γ et du TNF α , activation des lymphocytes cytotoxiques et des NK chez tous les patients analysés.

Pourquoi les inclusions se sont-elles arrêtées à 8 patients ?

Rappelons que dans la LMC, les patients ayant reçu antérieurement un traitement par IFN α sont possiblement ceux qui rechutent le moins à l'arrêt de l'imatinib après l'obtention d'une réponse moléculaire complète.

A suivre également de près !

■ Dans la guerre des inhibiteurs de tyrosine kinase

Possiblement efficaces au-delà de la première ligne thérapeutique, seul le **sunitinib** a obtenu à ce jour une AMM en 2006 dans les GIST réfractaires/résistants/intolérants à l'imatinib.

Quoi de neuf cette année dans les « ib » ?

> Validation de l'efficacité du **sunitinib (Sutent[®], Pfizer)** en 2^{ème} ligne de traitement sur une série de 88 patients sud-coréens selon les deux schémas thérapeutiques les plus usités (*Ryu et al, abstract n°10083*) : 10.2% de réponse objective RECIST, 69.3% de maladie stabilisée, une survie médiane sans progression de 7.1 mois et une survie globale médiane de 17.6 mois. Comme attendu les patients ayant une mutation au niveau de l'exon 9 de KIT bénéficient le plus du sutent[®] en terme de réponse et de survie sans progression que les patients ayant une mutation au niveau de l'exon 11 de KIT (mais non significativement). Une analyse détaillée des variations tensionnelles sous sunitinib dans l'étude pionnière randomisée a été rapportée cette année (*Ewer et al, abstract n°10059*) : l'incidence d'une HTA significative (augmentation de la systolique de base de 25 mm ou >180 à une reprise, de la diastolique de 15 mm ou supérieure à 120 à une reprise, modification du traitement hypertenseur) est de 10.7% (risque 2.5 fois plus élevé que dans le groupe placebo). La survenue de ces événements se situe en médiane au 5^{ème} cycle de sutent[®],

88% des patients ayant développé une HTA sévère (7% des patients) avait des problèmes tensionnels à l'inclusion). Une surveillance tensionnelle est requise sous sunitinib, principalement pendant les 6 premiers mois de traitement.

> **Le nilotinib (Tasigna[®], Novartis)** est un inhibiteur tyrosine kinase de 2^{ème} génération actif sur KIT, PDGFR et Bcr-Abl (d'où son développement initial dans la LMC et son AMM dans cette indication en 2007) et sur des lignées cellulaires résistantes à l'imatinib. Plusieurs communications cette année sur le nilotinib chez des patients prétraités :

- **L'étude ENESTg3 était attendue** : il s'agissait d'une étude de phase III randomisée (2 : 1) ayant inclus 248 patients, comparant le nilotinib seul aux meilleurs traitements de support (comprenant la poursuite de l'imatinib ou du sunitinib) chez des patients en 3^{ème} ligne de traitement. Cette étude est...négative et positive ! (*Reichardt et al, abstract n°10017*) : négative en « intent to treat » en PFS et OS, positive si l'on exclut les patients qui n'aurait pas du être inclus. Cette étude prévoyait la poursuite du sunitinib ou de l'imatinib chez des patients progressifs sous ces mêmes traitements. Hors cette progression n'est pas documentée chez un nombre non négligeable de patients, faussant bien entendu les résultats : en analysant les vrais 3^{ème} lignes de traitement (197 patients), les patients recevant du nilotinib survivent significativement plus longtemps que les autres (405 vs 280 jours (p=0.02). Il n'y a pas de mauvaise drogue mais de mauvaises études...

- Deux phases II : une japonaise multicentrique sur 35 patients (*Nishida et al, abstract n°10015*) avec une PR et deux tiers de SD (dont 9 supérieure à 24 semaines), une PFS médiane de 113 jours et une survie médiane de 310 jours. L'autre étude est italienne et unicentrique portant sur 15 patients, arrêtée pour non efficacité (PFS médian de 2

mois) (*Cauchi et al, abstract n°10090*). A noter que la réponse partielle et une stabilisation prolongée dans l'étude japonaise et la seule SD prolongée dans l'étude italienne ont été observées chez des patients porteurs d'un GIST muté initialement sur l'exon 11 de KIT et qui ont acquis une mutation de l'exon 17 de KIT...à suivre.

- Une gastrectomie initiale pourrait modifier les paramètres PK du nilotinib si l'on croit les données de l'étude sud-coréenne portant sur 17 patients (*Kim et al, abstract n°10016*) qui confirme par ailleurs l'efficacité du nilotinib administré en 3^{ème} ligne de traitement (même résultats que l'étude japonaise ci-dessus) : l'AUC est de 8500 hmg/ml pour les patients ayant subi des interventions gastriques mutilantes vs 15900 pour les autres. A confirmer. La tolérance du nilotinib est tout à fait acceptable avec des toxicités de grade 1-2 similaires à celles observées avec l'imatinib dans toutes ces études.

> **Le sorafenib (Nexavar[®], Bayer)**, pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFR, VEGFR et des sérines/thréonine kinases (RAS/RAFMEK/ERK) était à l'honneur l'année dernière (*ASCO 09, Heinrich et al, abstract 10500, communication orale*). On attendait des phase II dans les GIST présentant des nouvelles mutations sensibles *in vitro* au Nexavar[®] : rien !

> **Les inhibiteurs de la PI3 kinases comme le GDC-0941 (Genentech)** pourraient avoir un certain avenir dans les GIST : dans des modèles de xénogreffes (lignées GIST mutées exon 11), le traitement concomitant imatinib et GDC-0941 semble synergique avec une diminution significative de la régression tumorale à l'arrêt du traitement (par rapport aux traitements administrés isolément), une augmentation de l'apoptose cellulaire et de la nécrose tumorale après exérèse des tumeurs résiduelles (*Floris et al, abstract n°10020*)

> **L'imatinib** : la reprise de l'imatinib en 3 ou 4^{ème} ligne de traitement est un standard (accord d'expert, guidelines ESMO 2009), ce dernier maintenant une activité non négligeable sur les cellules tumorales gardant la mutation initiale sensible à l'imatinib. Confirmation cette année sur une étude rétrospective non randomisée japonaise (*Sawaki et al, abstract n° 10064*) : la survie médiane des 14 patients ayant repris de l'imatinib (400 mg/j) est de 22 mois contre 4 mois pour ceux qui n'ont reçu que des soins de support.

> **L'évérolimus (RAD001, Effector[®], Novartis)** tarde à éclore dans les GIST, à l'inverse d'autres modèles tumoraux : une étude de phase II en 2 étapes (au moins 7 « réponses » requises sur les 24 premiers patients) testant la combinaison imatinib (600 mg/j) évérolimus (2.5 mg/j) a été rapportée cette année par les allemands (*Hohenberger et al, abstract n° 10048*) : malgré l'obtention de 9 maladies stabilisées à 4 mois sur les 24 premiers patients inclus, la deuxième étape (inclusion de 29 patients supplémentaires) n'a pas été entreprise, en grande partie liée à l'émergence de traitements concurrents dans les GIST résistants ou réfractaires à l'imatinib/sunitinib. La bonne tolérance de cette association mérite cependant d'être soulignée et peut être envisagée chez certains patients long survivants et demandeurs de traitement spécifiques.

Un bénéfice clinique de l'évérolimus administré isolément (10 mg/j) a été également observé chez un quart des patients (GIST 3^{ème} ligne) inclus dans une phase II qui testait également le RAD001 dans les sarcomes des tissus mous (18% de bénéfice clinique) (*Richter et al, abstract n°10038*)

■ Pour être définitivement complet dans la thématique GIST cette année à l'ASCO, à noter :

- Une nouvelle communication sur l'association GIST-autre cancer qui n'est pas si anodine si l'on en croit l'étude rétrospective anglaise (*Busulu et al, abstract n°10084*) : 14% des GIST ont eu, ont ou vont développer une deuxième néoplasie maligne (œsophage, estomac, côlon, prostate...) même sous traitement par imatinib. La probabilité de développer également une tumeur desmoïde / fibromatose (mutation sur l'exon 3 de la bêta-caténine, pas de mutation de KIT) lorsque l'on a un GIST est supérieure à celle de la population générale (*Dumont et al, abstract n°10052*).

- Une analyse du Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) sur 33 patients présentant un GIST c-kit négatif (*Martin-Broto et al, abstract 10070*) : la taille médiane du GIST au diagnostic est de 5 cm et 43% d'entre eux expriment Dog1 (Discovery on GIST 1). En remontant à l'ADN, 52% de ces GIST présentent une mutation (moitié sur KIT, moitié sur PDGFR), la moitié de ces GIST sur-exprime IGF1R (ceux qui n'expriment pas Dog1). La survie à 7 ans de ces GIST localisés opérés est de 73% et comme pour les GIST c-kit positifs, les GIST mutés au niveau de PDGFR (tous gastriques) rechutent significativement moins que les autres.

■ Sarcomes des tissus mous (STM)

L'ASCO 2009 a été également un bon cru dans le domaine des sarcomes des tissus mous (STM). Le concept des thérapies ciblées inauguré avec les GIST en 2000 a incontestablement ouvert des horizons nouveaux dans le domaine des STM. Un meilleur démembrement biologique/cytogénétique des sarcomes en général fait de chaque

sous-type histologique une cible potentielle pour des nouvelles approches thérapeutiques qui verront leur essor dans les années qui viennent. Les voies de signalisations intracellulaires sont décortiquées dans chaque sous-type histologique et les essais thérapeutiques se basent désormais sur des anomalies moléculaires (causales pour certaines d'entre elles, secondaires pour d'autres). Quelles sont les nouveautés dans le domaine des STM en 2009 ?

■ Chimiothérapie adjuvante

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante est toujours un sujet d'actualité où un consensus international n'existe pas, les indications variant d'un pays à l'autre, de l'expertise et des croyances des investigateurs et des interprétations souvent contradictoires de la littérature.

> Pour les italiens l'impact de celle-ci n'est plus à démontrer depuis leur étude randomisée portant sur 107 patients et publiée il y a quelques années (*Frustaci et al, JCO 2001, 19 : 1238-47*). Il s'agit d'un standard transalpin.

L'étude suivante coordonnée par l'Italian Sarcoma Group comparait 5 cycles de CT (3 cycles en situation néoadjuvante et 2 cycles en adjuvant) à 3 cycles de cette même CT (épiadriamycine 120 mg/m², ifosfamide 9 g/m²) en néoadjuvant. (*Gronchi et al, abstract n°10003*) : la différence entre les 2 bras ne reposait donc que sur l'adjonction ou non de 2 cycles supplémentaires en adjuvant. Le devenir des patients est similaire (non significativement différent) dans les 2 bras thérapeutiques sur tous les critères analysés avec une survie globale à 69% dans les 2 bras thérapeutiques. A noter que la moitié des patients ont reçu également une radiothérapie première. Une exérèse R0 a pu être obtenue chez 90% des patients avec 8% d'amputation. Il n'est pas

certain que cette étude puisse apporter une quelconque réponse sur l'intérêt ou non de la chimiothérapie dans ces formes tumorales, à part le rôle non négligeable de cette dernière sur l'opérabilité des patients quand cette chimiothérapie est délivrée en situation d'induction plutôt qu'en situation adjuvante.

> Pour les américains l'association gemcitabine-docetaxel (GT) est devenu un standard dans les léiomyosarcomes utérins et non utérins avancés (pas d'AMM du yondelis® outre atlantique). Il était logique de tester cette association (4 cycles suivi de 4 cycles de doxorubicine (*Hensley et al, abstract n°10021*) en situation adjuvante après l'exérèse d'un léiomyosarcome utérin : 47 patients inclus, PFS à 2 ans de 78.4%, PFS à 3 ans vraisemblablement supérieure à 52% (supérieure par rapport aux contrôles historiques, notamment par l'étude pionnière de l'EORTC). Etude randomisée à suivre ? Il est regrettable que l'étude SarcGyn de la FNCLCC (4 cycles d'API vs rien) ait dû être interrompue par manque d'inclusions. Cette question demeurera encore longtemps sans réponse dans les léiomyosarcomes utérins.

> Pour les brésiliens, la chimiothérapie peut devenir également un standard au regard de la nième méta-analyse de la littérature sur les essais randomisés (*Alfonso et al, abstract n°10042*) : 18 essais randomisés publiés : la chimiothérapie adjuvante diminue significativement le risque de rechute métastatique ($p < 0.001$), augmente la PFS ($p < 0.0001$) et la survie globale ($p = 0.015$, risque relatif : 0.88). A quand la 2^{ème} méta-analyse sur données individuelles, seule méthode fiable pour répondre à cette question, la première et unique publiée remontant à 1997 ?

Pour discuter de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez un patient qui

vient d'être opéré d'un sarcome de haut grade, on ne peut pas ne plus discuter de la qualité de la prise en charge initiale du patient, de l'acte opératoire lui-même et de la qualité des marges d'exérèses. Toutes les études adjuvantes sont en grande partie contradictoires de part la qualité des études randomisées et des données recueillies (*Toulmonde et al, abstract n°10057*), même si ces dernières s'améliorent avec le temps, et par une analyse souvent peu détaillée de la chirurgie initiale (seul traitement curateur en 2010) qui va conditionner l'avenir de ces patients :

- Les biopsies à l'aiguille doivent remplacer progressivement les biopsies chirurgicales : toutes aussi informatives que ces dernières pour permettre un diagnostic fiable, elles permettent surtout une réduction de coût non négligeable (1381 euros de réduction par patient soit 2.700.000 euros par an de gain) (*Taieb et al, abstract n°10073*)

- La marge minimale de tissus sain autour de la tumeur primitive est toujours un sujet débattu (*Bonvalot et al, abstract n°10068*) : si l'absence de marge de sécurité (0 mm) est un facteur défavorable pour la rechute locale il n'existe pas de marge minimale claire entre 1 et plus de 10 mm, certaines barrières anatomiques (os, aponévroses, fascias, peau...) étant certainement plus importantes que les tissus sains autour de ces STM.

A noter que des cellules résiduelles ont été retrouvées chez 61% des patients opérés de façon non programmée et réopérés secondairement dans un centre de référence.

Grâce aux avancées des techniques chirurgicales, aux chirurgiens eux-mêmes et à une meilleure connaissance de cette pathologie, la survie sans récurrence locale à 5 ans n'est que de 8% sur une série de 450 sarcomes des extrémités (taille médiane initiale de 12 cm) opérés à l'Institut Gustave Roussy. La survie globale à 5 ans est

de 79%, aucuns autres paramètres que le grade et la taille tumorale n'influencent cette survie, 22% d'entre eux vont développer des métastases à distance. C'est sur ces derniers que nos efforts doivent se poursuivre pour améliorer encore ces résultats.

La présence de cellules tumorales résiduelles (31% des cas) influence négativement la survie des 139 patients réopérés dans un centre de référence en Allemagne (*Peiper et al, abstract n°10088*)

Peu de communication cette année sur l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante. Mise à part la communication sur les liposarcomes bien différenciés (voire plus loin), une communication plutôt décevante sur le rôle de la radiothérapie adjuvante après l'exérèse d'un sarcome rétropéritonéal (*Choi et al, abstract n°10082*) : aucun avantage de cette dernière sur la survie sans récurrence et sur la survie globale mais il s'agissait d'une étude appariée, historique, sans trop de détails concernant la qualité des procédures chirurgicales. Seule une étude randomisée (actuellement en cours) permettra de statuer définitivement sur cette question primordiale.

■ Chimiothérapie néoadjuvante

L'utilisation d'un traitement systémique d'induction dans les sarcomes localement avancés de haut grade de malignité des membres est fréquente dans les centres prenant en charge ce type de pathologie. Son impact sur la survie reste à démontrer et la sélection des patients pouvant en bénéficier, à déterminer. Il n'existe aucunes études randomisées en cours posant cette question.

> Seules des tentatives d'« appariement historique » sont régulièrement rapportées par les investigateurs comme celle de Boston qui compare 48 patients traités par MAID plus radiothérapie concomitante (plus de l'alternatif que du concomitant) en

induction avec 48 patients traités par chirurgie d'emblée (*Mullen et al, abstract n°10022*) : la survie globale à 5 ans passant alors de 38% à 66% et l'incidence des métastases diminuant de 57% à 23% grâce à l'apport de cette chimio-radiothérapie. On ne peut rien conclure de ces communications si ce n'est, qu'en effet, il semble plus logique d'administrer un traitement d'induction pour favoriser l'acte opératoire plutôt que de délivrer un traitement adjuvant dont son rôle n'est toujours pas clairement établi en 2010.

> Plus intéressante la communication sur l'association concomitante bevacizumab-radiothérapie sur des sarcomes localement avancés (*Yoon et al, abstract n°10023*) : l'Avastin® était débuté deux semaines avant la première dose de radiothérapie, l'intervention ayant lieu 6 à 7 semaines après l'association. Vingt patients inclus, taille médiane au diagnostic de sarcome de 8 cm environ : 45% des patients avaient une nécrose de plus de 80% sur la pièce opératoire dont 3 réponses complètes histologiques.

Sur le plan biologique : diminution significative de la densité des microvaisseaux, augmentation de l'apoptose, signature moléculaire de 8 gènes chez les patients répondeurs. A noter quand même 4 complications post-opératoires sévères sur la cicatrisation et une embolie pulmonaire.

A suivre...

■ Chimiothérapie en situation avancée

Une étude intéressante a été rapportée par le Groupe Sarcome Français et qui pourra servir d'étalon pour les études ultérieures en situation avancée (*Italiano et al, abstract n°10045*). Jusqu'à ce jour il était classique de considérer que les patients présentant un STM métastatique avaient une survie médiane de 12 à 15 mois à partir du diagnostic de leur rechute métastatique. A partir de maintenant cette survie médiane se

situe plutôt aux alentours de 18 mois si l'on en croit les analyses de survie des patients effectuées sur 4 périodes dans le temps (de 1987 à 2006). La survie de ces patients a donc été augmentée de 50% sur cette période, augmentation d'origine certainement multifactorielle. Dans l'analyse multivariée associée, outre les paramètres déjà connus (grade, sous-type histologique, nombre de sites métastatiques, âge, délai jusqu'à la rechute métastatique) vient se greffer en effet la date de la prise en charge initiale du patient métastatique (meilleure pour la période 2001-2006 que les périodes précédentes).

▶▶▶▶

Nouvelle drogues/thérapeutiques ciblées

> Le palifosfamide (Ziopharm)

La drogue non thérapeutique ciblée, non toxique, non spécifique du futur ? L'étude PICASSO était l'un des scoops de cet ASCO : analogue de l'ifosfamide non toxique sur les voies excrétrices (pas d'acroléine, pas de mesnum associé), non toxique sur le système nerveux central (pas de chloroacétaldéhyde), la palifosfamide a fait l'objet d'une communication orale (*Verschraegen et al, abstract n°10004*). La phase I avait été présentée l'année dernière avec 2 réponses sur 8 sarcomes avancés (*ASCO 09, Camacho et al, abstract 10577*).

La phase II randomisée comparant la doxorubicine seule à l'association doxorubicine plus palifosfamide) a été prématurément arrêtée après l'inclusion de 62 patients évaluable devant un nombre significativement plus élevé de progression tumorale dans le bras doxorubicine seule ($p=0.019$) et de réponse objective (23% avec l'association, 9% avec la doxorubicine seule). La PFS médiane (end-point principal de l'étude) passe de 4.4 mois à 7.8 mois avec l'association.

L'étude PICASSO 3 d'enregistrement, comparant cette association

prometteuse (non significativement plus toxique que la doxorubicine seule) à l'association doxorubicine plus placebo (schéma du palifosfamide en placebo sur 3 jours consécutifs) va débiter prochainement également en Europe.

> Les anti-IGFR1

Scoop des ASCO précédents, le rôle des anti-IGFR1 dans les sarcomes osseux et possiblement des tissus mous (*ASCO 08 Olmos et al, abstract 10501* ; *ASCO 09 Patel et al, abstract 10503*). La voie IGF1R est impliquée dans les PNET et possiblement dans les sarcomes des tissus mous à génétique simple sous-tendus par des translocations chromosomiques spécifiques.

Le produit du gène de fusion inhibe le gène de l'IGFBP3 qui lui-même inactive la voie IGF1R qui demeure « allumée » de façon continue.

Pas moins de 6 laboratoires pharmaceutiques développent des anticorps humanisés de l'IGF1R.

L'étude SARC011 (R1507, Roche, 9 mg/kg/sem IV) était la plus avancée

dans le monde entier. Des réponses spectaculaires avaient été montrées dans la première communication orale l'année dernière sur des patients sélectionnés, les résultats finaux étaient très attendus ! Comme l'on s'y attendait, ces derniers sont très loin des espérances escomptées : sur les 111 patients présentant un sarcome d'Ewing métastatique, seules 9% de réponses objectives ont été observées (1 CR et 9 PR), dont certaines de très courte durée et un bénéfice clinique pour moins d'un tiers de ces patients. La médiane de survie est de seulement 7 mois (*Pappo et al, abstract n°10000*) pour des patients qui doivent se rendre en outre à l'hôpital pour y recevoir l'administration hebdomadaire du produit testé. Il n'en reste pas moins qu'une activité anti-tumorale a pu être démontrée avec un anticorps dans des pathologies agressives lourdement prétraitées. Des efforts sur le plan

biomoléculaire doivent être entrepris pour mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la sensibilité/résistance des cellules tumorales chez des patients présentant une même maladie. Les effets secondaires les plus marquants (grade 3-4) sont principalement d'ordre hématologique chez 13% des patients. Les laboratoires Roche ont décidé de plus poursuivre le développement de cette drogue en Oncologie.

La deuxième étude de phase II sur les anti-IGF1R portant exclusivement sur la famille des tumeurs de l'Ewing (EFT) (comprenant notamment les tumeurs desmoplastiques à cellules rondes) été présentée également à l'oral par Tap et al, abstract 10001 : il s'agit de l'**AMG479** également un anticorps humanisé antagoniste des anti-IGF1R de chez Amgen.

Même son de cloche dans cette étude dont les résultats mi-figue mi-raisin sont loin d'être révolutionnaire : 6% de réponse objective (2 RP sur 35 patients, 1 RP dans les PNET, 1 dans les tumeurs desmoplastiques), un bénéfice clinique chez 17% des patients (réponse mineure et stabilisations > 24 semaines) avec des toxicités de grade 3-4 chez 37% des patients (thrombocytopenie, neutropénie et hyperglycémie).

Aucune corrélation entre les transcripts de fusion et l'efficacité de l'AMG479. Pas de nouvelles concernant la poursuite ou non du développement de cet agent par Amgen.

La troisième étude sur les anti-IGF1R était une phase I-II associant le **CP-751871 (Pfizer) et l'évérolimus, 10 mg/j (RAD001, Novartis)** (Quek et al, abstract n°10002) : 21 patients inclus, 4 cycles par patient en médiane, cycles retardés chez 62% des patients, des mucites de grade 3 (inhibiteur mTOR), des hyperglycémies de grade 2, une seule réponse partielle dans une tumeur fibreuse solitaire, pas de réponse dans un pécome (pourtant sensibles aux

inhibiteurs mTOR si l'on en croit la biologie du pécome).

Le discutant de ces trois communications est venu secondairement nous expliquer pourquoi nous avons tous fait fausse route en ciblant le récepteur IGF1....pas de mutation activatrice, pas d'amplification.....Beaucoup de bruit pendant trois ans pour en arriver là.

> **Le sunitinib (Sutent®, Pfizer)**

Les sarcomes alvéolaires des parties molles (ASTS) se caractérisent par une translocation chromosomique spécifique (X-17) (ASPL-TFE3), une chimiorésistance initiale bien connue, son caractère d'emblée métastatique ou tardif et par sa sensibilité remarquable aux anti-VEGF (ASCO 08, *Stacchiotti et al, abstract 10592, ASCO 09, Gardner et al*).

Confirmation cette année de ce dernier point (*Palassini et al, abstract n°10014*) : 5 RP (55%) sur 9 patients (4 réponses PET sur 5), réponses prolongées (supérieures à 9 mois dans tous les cas, plus de 28 mois pour certains), PFS médiane de 17 mois, PFS à 6 mois de 88%) progressions à l'arrêt et nouvelle sensibilité à la reprise dans certains cas, inactivation de la voie AKT/mTor chez les répondeurs, activation de la voie RET chez les 2 patients non répondeurs. A suivre...

> **L'imatinib**

Pas moins de deux communications sur le rôle de l'imatinib dans les synovites villonodulaires pigmentées ou tumeurs à cellules géantes des tendons (PVNS/TCGT), après le premier « proof of concept » thérapeutique dans cette entité rare (*Blay et al, Annals of Oncol, 2008*) sous-tendue par une translocation chromosomique spécifique t(1-2) (CSF1-COL6A3) dans 2/3 des cas entraînant un recrutement paracrine de cellules inflammatoires via leur récepteur CSF : quelle est la synthèse de ces 2 études portant sur 22 patients? (*Cassier et al, abstract n°10012, Ravi et al, abstract n°10011*):

- L'efficacité de l'imatinib est remarquable : 80% de bénéfice clinique (réponse objective, amélioration subjective).

- Des améliorations au PET-scan peuvent se voir rapidement dès les premières semaines de traitement.

- Les rares cas de PVNS métastatiques sont par contre insensibles à l'imatinib.

- La PFS médiane est de 20 mois dans l'étude multicentrique. Les patients reprogressent à l'arrêt du traitement.

- Certains patients ont pu être opérés secondairement, l'imatinib n'ayant pas été repris après la chirurgie.

Une étude internationale prospective testant le nilotinib devrait voir le jour prochainement dans ces pathologies rares. A l'inverse, l'imatinib semble dénué de toute activité dans les chondrosarcomes avancés où l'on attend toujours une molécule « miracle » (*Grignani et al, abstract n°10060*).

> **Le dasatinib (Sprycel®, BMS) :**

La voie Src/Fak (Focal-adhesion kinase) est possiblement une voie potentiellement intéressante à éteindre dans les STM. Le dasatinib est un anti-tyrosine kinase dirigé contre src. Le groupe sarcome américain (SARC) a mené une phase II testant le Sprycel® chez 189 patients présentant 7 sous-types histologiques de STM (*Schuetz et al, abstract n°10009*). La probabilité de conclure à l'efficacité de cet agent (au moins 25% de bénéfice clinique par strate histologique) est inférieure à 1% dans tous les sous-types histologiques et seulement de 10% dans les sarcomes indifférenciés. Le plus surprenant dans ce modèle bayésien appliqué à ce protocole est qu'il ai fallu inclure autant de patients pour arriver à cette conclusion. La dose initiale du dasatinib était de 100 mg matin et soir, rapidement descendue à 70 mg deux fois par jour pour toxicité.

> **Le bevacizumab (Avastin®, Roche)**

Administré chez 27 patients évaluables atteints d'angiosarcome métastatique

(de toute origine) prétraité, à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, le bevacuzimab semble avoir une activité, quoique faible, dans ce sous-type histologique dans lequel il est tentant de tester des anti-VEGF (*Agulnik et al, abstract 10522*). Le taux de réponse objective est de 15% avec toutefois 63% de maladie stabilisée pour des toxicités similaires rencontrées dans d'autres domaines de la Cancérologie avec l'Avastin®. La PFS médiane est de 3 mois et la PFS à 6 mois est de 18%. Son association avec le taxol hebdomadaire devrait être testée, compte-tenu des résultats toujours aussi remarquable de ce dernier dans les angiosarcomes, notamment dans les angiosarcomes secondaires (radiothérapie antérieure) avec 75% de contrôle tumoral (*Pink et al, abstract 10578*).

> **Le sorafenib (Nexavar®, Bayer)**, Pan-tyrosine kinase inhibant KIT, PDGFR, VEGFR et des sérines/thréonine kinases (RAS/RAFMEK/ERK), le Nexavar® a été testé dans :

- **les angiosarcomes** (*Penel et al, abstract n°10026*) qui ne sont pas plus sensibles aux facteurs anti-angiogéniques que les autres avec 2 RC et 2 RP (16% de RO) sur 23 patients présentant un angiosarcome superficiel (dont 50% en territoire précédemment irradié), et une PFS à 6 mois de 20%. Peu ou pas d'efficacité dans le groupe des angiosarcomes viscéraux ;

- **les fibromatoses agressives/tumeurs desmoïdes** (*Gounder et al, abstract 10013*), certainement l'un des moments forts de l'ASCO dans ce domaine, avec une activité qui mérite d'être reproduit (Nexavar® à la dose de 400 mg/j) : 65% de réponse RECIST, 35% de stabilisation (chez des patients progressifs à l'inclusion), 61% de réponse selon les critères CHOI, une seule progression avec décès, durée médiane d'administration de 14 mois. La cohorte de patient était par ailleurs relativement défavorable avec seulement 31% de tumeurs desmoïdes

des membres et un nombre de ligne de traitement systémique antérieure de 2. A développer et à suivre...

- Dans les autres sarcomes tout-venant (*Bertuzzi et al, abstract n°10025*) où son efficacité est réelle chez 15% des 61 patients prétraités, taux de réponse objective déjà rapporté dans les études précédentes

- En association avec l'ifosfamide (*Garcia del Muro et al, abstract n°10024*) : la dose recommandée est la suivante : sorafenib 800 mg/j, ifosfamide 6 g/m² dose totale. Pas d'interactions pharmacocinétiques entre les 2 agents. Pas de réponse objective (les patients n'avaient reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie auparavant sans ifosfamide), huit stabilisations sur 12 patients avec une PFS à 3 mois de 64%.

> La brostallicine

Cet agent anti-tumoral se fixant, comme le Yondelis®, au petit sillon de l'ADN avait démontré une certaine activité dans une phase II antérieure. Bien tolérée (10 mg/m² toutes les 3 semaines) elle a fait l'objet d'une étude de phase II randomisée chez des patients en première ligne de traitement de plus de 60 ans. Comparée à la doxorubicine (75 mg/m²), selon une randomisation 2 : 1, elle ne donne malheureusement pas des résultats probants avec seulement 6.5% de réponse objective contre 27% de réponse pour la doxorubicine qui reste toujours en 2010 la drogue de référence en première ligne de traitement en situation palliative (*Gelderblom et al, abstract n°10037*).

> L'éribuline

Inhibiteur de la polymérisation des microtubules, l'ET389 (Esai) a été testée chez 128 patients en 2 ou 3^{ème} ligne de traitement présentant 4 sous-types histologiques de sarcome (LipoS, léiomyoS, SS et autres sarcomes). Coordinée par l'EORTC et administrée à la dose de 1.4 mg/m² en bolus aux J1 et J8 tous les 21 jours, l'éribuline semble principalement actif dans les liposarcomes (46% de contrôle tumoral à 12

semaines) et dans les léiomyosarcomes (31.6%), moins actif dans les synoviosarcomes (21.1%) et les autres sarcomes (19.2%) (*Schoffski et al, abstract n°10031*). Très peu de toxicité, tout au plus une toxicité neurologique prédominant à la fin des six cures. Vers une étude randomisée de phase III dans les léiomyosarcomes et les liposarcomes, L-sarcomes) ? Comment va se comparer l'éribuline par rapport au Yondelis® ou au Gemzar® ?



Anciennes drogues

> La trabectedine (Yondelis®, Pharmamar)

Quatre communications ont été rapportées cette année sur le Yondelis® qui a obtenu son AMM dans les STM métastatiques en septembre 2007 après échec d'une chimiothérapie à bases d'anthracyclines et d'ifosfamide :

- **Une étude rétrospective** dans les synoviosarcomes métastatiques (*Dileo et al, abstract n°10030*) : 18% de réponses partielles, 5% de réponses mineures et 28% de stabilisation tumorale sur 39 patients, 23% de contrôle tumoral à 6 mois. Ces résultats ne sont pas négligeables lorsque l'on connaît la relative chimiorésistances des synoviosarcomes prétraités par des fortes doses d'ifosfamide.

- **Une étude rétrospective** (5 études) portant sur 62 léiomyosarcomes utérins (*Judson et al, abstract n°10028*) toujours plus sensibles que les autres léiomyosarcomes : confirmation de l'efficacité du Yondelis® dans ce sous-type histologique avec 17.7% de réponse objective RECIST, un bénéfice clinique de 50.4%, un contrôle tumoral à 6 mois de 30.8% (patients prétraités) et une survie globale à 1 et 2 ans de 51.6% et 21.8%.

- **Une analyse d'une cohorte de 1648 patients** (expanded assess program) présentant toutes les variétés de sarcomes y compris des sarcomes osseux (*Samuels et al, abstract n°10027*) : 47% de contrôle tumoral

dans la population des L-Sarcomes (léiomyosarcomes et liposarcomes) contre 32% pour tous les autres sarcomes. Survie médiane de 16.1 mois pour les L-Sarcomes, moitié moins (8.4 mois) pour tous les autres. Les L-Sarcomes ayant une évolution toujours plus indolente que les autres sarcomes (Database de l'EORTC), il n'est pas certain que le bénéfice de la trabectédine ne s'observe que dans ces deux sous-types histologiques. A noter comme toujours un pourcentage élevé (31%) de patients qui reçoit plus de 6 cycles de trabectédine.

- Une comparaison du devenir des patients inclus dans les essais thérapeutiques avec celui de l'expanded assess program (EAP) (*Demetri et al, abstract n°10029*) : les patients de cette deuxième cohorte ont significativement un PS plus altéré (18% de PS 2-4) que ceux inclus dans les essais thérapeutiques (1%), moins de L-Sarcomes, sont plus lourdement prétraités (41% en 4^{ème} ligne ou plus *versus* 14%). Ceci se traduit par un contrôle tumoral à 6 mois inférieur pour l'EAP (16.7%) par rapport aux patients inclus dans les essais thérapeutiques (27%) et une survie inférieure à 2 ans (18% vs 30%). De façon surprenante, dans l'analyse multivariée effectuée dans cette analyse, la présence de métastases pulmonaires est un facteur de moindre sensibilité à la trabectédine (impact négatif sur la PFS et OS), contrairement aux métastases hépatiques (impact positif seulement sur la PFS). La trabectédine a par ailleurs plus de probabilité d'être efficace si celle-ci est administrée avant la gemcitabine.

- Rappelons que l'un des scoops des années précédentes provenait de l'efficacité remarquable du Yondelis® dans les liposarcomes myxoïdes avancés (*Grosso et al, Lancet Oncology 2007*). En situation métastatique (50% de réponse sur 53 patients traités en Italie) il n'est pas certain que l'exérèse des métastases résiduelles après une année de trabectédine soit utile chez ces patients pourtant sélectionnés

(*Sanfilippo et al, abstract n°10056*). A noter qu'en cas de reprogression dans les 2 groupes (ceux opérés et ceux surveillés après réponse maximale sous Yondelis® la reprise de cette dernière permet encore souvent un nouveau contrôle de la maladie. Les liposarcomes myxoïdes représentent certainement un sous-type histologique excessivement chimiosensible aussi bien la trabectédine qu'aux drogues conventionnelles de type doxorubicine/ifosfamide avec plus de 40% de réponse objective dans les liposarcomes myxoïdes localisés traités au MDAnderson (*Katz et al, abstract n°10080*).

> Doxorubicine/ifosfamide

Toujours aussi peu de communications sur les « vieilles drogues » de la famille des anthracyclines et des alkylants. A noter :

- Une étude de phase I-II associant la doxorubicine (75 mg/m² J1) au TH-302 (240 à 340 mg/m² J1 et J8), nitroimidazole prodrogue de la moutarde bromo-isophosphoramide (*Cranmer et al, abstract n°10036*) : 22 patients prétraités inclus (2 ou 3^{ème} ligne), 12 à la DMT avec une toxicité cutanéo-muqueuse (vaginite, cellulite) et hématologique limitante, 25% de réponse objective (rare en 3^{ème} ligne), PFS à 6 mois de 56%.

- Une étude sur l'endoxan per os administré selon un schéma métronomique (*Mir et al, abstract n°10065*) : utilisé très fréquemment en routine en nième ligne de traitement, des réponses parfois aussi spectaculaires qu'inattendues sont régulièrement rapportées par différents investigateurs qui utilisent ce schéma thérapeutique très bien supporté, qui allie les caractéristiques immunomodulatrices et possiblement anti-angiogéniques de ce vieil agent. Administré chez 26 patients âgés (>65 ans) selon un schéma une semaine sur 2 (100 mg matin et soir), des réponses remarquables ont été observées en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement : 1 RC (hémangiome endothéliome épithé-

lioïde), 6 RP, bénéfice clinique chez 69% des patients, PFS médiane de 6.8 mois, survie médiane de 14 mois). De façon surprenante, l'endoxan per os semble particulièrement actif dans les sarcomes survenant sur un territoire précédemment irradié. A suivre et à développer.

■ Quoi de neuf dans certains sous-types histologiques ?

▶▶▶▶

Les sarcomes du stroma endométrial

Les sarcomes endométraux de bas grade expriment fortement les récepteurs hormonaux avec une faible expression du Ki67, p16 et p53, à l'inverse de sarcomes stromaux de haut grade ou indifférenciés (*Duclos et al, abstract n°10069*). La translocation t(7;17) impliquant JAZF1 (7p15) n'est retrouvée par FISH que dans 35% des sarcomes stromaux de bas grade et jamais dans les sarcomes de haut grade. Une perte du second allèle de JAZF1 est également retrouvée dans les cas présentant cette translocation (gène suppresseur de tumeur ?).

▶▶▶▶

Les liposarcomes bien différenciés

L'indication de la radiothérapie après l'exérèse d'un liposarcome bien différencié (lipoma-like) est un sujet débattu. Issus de la database de Bordeaux, 195 patients opérés (autant d'exérèses R0 et R1, 40%) présentant ce type de liposarcome (autant d'hommes que de femmes) avec une taille médiane au diagnostic de 17 cm ont été analysés (*Duret et al, abstract n°10077*) : 53% des patients ont reçu une radiothérapie adjuvante.

Après une médiane de suivi de 87 mois, aucune rechute métastatique n'est à déplorer, 15 rechutes locales. La survie sans récurrence est significativement améliorée par la radiothérapie (seul

paramètre significatif de l'analyse multivariée). Les localisations tronculaires sont de moins bon pronostic que celles des extrémités.

La radiothérapie reste donc un standard après l'exérèse d'un liposarcome bien différencié surtout au niveau du tronc et des racines des membres (dans les localisations où une reprise chirurgicale en cas de rechute serait mutilante voire impossible).

Des thérapeutiques ciblées sont actuellement en cours d'exploration dans les liposarcomes bien différenciés comme les anti-mdm2 ou les anti-cdk4. Un screening considérable (plus de 3000 composants analysés) a été effectué sur des lignes de liposarcomes bien différenciés (*Angeles et al, abstract n°10005*) : seuls 48 molécules permettraient d'interagir avec les cellules tumorales sans interférer avec l'adipocyte normal : les plus prometteuses sont la déguélin (ça ne s'invente pas) et l'émétine, cette dernière inhibant la croissance tumorale dans des modèles animaux de façon plus importante que la doxorubicine.

A suivre...

▶▶▶▶ Les dermatosarcomes protuberans

Pas moins de 38 exons différents impliqués dans la translocation t(17 ; 22) COL1A1-PDGFB ont été retrouvés sur 172 cas analysés, ce qui représente certainement la plus grande série jamais analysée de DFSP au monde (*Giacchero et al, abstract n°10071*) : aucun de ces différents transcrits (6 retrouvés dans plus de 10 cas) ne semble corrélés à un quelconque paramètre clinique.

▶▶▶▶ Les rhabdomyosarcomes de l'adulte

Dans le même genre d'idée cette analyse du MDAnderson sur 105 rhabdomyosarcomes de l'adulte (*Dumont et al, abstract n°10066*) : l'analyse FISH n'a pu être effectuée que

sur 53 tissus collectés, le transcript de fusion PAX3-FOXO1 retrouvé dans 28% des cas, le transcript PAX7-FOXO1 dans 8% des cas et aucun transcript dans les autres cas. Aucune anomalie génétique dans les rhabdomyosarcomes pléiomorphes, les transcrits de fusion étant retrouvés dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires ou embryonnaires. Aucune différence de survie entre les 2 transcrits à l'inverse de la population pédiatrique.

▶▶▶▶ Les MPNST

- Une équipe espagnole s'est intéressée aux mutations de BRAF dans les MPNST sporadiques non liées à la perte de fonction de NF1 ou NF2 (*Serrano et al, abstract n°10043*) : aucune mutations détectées (PCR sur l'exon 15) de BRAF V600E dans les schwannomes, neurofibromes ou MPNST liés à un terrain NF, 18.7% des schwannomes bénins et 12.5% des MPNST se développant sur un terrain non prédisposé (sporadique) ont cette mutation BRAF qui ouvre des pistes concernant notamment l'utilisation du sorafenib (anti BRAF/ras/raf/MAPK) chez ces patients sélectionnés. A suivre...

- Les MPNST métastatiques se comportent et doivent être traités comme tous les autres sous-types histologiques de STM. Le devenir des 175 patients inclus dans les études de l'EORTC est identique en terme de réponse (21% vs 22%) et en terme de survie globale (48 vs 51 semaines) que les 2675 patients présentant d'autres sous-types histologiques traités en première ligne de chimiothérapie. L'association doxorubicine-ifosfamide semble être supérieure à la doxorubicine seule.

▶▶▶▶ Les sarcomes à cellules claires

Les sarcomes à cellules claires (1% des STM) partagent des homologies nosologiques avec les mélanomes des parties

molles (dénominations usités pour la même pathologie). Ils présentent une translocation chromosomique spécifique (> 90%) impliquant le gène EWS situé sur le chromosome 22 (translocation t(12 ; 22) (q13 ; q12)). Une série rétrospective italienne retrouve cette translocation chez 49% des 35 patients analysés (*Stacchiotti et al, abstract n°10096*). Tous les autres patients (sauf un) ont une trisomie 8. La survie de ces patients n'est que de 52% à 5 ans et 28% à 10 ans confirmant leur pronostic sombre et des rechutes retardées. Aucun patient présentant une rechute métastatique n'est en vie à 5 ans. L'association doxorubicine-dacarbazine est le traitement de référence en première ligne de traitement même si ces réponses sont de très courte durée. Mêmes constatations sur une série anglaise (*Constantinidou et al, abstract n°10098*). Nouvelles drogues et nouveaux concepts urgemment attendus dans cette niche des sarcomes.

▶▶▶▶ Ostéosarcome extrasquelettique

Il s'agit d'une entité rare : seuls 36 patients présentant cette pathologie ont été retrouvés dans la database de l'Institut Rizzoli de Bologne : âge moyen de 53 ans (14-84 ans), plus souvent situés au niveau des extrémités (69%), plus souvent d'emblée métastatique (36%), 25% d'amputation, la moitié d'entre eux ont reçu une chimiothérapie d'induction. Les survies à 5 et 10 ans sont de 41 et 31% (*Fabrizi et al, abstract n°10093*). La chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante augmente la survie de ces patients de 31 à 60%. Ils doivent être traités comme des ostéosarcomes. Dans cette dernière pathologie, le pemetexed (alimta®, lilly) est dépourvu d'activité, 1 seule réponse sur 32 patients prétraités inclus (*Bin Bui et al, abstract n°10076*). ■

Conflits d'intérêts : aucun

Cancer du sein

MARC SPIELMANN - Institut Gustave Roussy, Villejuif

Pas de grand scoop mais des questions

- **Y a-t-il encore besoin de :**
 - > Chirurgiens
 - > Anapath
 - > Radiothérapeutes

NSABP B-32 : SG et SSR sont-elles identiques pour les patientes pN0 en cas de GS seul ou de GS + CA ? *Analyse HES seul*

Etude prospective randomisée de phase III

N=5 611 ptes pN0

- GS + CA systématique
- GS → CA si GS+

Suivi médian = 8 ans

Rechute axillaire
2 (curage)
8 (observation mais sans impacte)

D. N. Krag et al. ASCO 2010. Abstract LBA505

1

Étude randomisée NSABP B-32 : comparaison ganglion sentinelle et curage axillaire chez des patientes pN0 sentinelle (2)

1. Absence de différences en survie sans récurrence, récurrence locale et survie globale

2. Mais différence est significative pour tous les critères de séquelles ($p < 0,001$)

| Séquelles | Groupe 1 (curage) | Groupe 2 (sentinelle) |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Déficit abduction épaule | 19 % | 13 % |
| Différence volume bras > 5 % | 28 % | 17 % |
| Hypoesthésie du bras | 31 % | 8 % |
| Paresthésies du bras | 13 % | 7 % |

La Lettre du Cancérologue ASCO 2010 - D'après Krag DN et al., abstr. LBA505 actualisé

2

+++ ACOSOG 0011 : Faut-il réaliser un CA complémentaire pour les GS+ ?

T1-T2N0M0/ 1 ou 2 GS+ en HES

N=891

- N=445 GS + CA (Tumorectomie + RTE +/- CT)
- N=446 GS

Survie globale Suivi médian = 6,2 ans

$P=0,25$

| C.A vs Sentinelle seul | | |
|------------------------|-------|-------|
| Réc. Axil | 0,5 % | 0,9 % |
| Réc. LR | 4,1% | 2,8 % |
| SSR | 82,2% | 83,9% |

P= NS, mais : Essai arrêté précocement pour insuffisance de recrutement (891/1900)

3

Traitement conservateur après 70 ans : faut-il irradier (étude CALGB, ECOG, RTOG) ?

636 femmes
age > 70 ans
RE+
< 2cm N-
Marges saines

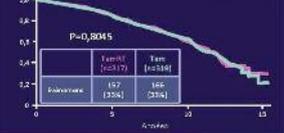


TAM

TAM + RT

Survie globale

Recul 12 ans



Résultats

- RT augmente le temps avant 1^{ère} rechute. Récidive locale comme première évènement : 9% vs 2%
- Pas de différence pour les autres critères : conservation (96% vs 98%), suivi sans métastase (95% vs 93%), survie spécifique, survie globale.

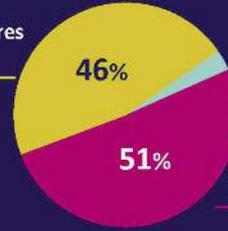
Implications pratiques ?

K. S. Hughes et al. ASCO 2010, Abstract 507

Traitement conservateur après 70 ans : faut-il irradier ?

Survie

Décès d'autres causes



Décès liés au cancer 3%

Vivantes

K. S. Hughes et al. ASCO 2010, Abstract 507

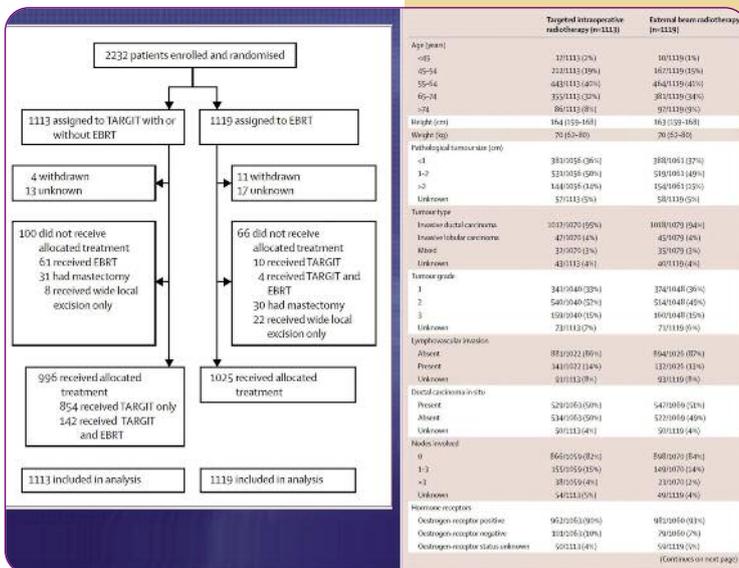
4

5

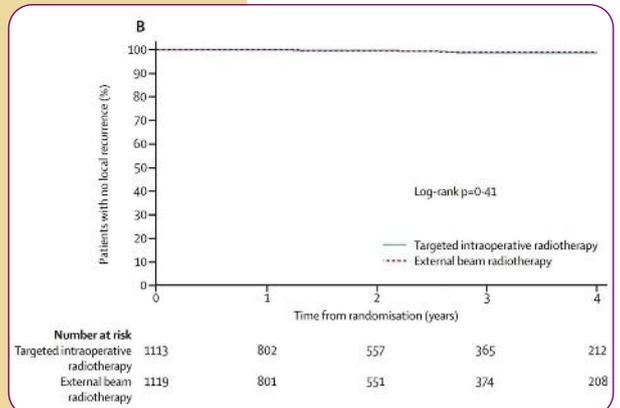
Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial

Jayant S Vaidya, David Joseph, Jeffrey Tobias, Mar Bullock, Frank Wenz, Christobel Saunders, Michael Alvarado, Henrik I. Flyger, Sarahele Mossant, Wolfgang Eiermann, Mohammed Keshyar, John Dewar, Uta Kraus-Tiefenbacher, Marc Sittlerin, Laura Esserman, Halle M R Halvåg, Mario Roncador, Steffi Fjærseth, Marinos Metaxas, Mary Falson, April Matthews, Tammy Garcia, Norman P Williams, Michael Baum

6



7



8

Intérêt des bisphosphonates en adjuvant ?

Résultats matures de l'étude ABCSG-12



- Recul médian: 62 mois
- Résultats :Acide Zolédronique
 - ↳ Evénements 32% (pas de différence selon ANA ou TAM, N+/N-)
 - ↳ Décès 34% (p=0,007)

Aux portes de l'adjuvant pour RH+ ???

M. Ghant et al. ASCO 2010, Abstract 533

9

TEP : prédiction précoce de la non réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

- 52 patientes (Oscar Lambert)
 - Prédiction précoce d'un échec de réponse/cut off SUV max 15%

| Réponse TEP | Pos. (n=38) | Neg. (n=14) |
|-------------|-------------|-------------|
| Clinique | 25 (66%) | 1 (7%) |
| pCR | 10 (30%) | 0 |

- 50 patientes, 37 opérées (Porto Rico)
 - Prédiction précoce d'un échec de réponse/cut off SUV max 5%

➤ Quel est le cut off ??? Mais semble très intéressant. Et l'IRM?

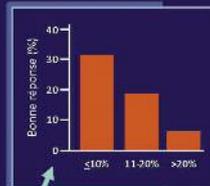
H. Kolesnikov-Gauthier et al. ASCO 2010, Abstract 563
M. Cotto et al. ASCO 2010, Abstract 564

10

Prédicteur de la réponse aux anthracyclines : A quoi sert la Topo II ? De plus en plus flou...

M. Martin

n= 204, Txt vs Adm néoadj.
Topo II FISH NS ; TAU NS ;
Topo II IHC n'est pas associée à une réponse aux Anthra



En IHC

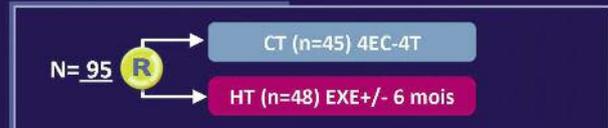
- Faut il s'arrêter de s'occuper de la TOPO II !!!
Di Léo et F.P.L ont critiqué beaucoup cette étude...(Fish devait etre seul moyen d'évaluation)

M. Martin et al. ASCO 2010, Abstract 507
M. F. Press et al. ASCO 2010, Abstract 518

11

Etude GEICAM : Intérêt de la CT néo adjuvante pour les T luminales ?

Phase II randomisée



- Critères d'évaluation : Réponse par IRM, pCR
- RC (IRM) : CT : 13% vs HT : 6%
- pCR : 3 % vs 0%

➔ Pas de sous groupe sans CT néoadj ? Attention donc à ne pas trop vite faire de désescalade thérapeutique

12

p53 : facteur prédictif de la sensibilité aux taxanes ? (EORTC 10994/BIG 00-01)

(*) FEC100 ou FEC avec G-CSF
 (***) T= docétaxel 100mg/m²; ET= épirubicine 90mg/m² and docétaxel 75 mg/m²

H. Bonnefoi et al. ASCO 2010, Abstract

13

Comparaisons p53 muté ou wild type

SSR par bras tous patients (ITT) SSR par bras p53 wt (ITT) SSR par bras p53 mut (ITT)

H. Bonnefoi et al. ASCO 2010, Abstract

14

Intérêt de la suppression ovarienne transitoire pour prévenir la ménopause chimio-induite. Encore des doutes

Etude italienne → CT par anthracycline + Cyclophosphamide

Etude anglaise → CT par anthracycline + Cyclophosphamide

➤ Pas de conclusion pour l'instant !

L. Del Mastro et al. ASCO 2010, Abstract 528
 R. C. Leonard et al. ASCO 2010, Abstract 590

15

Étude SUCCESS : évaluation des cellules tumorales circulantes avant et après chimiothérapie adjuvante (7)

1 503 patientes opérées N+ ou pN0 à haut risque

CTC

5-FU (500 mg/m²) + épirubicine (100 mg/m²) + cyclophosphamide (500 mg/m²) toutes les 3 semaines
 Docétaxel (100 mg/m²) toutes les 3 semaines
 Docétaxel (75 mg/m²) + gemcitabine (1 000 mg/m²) J1-J8 toutes les 3 semaines

CTC : cellules tumorales circulantes

La Lettre du Oncologue ASCO 2010 - D'après Rack B et al., abstr. 1003 actualisé

16

Étude SUCCESS : évaluation des cellules tumorales circulantes avant et après chimiothérapie adjuvante (2)

| | CTC+ | CTC- |
|---------------------|--------|----------|
| Récidives | 20/143 | 67/1 350 |
| Suivi médian (mois) | 36,8 | 38,1 |

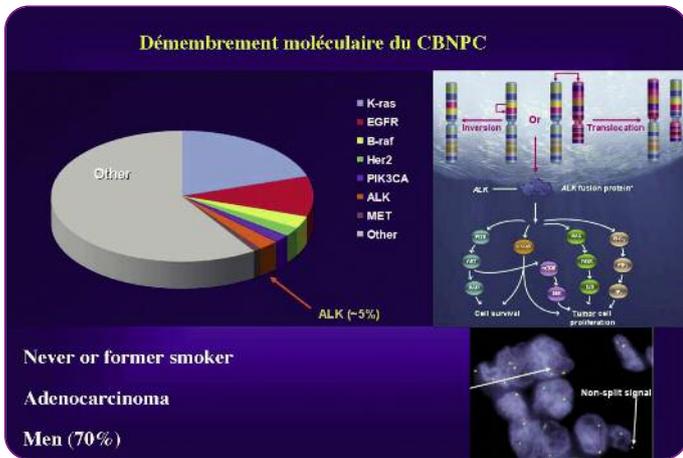
CTC : cellules tumorales circulantes

La Lettre du Oncologue ASCO 2010 - D'après Rack B et al., abstr. 1003 actualisé

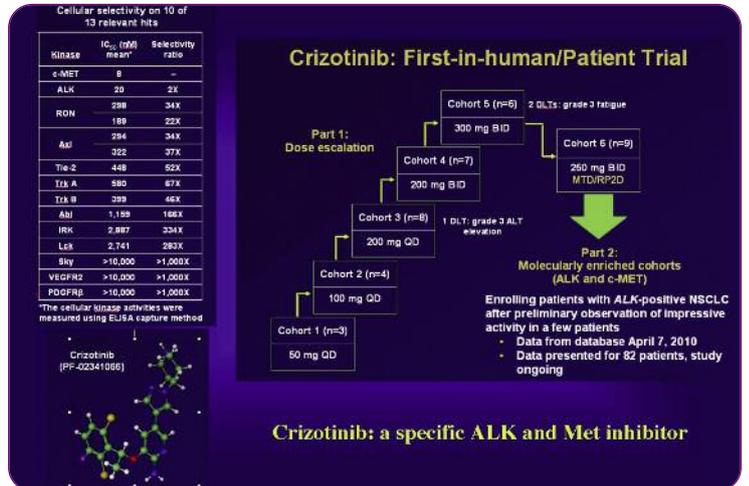
17

Thérapies moléculaires ciblées : Les données des essais précoces

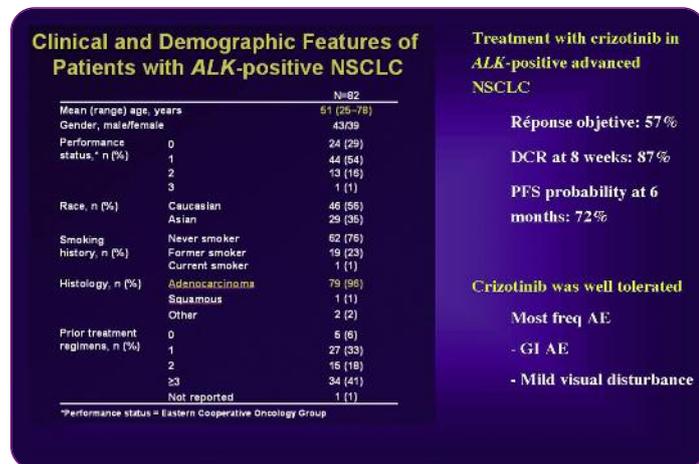
JEAN-CHARLES SORIA - Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif



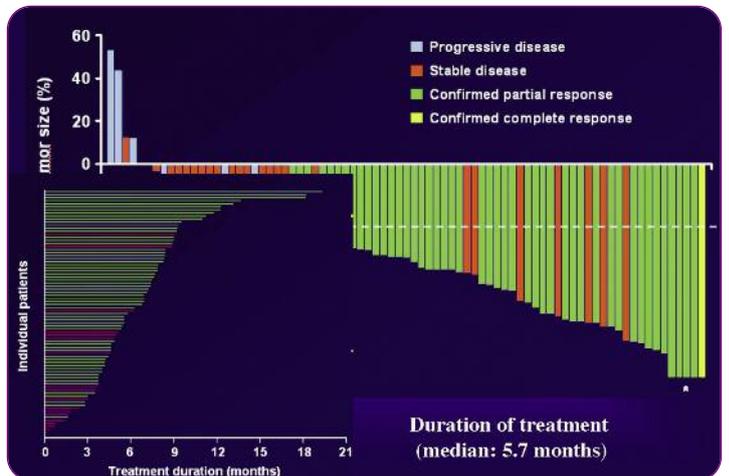
1



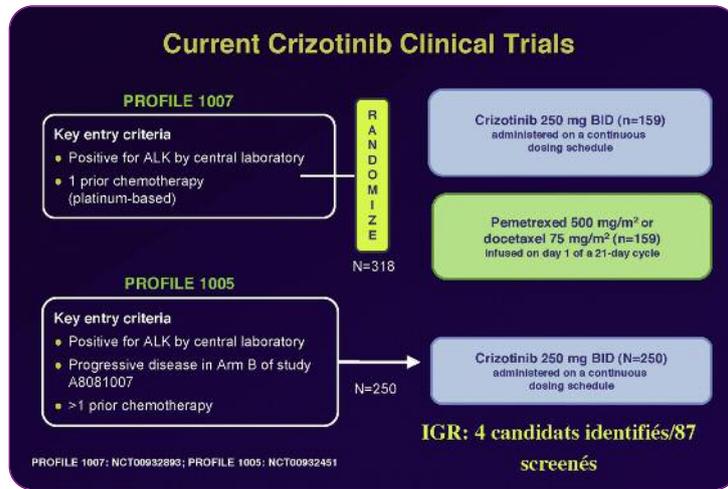
2



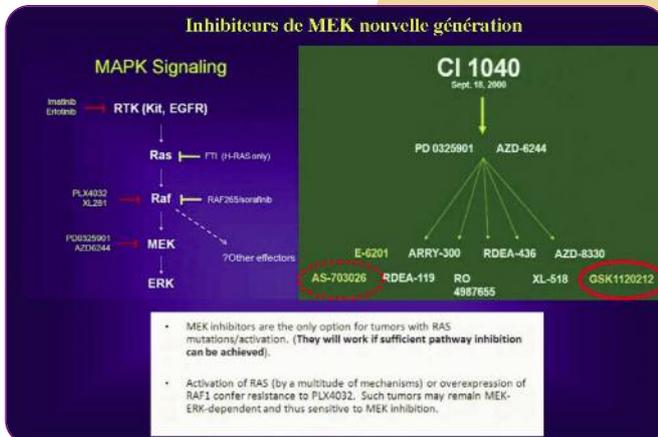
3



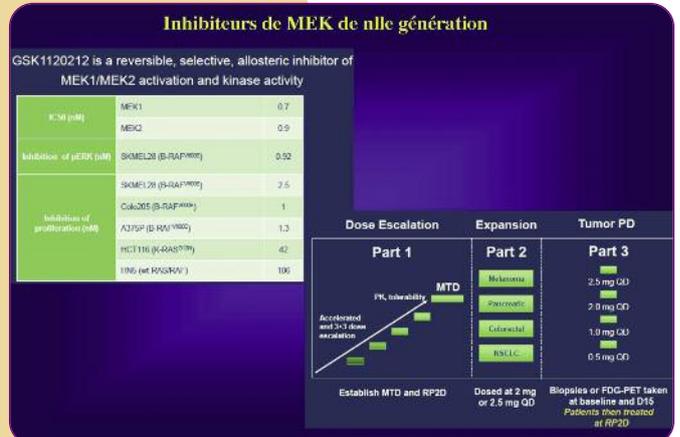
4



5



6



7

Patient Characteristics (N=162)

| Characteristic | n (%) |
|---------------------------------|---------|
| Median age, yrs | 59.2 |
| Gender, n (%): Male | 89 (52) |
| ECOG, n (%): 0-3 | 73 (45) |
| Prior lines of treatment, n (%) | |
| 0 | 12 (7) |
| 1-2 | 86 (34) |
| ≥3 | 94 (59) |
| Tumor type, n (%) | 72 (44) |
| Melanoma | 24 (33) |
| B-RAF-wt | 24 (33) |
| B-RAF mutant | 24 (33) |
| Pancreas | 26 (16) |
| Colon/Rectum | 25 (15) |
| NSCLC | 11 (7) |
| Other | 28 (17) |

Central serous retinopathy

| Dose (mg) | Load D1/D2 | n |
|-----------|------------|----|
| 0.125 | | 2 |
| 0.25 | | 1 |
| 0.5 | | 2 |
| 1 | | 2 |
| 2 | | 3 |
| 2 | 8 mg | 10 |
| 2.5 | | 7 |
| 2.5 | 8 mg | 7 |
| 3.0 | | 12 |
| 3.0 | 10 mg | 4 |
| 4.0 | | 3 |

→ G1 rash and diarrhea

→ DLT = G3 rash

→ DLT = G3 diarrhea & G2 CSR

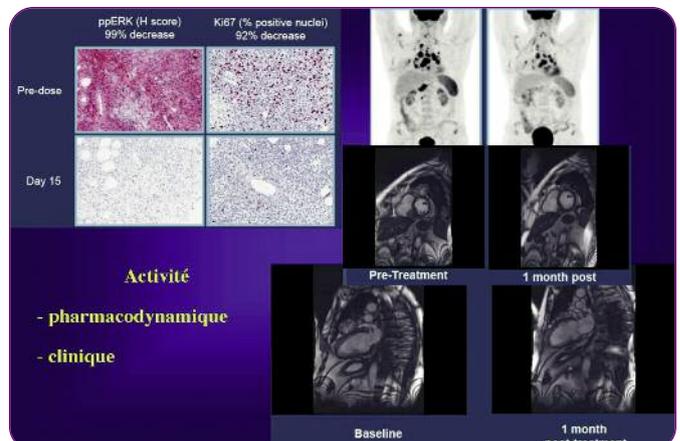
→ DLT = G3 rash

→ DLT = G2 CSR

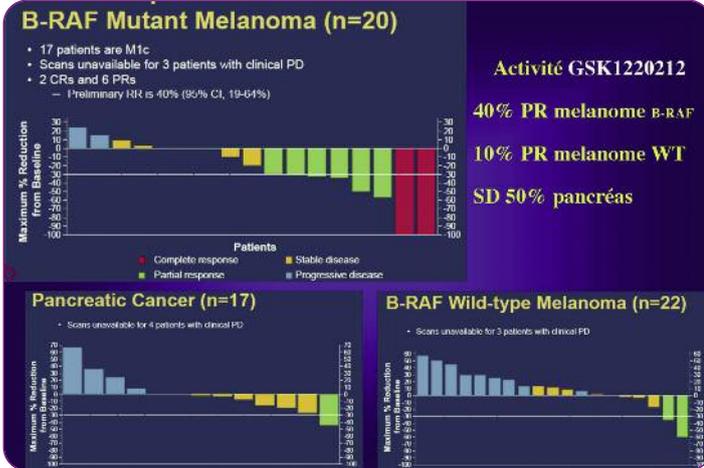
MTD = 3 mg QD; RP2D = 2 mg

Optical Coherence Tomography (OCT)

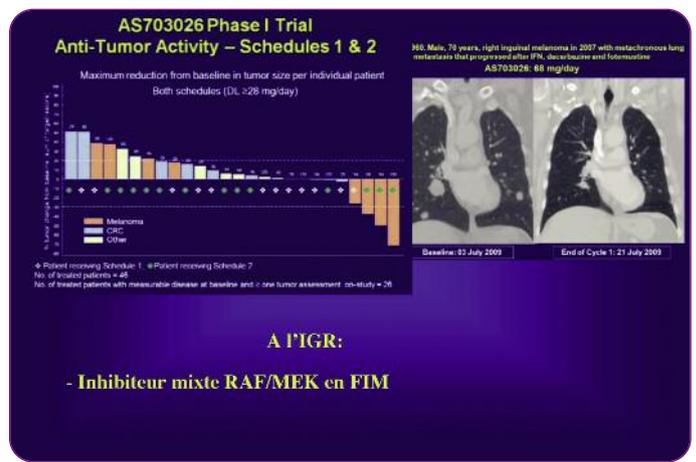
8



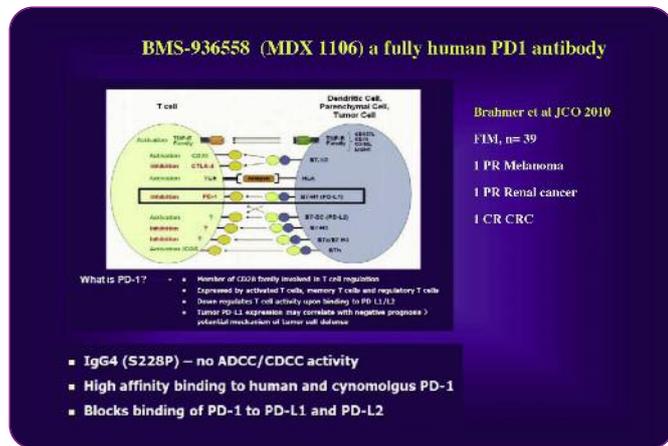
9



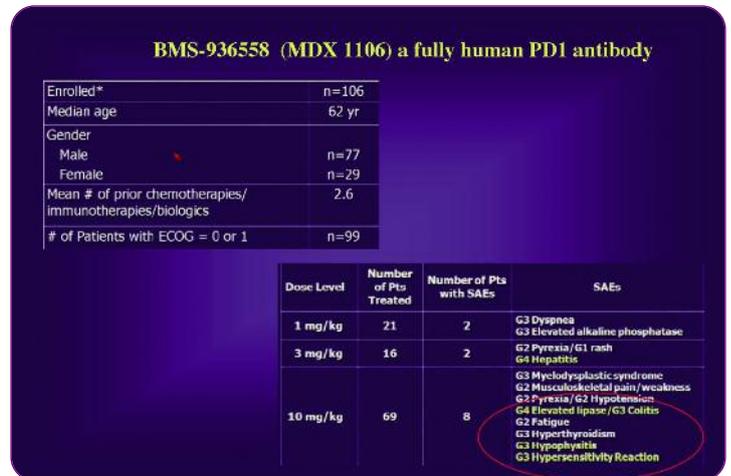
10



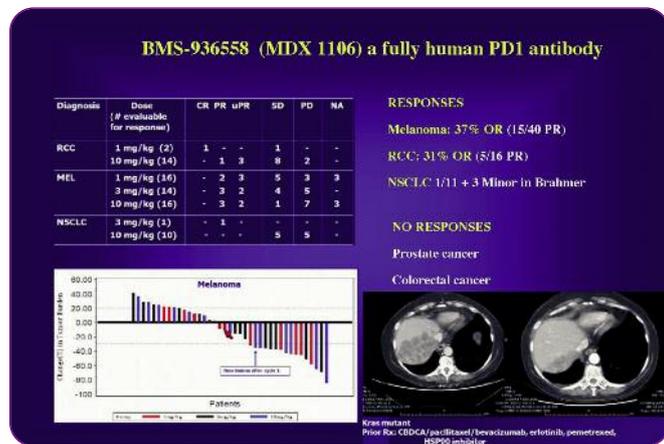
11



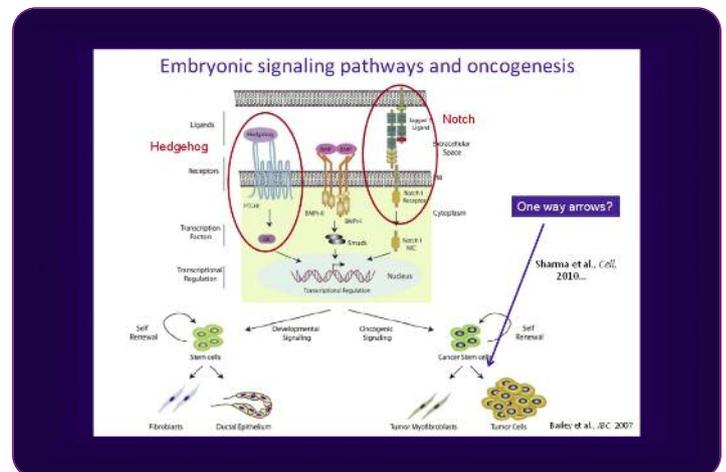
12



13



14



15

A phase I dose-escalation study of LDE225, a Smoothed (Smo) antagonist, in patients with advanced solid tumors

J Rodon Ahnert, J Baselga, H Tawbi, Y Shou, C Granvil, J Dey, M Mita, A Thomas, D Amakye, A Mita

A first-in-human, phase 1 study of an oral hedgehog pathway antagonist, BMS-833923 (XL139), in subjects with advanced or metastatic solid tumors

L Siu, K Papadopoulos, S Alberts, R Kirchoff-Ross, B Vakkalagadda, L Lang, C Ahlers, K Bennett, J Van Tornout

A phase I study of RO4929097, a novel γ -secretase inhibitor, in patients with advanced solid tumors

A Tolcher, S Mikulski, W Messersmith, E Kwak, D Gibbon, J Boylan, Z Xu, M DeMario, J Wheeler



SMO inhibitors: some comparisons

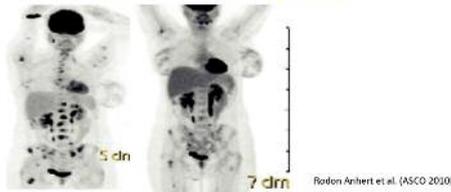
| Parameter | GDC-0449 Genentech | LDE225 Novartis | BMS-833923 (XL139) BMS/Exelixis |
|------------------------------|---------------------------------------|--|---|
| IC ₅₀ (preclin) | 3 nM | 7 – 15 nM | 5 – 35 nM |
| N (phase I) | 68 | 35+ (ongoing) | 27 |
| Daily doses explored (mg) | 150- 270-540 | 100-200-400-800-1500 | 30-60-120-240-360-540 |
| Gli1 inhibition | Yes | Yes | Yes |
| Single dose t _{1/2} | > 7d | ~ 4d (1 – 10)? | ~ 7d? |
| MTD defined? | No (PK futility) | No | Yes |
| Grade 3 toxicities | ↓ Na, fatigue | Asthenia | ↓ phos, ↑ lipase |
| Most common toxicities | Muscle spasms Dysgeusia Fatigue | Nausea (23%) Muscle spasms (17%) Fatigue (14%) | Muscle spasms (44%) Dysgeusia (44%) |
| Activity in HH mutant tumors | BCC (>50%), medullo (N=1) | 1 medullo PR, 1 BCC SD | 1 BCC CR, 1 BCC SD ?? (NSCLC??) |

16

17

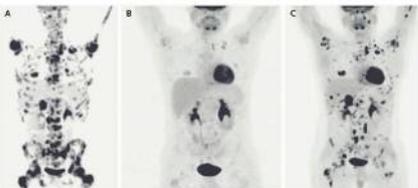
Medulloblastoma response

LDE225



Rodon Ahnert et al. (ASCO 2010)

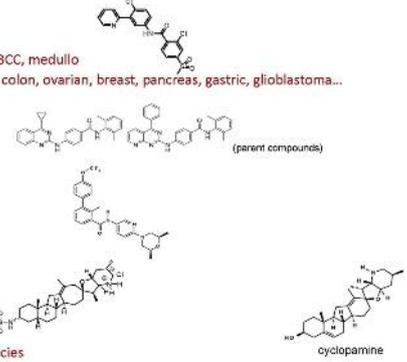
GDC-0449



Rudin et al. (NFAA 2009)

Hedgehog inhibitors: snapshot of ongoing and recently completed studies

- GDC-0449
 - Phase II single agent studies: BCC, medullo
 - Phase II combo studies: SCLC, colon, ovarian, breast, pancreas, gastric, glioblastoma...
- BMS-833923 (XL139)
 - Phase I solid tumor
 - Phase Ib MM, SCLC, GI
- LDE225
 - Phase I solid tumor
- IPI-926
 - Phase I solid tumor
- PF-04449913
 - Phase I hematologic malignancies



18

19

NOTCH GSI inhibitors: some comparisons

| Parameter | MK-0752 Merck | RO4929097 Roche |
|-----------------------------|---|---|
| IC ₅₀ (preclin) | ~ 50 nM | ~4 nM |
| N (phase I) | 21, 8 | 94+ (ongoing) |
| Doses explored (mg) | 150-225-300 daily 450-600 daily | 3 – 270 (3d on/4d off) 3 – 135 (7d on/14d off) |
| Plasma A β inhibition | 12 – 78% reduction (mean 46%) on day 1 | 0 – 40% reduction on day 1 |
| MTD defined? | Yes | No, PK futility reached |
| Grade 3 toxicities | Diarrhea, fatigue | ↓ Phos, asthenia, pruritis, 1 diarrhea |
| Most common toxicities | Diarrhea Fatigue Nausea Abd cramping | Nausea (27%) Skin tox (24%) Fatigue (18%) Diarrhea (18%) |
| Hints of activity | Transient ↓ in a <i>Notch1</i> -mutant T-ALL | 12% PET response by EORTC criteria |

20

| Drug | MTD (dose-limiting toxicity) | C-peptide | Tissue PD biomarkers | FDG-PET (SUV) |
|------------------------|------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------|
| BKM120 (PI3Ki) | Yes (rash, hyperglycemia) | ↑ (long term) | ↓ P-S6 (skin) | ↓ |
| BEZ235 (PI3Ki & mTORi) | No | ↑ (short term) | ↓ P-S6 (tumor) | ↓ |
| XL147 (PI3Ki) | Yes (rash, hypersensitivity) | Unknown | ↓ P-AM, P-S6, P-4EBP1 (tumors) | ↓ (ASCO 2009) |

| Drug | Patients (5) |
|--------|--|
| BKM120 | ER+PR+HER2- br ca with ES45K PIK3CA Triple neg br ca – WT PIK3CA, PTEN+, and K-Ras mutation |
| BEZ235 | NSCLC with Cowden Syndrome (PTEN mutant) ER+HER2- br ca (PIK3CA/PTEN status unknown) |
| XL147 | NSCLC with WT PIK3CA (PTEN status unknown) |

Are these enough (minimal) data to suggest these drugs have activity against tumors without PI3K pathway alterations?

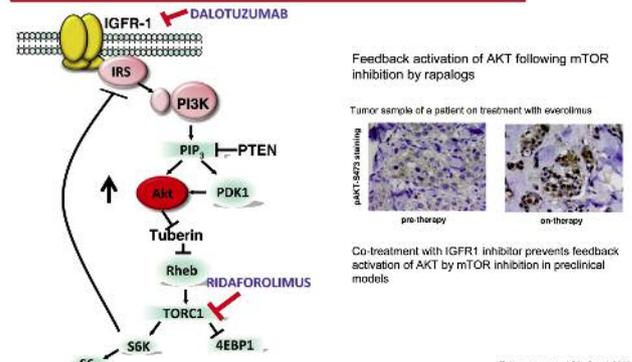
21

Antitumor Effects of PI3K/Akt/mTOR inhibitors

| Agent | Response rate | Biological activity | Missing information |
|--|---------------|--|---------------------------------|
| OSI 027 (TORC1/TORC2 i) (43 pat) | 0 | 7 SD 2 mPR | Molecular profiles. PD effects. |
| MK2206 (AKTi) (83 pat) | 0 | 13 SD > 4 months 4 patients with mRP (pancreas, melanoma, ovarian, neuroendocrine) | Molecular profiles. PD effects. |
| Temsirolimus (mTOR) + Cixutumumab (IGFR1) (32 pat) | 0 | 6 SD (2 Ewing sarcoma; 2 adrenal cortical carcinoma; 1 prostate cancer; 1 breast cancer) | Molecular profiles. PD effects. |

22

Science-Driven Rationale for combined mTOR and IGFR1 Targeted Therapy

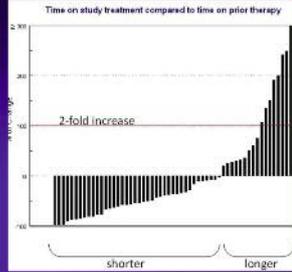


Tatebe, et al., J Clin Oncol, 2008

23

| All Patients | |
|------------------------|-------|
| n | % |
| Patients in population | 62 |
| Complete Response | 0 0 |
| Partial Response | 6 10 |
| Stable Disease | 24 39 |
| Progressive Disease | 22 36 |

Partial responses observed in 6 of 62 (9.7%) patients:
 - Breast cancer (3)
 - Non-small cell lung cancer (1)
 - Ovarian cancer (1)
 - Salivary gland cancer (1)



| All Patients | Breast Cancer Patients | | | | | | | |
|------------------------|------------------------|-----|-----------------------|-----------------------|----|----|---|----|
| | All BCa | ER+ | ER+high proliferation | ER-high proliferation | | | | |
| n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Patients in population | 62 | 23 | 0 | 18 | 11 | 0 | 0 | |
| Complete Response | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Partial Response | 6 | 10 | 3 | 13 | 3 | 17 | 3 | 27 |
| Stable Disease | 24 | 39 | 9 | 39 | 7 | 39 | 4 | 36 |
| Progressive Disease | 22 | 36 | 8 | 35 | 6 | 33 | 4 | 36 |

Partial responses were observed in 3 of 23 (13%) breast cancer patients

*Responses were only observed in ER+ patients with high proliferation

*Among patients with ER+ high proliferation breast cancer: 27% overall response rate

24

| Breast Cancer Subpopulation | N | FDG-PET PR (EORTC) | PFS > 6 months | Tumor Marker | RECIST PR | |
|-----------------------------|----|--------------------|----------------|--------------|-----------|---|
| | n | % | n | % | n | % |
| Type Negative | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| HER2+ | 3 | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| ER+ | 18 | 2 | 4 | 6 | 3 | 3 |
| ER+high proliferation | 11 | 2 | 4 | 5 | 3 | 3 |
| ER+low proliferation | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ER+low proliferation | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| All breast cancer | 23 | 5 | 21 | 4 | 17 | 3 |

53 prior hormone therapies

25

Total = 167

- Bevacizumab + Lapatinib (N=58): 56% DCR in breast HER2+ (2 PR + 7SD)
- Bevacizumab + Erlotinib + Cetuximab (N=51): 25% DCR in NSCLC (1 PR + 6 SD/24)
- Bevacizumab + Sorafenib (N=53): 44% DCR (1 PR + 3SD/9), toxicity Interrupted, FDA warning
- Bevacizumab + Sunitinib (N=5)

Bevacizumab + Trastuzumab + Lapatinib Best Responses (N = 53 / 58)

Bevacizumab + Cetuximab + Erlotinib Best Responses (N = 42 / 51)

26

Bevacizumab + Sorafenib (N=53)

- 4 dose levels tested (out of 7 planned)
- MTD: Bevacizumab 5 mg/kg days 1 and 15 Sorafenib 200 mg BID (28-day cycle)
- DLTs occurred in 10 patients (19%), all grade 3:
 - Elevated ALT/AST
 - Hand-foot syndrome
 - Bowel perforation
 - Hypertension
 - Fatigue
 - Proteinuria
- Most common side effects:
 - Fatigue (30%) (Gr ≥ 3: 9%)
 - Hand-foot syndrome (21%) (Gr ≥ 3: 4%)

Bevacizumab + Sunitinib (N=5)

- Discontinued early due to FDA alert
- Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA)
- Observed in 7 patients at other study centers
- At high doses: Bevacizumab 10 mg/kg (q 2 wks) Sunitinib 50 mg (4 wks on, 2 wks off)

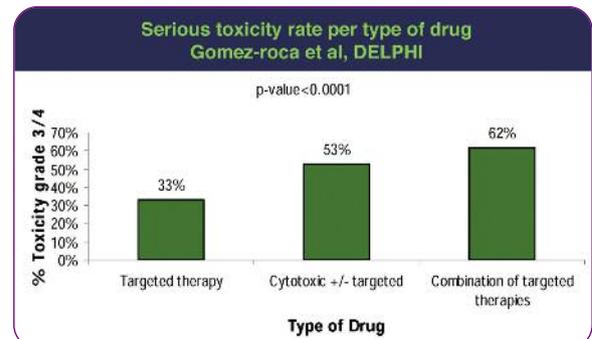
Bevacizumab + Sorafenib Melanoma Response, C-Kit mutation (L576P)

At our center, 2 dose levels were tested, out of 9 planned dose levels

- MAHA not observed among 5 patients treated
- Highest doses: Bevacizumab 5 mg/kg (Days 1, 22) Sunitinib 12.5 mg (4 wks on, 2 wks off)

No DLTs
No grade 3 or 4 toxicities

27



28

L'essentiel de l'ASC'ORL 2010

JOËL GUIGAY - Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif
 PHILIPPE CERUSE - Lyon
 CHRISTIAN SIRE - Lorient

Cancer ORL

TAX 324 à 5 ans
 HPV

Induction par taxotere-cisplatine-5FU vs cisplatine-5FU suivi de RT-CT

Phase III - TAX 324

n=538 patients
 Carcinomes épidermoïdes stades III, IV non opérés ayant arrêté l'alcool. Pas d'hospitalisation pour BPCO depuis 1 an

Stratification
 → Centre
 → Statut N
 → Site primitif

(1) COOP 100mg/m² J1 - 5FU 1000 mg/m² J1-14
 (2) Taxotere 75mg/m² J1 - COOP 100 mg/m² J1-5J21 - 1000mg/m² J1-14
 (3) Carboplatine hebdo (AUC 1.5) x7
 Radiothérapie conventionnelle = 70 Gy

Les Highlights de l'ASCO 2010
 Les tumeurs ORL

Poster et al., ASCO 2006, SP574; Poirier et al., MJOT 2007, 26 / 1703

1

TAX 324

TPF reste > PF à 5 ans

Survie Globale (Kaplan-Meier)

p=0,013

52%
 42%

Les Highlights de l'ASCO 2010
 Les tumeurs ORL

J.H. Lorch et al., ASCO 2010, A 5512

2

TAX 324

TPF reste > PF à 5 ans : que pour certains patients ?

- Âge > 55 ans ?
- Oropharynx ?

→ Oropharynx : Survie globale améliorée dans bras TPF à 5 ans (médiante non atteinte) mais pas à 3 ans
 → Larynx et hypopharynx : survie globale NS
 → SSP améliorée

p=0.0453

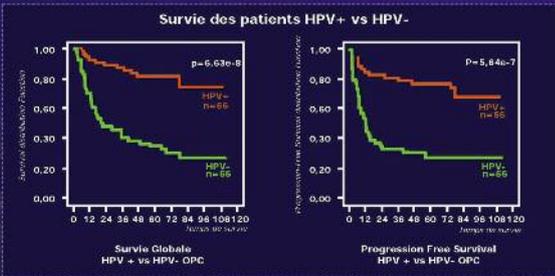
Attention aux biais d'interprétation ! Rôle de l'HPV ? Survie spécifique ? Types de rechute ?

Les Highlights de l'ASCO 2010
 Les tumeurs ORL

J.H. Lorch et al., ASCO 2010, A 5512

3

Pronostic des carcinomes de l'oropharynx et statut HPV : TAX 324 (1)



- Courbes éloquentes mais :
 - Groupes non homogènes
 - Analyse univariée

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

M.R. Posner et al., ASCO 2010, A 5525

4

Analyse de la survie globale et sans récidive en fonction du statut p16 et de la consommation de tabac dans les cancers de l'oropharynx (6)

- Analyse rétrospective de tumeurs archivées et patients inclus dans l'étude RTOG 0129 (Phase III 4 bras étudiant des fractionnements différents)
- Statut p16, consommation de tabac en paquets/années (PA)
- Survie globale et sans récidive à 5 ans
- Analyse uni et multivariée

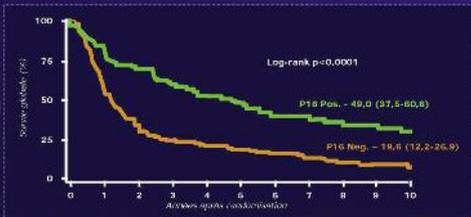
Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

M.L. Gillison et al., ASCO 2010, A 5510

5

Analyse de la survie globale et sans récidive en fonction du statut p16 et de la consommation de tabac dans les cancers de l'oropharynx (6)

- Résultats
 - 190 patients évaluable
 - 39% p16+
 - Consommation moyenne : 38 PA



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

M.L. Gillison et al., ASCO 2010, A 5510

6

Analyse de la survie globale et sans récidive en fonction du statut p16 et de la consommation de tabac dans les cancers de l'oropharynx (6)

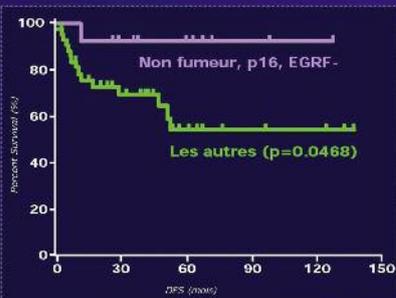
- Conclusions
 - Les survies globales et sans récurrences sont meilleures chez les patients p16+ vs p16-
 - Le risque de décès ou de rechute augmente de 1% par paquet année
 - Le risque de rechute ou de décès est supérieur chez les patients p16- et chez les fumeurs indépendamment des modalités thérapeutiques
 - Confirmation des études antérieures

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

M.L. Gillison et al., ASCO 2010, A 5510

7

Pronostic des carcinomes de l'amygdale opérés en fonction du statut HPV et EGFR (4)



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

H.S. Wani et al., ASCO 2010, A 5546

8

Pronostic des carcinomes et statut HPV (7)

- Conclusion
 - Quel que soit le traitement proposé ces résultats confirment que les carcinomes HPV+ ont un pronostic nettement meilleur que ceux HPV- ou EGFR +
 - Faut-il pour autant envisager une déflation thérapeutique ? peut être mais uniquement dans le cadre d'essais

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

H.S. Wani et al., ASCO 2010, A 5546

9

Cancers épidermoïdes de la sphère ORL

Traitement par Chimiothérapie d'induction avant RT-CT Apport du cetuximab

Ajout du cetuximab (c) à la chimiothérapie (CT) d'induction dans les carcinomes épidermoïdes localement avancés de la sphère ORL

Rationnel

- Le cetuximab améliore l'efficacité de la CT (Vermaaken 2008)
- La CT d'induction est une option validée en phase III :
 - Dans les tumeurs avancées → Tax 323 – Tax 324 (Vermaaken – Poster, In Engl J Med, 2007)
 - Dans le traitement conservateur des cancers pharyngo laryngés (Pointreau, JNCI 2009)

▶ Association chimiothérapie et thérapie ciblée par cetuximab en induction puis poursuite pendant la radiothérapie

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

Traitements d'induction avec cetuximab Synthèse et résultats

| | Wanebo Paclitaxel-carbo- Cetux ↓ RT + Pcarbocetux | Jordan TPF ↓ RT+cddp+cetux | Ferris TPEX ↓ RT+cddp+cetux |
|----------------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| N | 63 | 152 | 39 |
| Stade IV | 64% | | 92% |
| T ₄ | | T ₃ T ₄ | 18% |
| Oropharynx | 61% | | 59% |
| HPV + | - | - | 17/26 |
| SSP | 66% (2a) | | 67% (3a) |
| RO (induction) | 74% | 82% | 86% |

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

H.J. Wanebo et al., ASCO 2010, A 5872
W.D. Jordan et al., ASCO 2010, A 5874
R.L. Ferris et al., ASCO 2010, A 5875

10

11

Cancer ORL

RT-CT concomitante Impact de la durée totale du traitement et de la dose de cisplatine

RT-CT concomitante

Rationnel

- La RT-CT concomitante est un standard en cancérologie ORL
- Le cisplatine HD (100mg/m²) en monothérapie reste la CT recommandée dans les RT-CT concomitantes
- En RT exclusive, l'allongement de la durée totale du traitement est délétère
- Le « concomitant boost » permet de diminuer la durée totale de la RT
- La RT « concomitant boost » associée à la chimiothérapie apporte-t-elle un bénéfice supplémentaire par rapport à une RT-CT « classique » ?

→ Essai de phase III RTOG 0129

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.K. Ang et al., ASCO 2010, A 5507

12

RT-CT concomitante – Essai RTOG 0129

Patients et méthodes

- 743 pts
- Carcinomes épidermoïdes localement avancés



Résultats

- Survie à 5 ans identique, 59% vs 56% p=0,18
- Les résultats ont été analysés par sous groupes relativement au respect du protocole initialement prévu.

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.K. Ang et al., ASCO 2010, A 5507

13

RT-CT concomitante – Essai RTOG 0129

| HR | SFX (7W) +GDDP x1* n=16 | AFX-C (6W) +GDDP x1* n=30 | SFX (7W) +GDDP x2** n=76 | AFX-C (6W) +GDDP x2** n=303 | SFX (7W) +GDDP x3*** n=231 |
|--------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| SG | 1,62 (0,80-2,90) | 2,22 (1,31-3,75) | 1,17 (0,78-1,78) | 0,98 (0,73-1,30) | 1 |
| SSR | 1,66 (0,86-2,98) | 1,69 (1,02-2,79) | 1,31 (0,91-1,90) | 1,13 (0,87-1,48) | 1 |
| Echec local | 1,62 (0,72-3,63) | 1,73 (0,88-3,40) | 1,67 (0,98-2,53) | 1,46 (1,05-2,05) | 1 |
| Metastases | 1,36 (0,40-4,58) | 1,33 (0,52-3,42) | 1,00 (0,51-1,99) | 0,84 (0,52-1,34) | 1 |
| Tox. hémat. | 0,32 (0,09-1,17) | 0,70 (0,32-1,57) | 2,60 (1,24-3,52) | 0,72 (0,51-1,03) | 1 |
| Mucite | 1,11 (0,40-3,08) | 0,22 (0,07-0,65) | 1,02 (0,60-1,71) | 0,82 (0,58-1,17) | 1 |
| Tox. tardive | 0,77 (0,21-2,78) | 0,68 (0,24-1,82) | 0,68 (0,28-1,14) | 1,20 (0,81-1,79) | 1 |

Observ : *40-700 mg/m², **113,25/m², ***127-336 mg/m²

Conclusion

- La ↓ de la dose de cisplatine affecte négativement la survie
- Concernant la RT chaque jour de retard ↓ la SSR et la SG de 5%
- Nécessité d'un monitoring étroit des RTCT ORL

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.K. Ang et al., ASCO 2010, A 5507

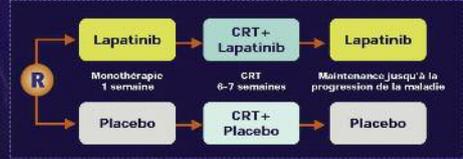
14

Cancer ORL

Anti-EGFR et RT

Étude randomisée de phase II comparant la RCT avec ou sans lapatinib

- **Rationnel**
→ Lapatinib (Lap) : inhibiteur *per os* de l'EGFR et HER2
- **Méthode**
→ Patients ayant un stade III/IV non résecable (cavité orale, oropharynx, larynx, hypopharynx)



→ Objectif principal : réponse complète à 6 mois post traitement

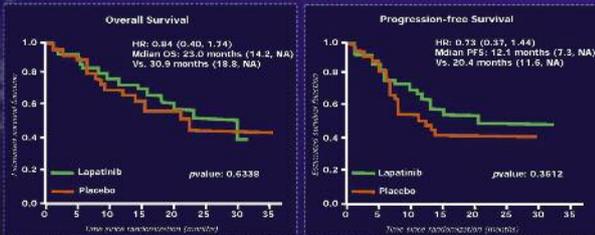
Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.J. Harrington et al., ASCO 2010, A 5505

15

Étude randomisée de phase II comparant la RCT avec ou sans lapatinib

- **Résultats**
→ 67 patients (33 placebo, 34 Lap)
→ 64% d'oropharynx



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.J. Harrington et al., ASCO 2010, A 5505

16

Étude randomisée de phase II comparant la RCT avec ou sans lapatinib

- **Conclusion**
→ L'association radiothérapie lap/cisplatine dans le traitement des tumeurs localement avancées non résecables est bien tolérée
→ Faiblesse de l'effectif pour démontrer un avantage significatif s'il existe

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.J. Harrington et al., ASCO 2010, A 5505

17

Radio(chimio)thérapie + anti-EGFR MoAb NIMOtuzumab prometteur ?

- IgG1 humanisée, anti-EGFR
- Schéma de l'étude



- Patients dans Bras A ou B selon choix PI puis randomisé +/- Nimo
- Suivi = 4 ans
- Effectif faible (environ 20 pts évaluables par bras)

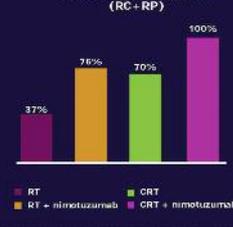
Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.G. Babu et al., ASCO 2010, A 5530

18

Radio(chimio)thérapie + anti-EGFR MoAb NIMOtuzumab prometteur ?

Taux de réponse globale (RC+RP)



Survie Globale avec ou sans nimotuzumab



- Pas de toxicité G 3 ou 4
- Résultats survie des bras RT +/- nimo < Bonner
- A confirmer par étude plus large

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

K.G. Babu et al., ASCO 2010, A 5530

19

Cancer ORL

Traitements post opératoires

POPART vs SPORT : RT accélérée vs RT Standard

- **Rationnel**
 - La RT post opératoire améliore le pronostic des cancers ORL opérés
 - Dans les T en place, l'augmentation de la durée totale de la RT (étalement) est délétère

→ Intérêt d'étudier une RT accélérée dans un contexte post opératoire

- **Patients et méthode**
 - 148 patients / 300 prévus : stoppée prématurément car pas de bras avec RCT
 - Cancers ORL opérés
 - Exérèse R1 ou N+ R+
 - Phase III randomisée



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

J.A. Langendijk et al., ASCO 2010, A 5509

20

RT accéléré vs RT Standard

● Résultats

| | POPART | p | SPORT |
|------------|--------|----------|-------|
| CLR | 77% | p < 0,81 | 76% |
| SG (3 ans) | 71% | p < 0,68 | 63% |

● Conclusion

→ Dans un contexte post opératoire la RT accélérée sans chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice par rapport à un traitement standard.

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

J.A. Langendijk et al., ASCO 2010, A 5509

21

Tumeurs ORL

En rechute et/ou métastatiques

Étude randomisée de phase III comparant Zalutumumab vs best supportive care (BSC)

- **Rationnel**
 - Zalutumumab (Zalute) : anticorps monoclonal humanisé anti EGFR
- **Méthode**
 - 286 patients en échec d'une première ligne avec du cisplatine
 - Un bras Zalute (n=191) comparé à un bras BSC (n=95), methotrexate autorisé (78% des cas)
 - Objectif principal : survie globale

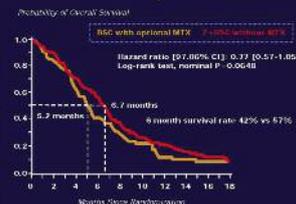
Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

J. H. Machiels et al., ASCO 2010, A 1645506

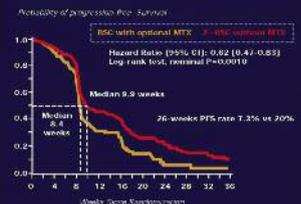
22

Étude randomisée de phase III comparant Zalutumumab vs best supportive care (BSC)

Survie globale



Survie sans progression



Essai négatif sur critère principal = survie globale
Mais 1ere phase III avec anti EGFR = gain en SSP en 2eme ligne
 Taux de RO faible = 6% vs 1% et SD = 42% vs 26%
 Avenir de ce nouvel anti EGFR ?

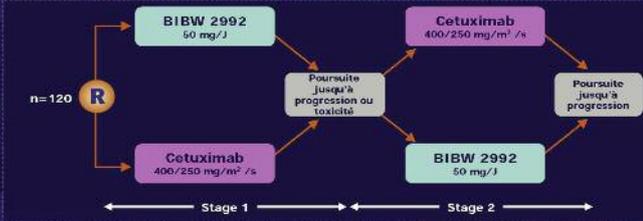
Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

J. H. Machiels et al., ASCO 2010, A 1645506

23

BIBW 2992 Phase IIR BIBW vs Cetuximab en 2^{ème} ligne

- **Méthodologie:**
 - BIBW 2992 = EGFR / HER1 et HER2 TKI irréversible oral
 - Pts en rechute et/ou métastatiques résistants au sel de platine
 - R : BIBW 2992 à dose = 50 mg/j ou cetuximab hebdomadaire
 - Cross over si progression



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

T. Y. Seiwert et al., ASCO 2010, A 5501

24

BIBW 2992 Phase IIR BIBW vs Cetuximab en 2^{ème} ligne

- **Résultats :**
 - N = 124 randomisés - 74 évaluable

| | BIBW 2992 | CETUXIMAB |
|-------------------------------|-----------|-----------|
| Total traité, N(%) | 60(100,0) | 60(100,0) |
| Contrôle maladie (RC, RP, SD) | | |
| N(%) | 34(56,7) | 37(61,7) |
| Réponse objective (RC,RP) | | |
| N(%) | 13 (21,7) | 8 (13,3) |
| RP, N (%) | 13 (21,7) | 8 (13,3) |
| SD, N(%) | 21 (35,0) | 29 (48,3) |
| P, N(%) | 15 (25,0) | 19 (30,0) |
| Non évaluable, N(%) | 2 (3,3) | 1 (1,7) |
| Manquant, N(%) | 9 (15,0) | 4 (6,7) |

→ Toxicité : diarrhée - rash

→ **Activité du BIBW 2992 en 2^{ème} ligne**

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

T. Y. Seiwert et al., ASCO 2010, A 5501

25

GORTEC 2008-02 Phase II Figitumumab monothérapie en 2^{ème} ligne

- **Méthodologie:**
 - Figitumumab : IgG2 humaine anti-IGF1
 - IV 20mg/kg toutes 3 semaines
 - 2^{ème} ligne après progression sous sel de platine
 - Objectif principal : contrôle tumoral à 6- 8 semaines
 - Phase II - Simon en 2 étapes : 2 SD /17 pts pour continuer
- **Résultats :**
 - N = 17
 - 3 SD (mais augmentation taille cibles +6, +7 et +19%) en progression à 3 mois et 14 Progressions
 - Toxicité principale : hyperglycémie G 3-4 (4/17 pts)

→ Arrêt de l'essai par manque d'efficacité

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

S. Schwartz et al., ASCO 2010, A 5509

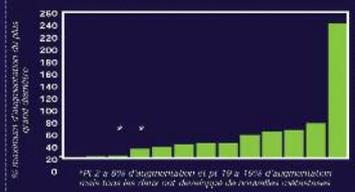
26

GORTEC 2008-02 Phase II Figitumumab monothérapie en 2^{ème} ligne

| | 6 semaines | 12 semaines |
|-------|------------|-------------|
| CR+PR | 0 | 0 |
| SD | 2 | 0 |
| PD | 15 | 17 |

% d'augmentation des cibles en critères RECIST chez les deux patients stables

| | |
|------|-----|
| Pl 6 | +6% |
| Pl 8 | +7% |



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

S. Schwartz et al., ASCO 2010, A 5509

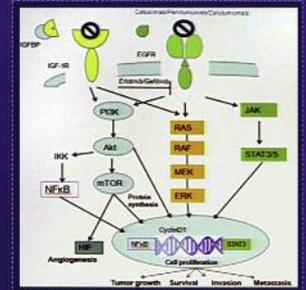
27

GORTEC 2008-02 Phase II Figitumumab monothérapie en 2^{ème} ligne

- Mécanisme de résistance ? Activation voie EGF

In a small cohort of patients (N=8) and in very exploratory investigations:

- IGF-1R downregulation by IHC
- Increase plasmatic level of IGF, insulin, GH, and IGFBP-3
- AKT upregulation by IHC
- EGFR and pEGFR upregulation by IHC
- TGF-α increase in plasma



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

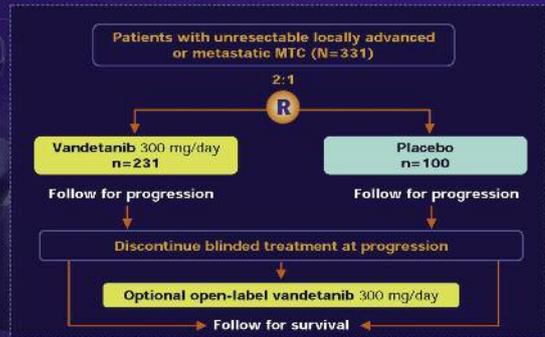
S. Schwartz et al., ASCO 2010, A 5509

28

Tumeurs ORL

Cancers médullaires de la thyroïde

CMT : Etude ZETA
Vandetanib vs placebo



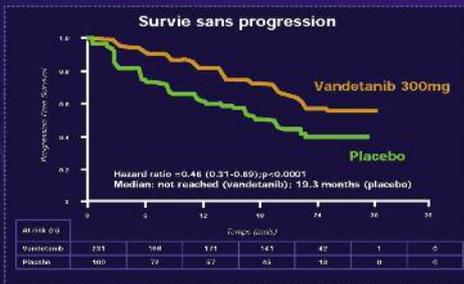
Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

Wells et al., ASCO 2010, A 5503

29

CMT : Etude ZETA
Vandetanib vs placebo

- Seule étude positive de phase III dans les cancers médullaires de la thyroïde



Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

Wells et al., ASCO 2010, A 5507

30

CMT : Etude ZETA
Vandetanib vs placebo

- Seule étude positive de phase III dans les cancers médullaires de la thyroïde



| | Vandetanib 300mg (n=231) | Placebo (n=99) |
|--------------------|--------------------------|----------------|
| Diarrhea | 26 (11%) | 2 (2%) |
| Hypertension | 20 (9%) | 1 (1%) |
| ECG QT prolonged | 18 (8%) | 1 (1%) |
| Fatigue | 13 (6%) | 1 (1%) |
| Decreased appetite | 10 (4%) | 0 |
| Rash | 8 (3%) | 1 (1%) |
| Asthenia | 6 (3%) | 1 (1%) |
| Dyspnea | 4 (2%) | 3 (3%) |
| Back pain | 1 (0.4%) | 3 (3%) |
| Syncope | 0 | 2 (2%) |

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

Wells et al., ASCO 2010, A 5503

31

Cancer de la thyroïde
Thérapies ciblées (suite)

| Auteur | Wells A 5503 (étude ZETA) | De Souza A 5504 | Kurzrock A 5502 |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Nb patients | 331 (medull.) | 25 (medull.) | 37 (medull.) |
| Drogue | Vandetanib vs placebo Phase III | sunitinib | XL 184 |
| RO (%) | 45 | 33 | 29 |
| SSP | Non atteinte vs 19 m 82% à 1 an | 1 an 47% à 1 an | - |
| SG | - | - | médiane non atteinte chez répondeurs |
| Toxicité | diarrhée rash nausées | Fatigue hémato sd main-pied | - |

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

32

Cancer de la thyroïde
Thérapies ciblées (suite)

| Auteur | Lucas A 5536 | Capdevila A 5590 | Cabanillas A 5586 | Harvey A 5589 | Sherman A 5587 |
|-------------|--------------|------------------|-------------------|------------------------|----------------|
| Nb patients | 39 | 30 | 22 | 6 | 21 |
| Drogue | AZD 6244 | sorafenib | sorafenib | sunitinib - bortezomib | aflicercept |
| % RO | 3 66 SD | 30-50 | 50 (T medull.) | 33 | 0 10/18 SD |
| SSR | 12 mois | 11,6 | 24+ | 12 mois | 6 |
| SG | - | 23,6 mois | 24+ mois | - | - |
| Toxicité | | | | | |

Les Highlights de l'ASCO 2010
Les tumeurs ORL

33

Traitement du mélanome métastatique

CAROLINE ROBERT - Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Grandes avancées dans le traitement du mélanome métastatique à l'ASCO 2010 !!!

Deux angles d'attaque de la maladie : l'immunothérapie par l'ipilimumab, anticorps anti-CTLA4, avec un essai de phase 3 démontrant un gain de survie globale et des thérapies ciblées anti-BRAF, anti-MEK et anti-KIT avec des essais précoces extrêmement prometteurs sur les sous types de mélanomes présentant des mutations des gènes codant pour BRAF et KIT.

Essai de phase III évaluant l'ipilimumab + gp100 vs gp100 + placebo vs ipilimumab + placebo chez les patients atteints de mélanome métastatique prétraités.

Il s'agit d'une avancée majeure dans le traitement du mélanome métastatique car je vous rappelle qu'aucun médicament, (et en particulier pas la dacarbazine) n'a montré une augmentation de la survie chez les patients métastatiques. L'ipilimumab était donné en association ou non avec une vaccination peptidique versus le vaccin seul. Donc, 3 bras : ipi + vaccin/ ipi + placebo/ vaccin + placebo. Le résultat, comme on le voit sur la courbe de Kaplan-Meier montre que les deux bras contenant de l'ipi font significativement mieux que le vaccin seul. Le spectre des réponses et des effets secondaires sont en accord avec son mécanisme d'action : réponses retardées, parfois même survenant après une progression initiale et effets secondaires d'ordre immunologique que les prescripteurs devront apprendre à contrôler. Le seul point à discuter dans cet essai se rapporte à la validité du bras contrôle par la vaccination seule, qui est probablement très peu efficace. Cependant

la dacarbazine, qui est le standard de traitement ne pouvait être utilisée ici car il s'agissait de patients en deuxième ligne ou plus. Les questions concernant le rôle éventuellement délétère du vaccin (moins de réponse objectives dans le bras contenant le vaccin) peuvent être posées. Cependant, la courbe de survie pour le bras vaccin seule est compatible avec ce qu'on observe chez des patients ayant ces caractéristiques, si on se réfère à la classification AJCC. De plus, ce vaccin peptidique gp100 n'a jamais été suspecté d'être délétère, à l'inverse de certains autres. Il a même donné des résultats positifs en gain de PFS en association avec l'IL-2 vs IL-2 seule. (Communication ASCO 2009).

Par ailleurs, nous avons aussi entendu les résultats extrêmement encourageants d'autres drogues, ciblées sur BRAF ou MEK, ou KIT.

GSK2118436 est un inhibiteur compétitif puissant et sélectif de la kinase BRAF (Abstract 8503)

Il existe des données précliniques confirmant son activité (inhibition de la phosphorylation de MEK et ERK dans des lignées cellulaires BRAF mutées et régression tumorale dans des modèles de xénogreffes murines).

Une étude de phase I/II d'escalade de doses a été réalisée chez 93 patients (dont 76 présentant un mélanome et 57 une forme mutée V600E de BRAF). Les doses variaient entre 12 et 400 mg/jour. Le médicament a une bonne biodisponibilité et inhibe sa cible *in vivo* (diminution de la phosphorylation de ERK).

La dose maximale tolérée n'est pas encore définie et les effets secondaires sont essentiellement digestifs et cutanés. On rapporte en particulier des carcinomes épidermoïdes chez 15% des patients, comme avec le PLX4032. La dose pharmacologiquement efficace semble être 150 mg 2 fois/j.

Cancers gynécologiques

PATRICIA PAUTIER,
CATHERINE LHOMMÉ

Département de médecine,
Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif



→ Inhibiteurs de PARP

- PARP : Enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN via le système d'excision de nucléotide
- Réparation de cassures mono brins
- En pré clinique: efficacité augmentée
 - En association avec radiothérapie ou cytotoxiques
 - Chez les patientes présentant des anomalies des systèmes de réparation (BRCA mutées)
- Profil d'expression génique de BRCA : corrélation avec la réponse au platine et au PARP inhibiteurs et à la survie des carcinomes ovariens

1



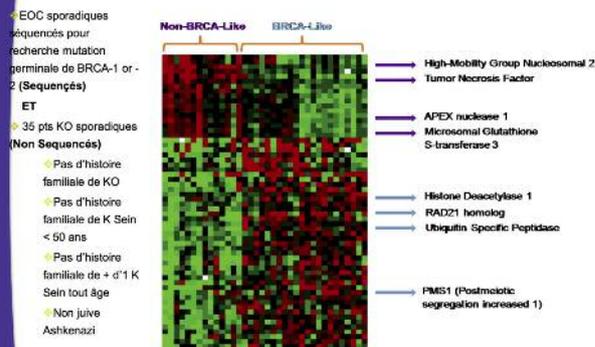
→ « Syndrome » BRCA

- **Définition moléculaire**
 - Mutation germinale ou somatique de BRCA 1/2
 - Extinction épigénétique de BRCA 1/2 (5-31%)
 - Méthylation de FANCD1 (~20%) ou perte d'hétérozygotie d'autres gènes de recombinaison homologue
 - Amplification d'EMSY
 - Mutation de p53
 - Amplification de c-myc
 - Instabilité génomique
- **Phénotype**
 - Bonne sensibilité aux sels de platine
 - Intervalle libre sans traitement + longs
 - Meilleure survie globale
 - Type séreux prédominant; haut grade
 - Défaut de recombinaison homologue

2



Profil BRCAness (61 patientes)



3



→ Inhibiteurs de PARP

- **PhI**
 - Olaparib : efficace chez les patientes BRCA (1/2) avec cancer de l'ovaire
 - Particulièrement en rechute platine résistante/réfractaire
 - Effet dose : Olaparib 400 mg > 100 mg
 - Autres drogues en ph I
- **PARP inhibiteur et tumeurs ovariennes :**
 - Identifier les patientes avec T ovaire sporadique pouvant bénéficier de ces traitements
 - Ph II ov sporadique
 - Association avec CT?
 - Sensibilité CT après PARPI?

4



→ Phase I PARPI

- **ABT-888 (Veliparib) + endoxan [Tan AR; A3000]**
 - Veliparib: 10 - 200 mg PO x2 /j J 1-4
 - Cyclophosphamide: 450 - 750 mg iv J3
 - Ovaire (2 BRCA1, 1 BRCA2) = 8 /30 pts; 0 ORR/ 8
 - Augmentation C-Ma x et AUC d'ABT-888 dose dépendante après 150 mg / 12 heures mais MTD non atteinte.
 - ABT-888 ne modifie pas la pharmacocinétique du cyclophosph
 - 75% des pts ont une inhibition de PARP des cellules mononuclées dans le sang périph à 4 heures post-dose d'ABT-888 à J3 >50%
 - Besoin d'une exposition prolongée?
- **MK-4827 [Sandhu SK; 3001]**
 - T solides + T ovaire BRCA(1/2) et Sporadiques; FIH
 - Ovaires 26/56 (2 BRCA1, 1 BRCA2)
 - MTD = 300mg QD en continu
 - Thrombocytopénie : DLT
 - 7 ORR/26 selon critères du GCIC (27%) (dont 3 PR prolongées selon RECIST (2 BRCA, 1 sporadique, au dernier palier)

5

→ Phase II

- 91 ptes de 4 groupes de tumeur: groupes contrôles BRCA muté (sein et ovaire) et tumeurs ovariennes de haut grade, tumeurs du sein triple négatives
- Olaparib 400mg x 2 par jour

Gelmon A 3002

| | BRCA (ORR) | Non BRCA (ORR) |
|--------|--------------|----------------|
| Ovaire | 7/17 (41,2%) | 11/46 (23,9%) |
| Sein | 0/8 (0%) | 0/15 (0%) |

6

• Réponse à la chimio après PARPI ; A 5041

| | |
|---|----------|
| Nbe chimiothérapies antérieures | 3 lignes |
| Platine/taxane résistance | >60% |
| Temps médian entre début de l'olaparib et la chimiothérapie | 8,7 mois |
| Ptes traitées par chimiothérapie post olaparib | 23 |
| RECIST/GCIC ORR avec réintroduction d'1platine/taxane | 54% |

SEULES LES PTES RECEVANT DU PLATINE OU 1 TAXANE REPENDENT A NOUVEAU

• J. Ang, et al.

• Preliminary experience with the use of chemotherapy following treatment with olaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, in patients with BRCA1/2-deficient ovarian cancer.

7

→ PARPI Conclusions

- Données d'efficacité très prometteuses chez les patientes BRCA mutées (Phase I et II) pour des toxicités limitées
- Premières données encourageantes pour les tumeurs sporadiques, nécessité de mieux définir les tumeurs sensibles
- Schéma de combinaison aux chimiothérapies à définir

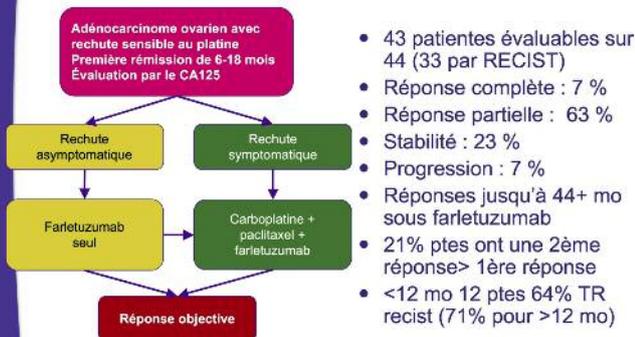
8

AC Anti récepteurs aux folates (FR)
Farletuzumab [White, AJ ; A 5001]

- 90% des T de l'ovaire surexpriment FR alpha
 - Degré d'expression corrélé avec le grade
 - Confère un avantage de croissance aux cellules tumorigenes in vitro
 - Impliqué dans la progression tumorale
 - Blocage par un AC ⇒ arrêt de croissance

9

→ Farletuzumab : essai de phase II



ASCO 2010 - D'après Kerdes B et al, abstr. 5007 actualisé

10

→ Conclusions

- Thérapeutiques ciblées enfin en cours d'essais dans les T de l'ovaire
- Définition maladie, cibles, circuits de signalisation
- Antiangiogéniques : attente confirmation
- Inhibiteurs de PARP+++; mono ou association
- Nouvelles cibles : anti RF : à suivre

11

Cancers gynécologiques a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study

PATRICIA PAUTIER, CATHERINE LHOMMÉ

Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

Phase III Trial of Bevacizumab in the Primary Treatment of Advanced Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer

**A Gynecologic Oncology Group (GOG) Study
Protocole GOG 218**

**Présentation : R.A. Burger
ASCO 2010
Session plénière**

1

→ GOG 218 : Protocole

Total : 15 mois de traitement **16 cycles**
J1 = J21

I Paclitaxel 175 mg/m² (3 h)
Carboplatine AUC=6
Placebo J1 = J21

x 6

Placebo

II Paclitaxel 175 mg/m² (3 h)
Carboplatine AUC=6,0
Bevacizumab 15 mg/kg J1 = J21

x 6

Placebo

III Paclitaxel 175 mg/m² (3 h)
Carboplatine AUC=6,0
Bevacizumab 15 mg/kg J1 = J21

x 6

Bevacizumab 15 mg/kg

2

→ GOG-0218: protocole

- **1^{re} ligne** : carcinome de l'ovaire, de la trompe, ou primitif du péritoine
- **Stratification** :
 - EG
 - Stade et résidu tumoral
- **Stades** : **III** : réduction chirurgicale optimale (macroscopique RT≤1cm)
III : réduction chirurgicale suboptimale (RT>1cm)
IV
- **Randomisation** = 1:1:1 1 800 ptes planifiées
- **Progression définie par** : clinique, CA 125 ou radiologie (critères GCIG)

- Amendements importants :

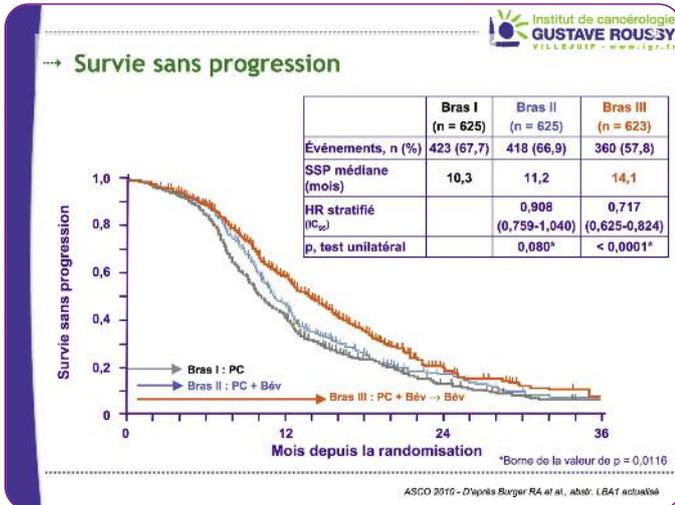
- Inclusion de ptes ayant eu une **réduction chirurgicale optimale** (à 1/2 étude)
- Changement d'objectif principal : **SG remplacée par SSP**
(durées des survies; levée de l'aveugle en cas de rechute; Tt des rechutes)
- Analyse finale : selon nombre d'événements dans le **bras contrôle**

3

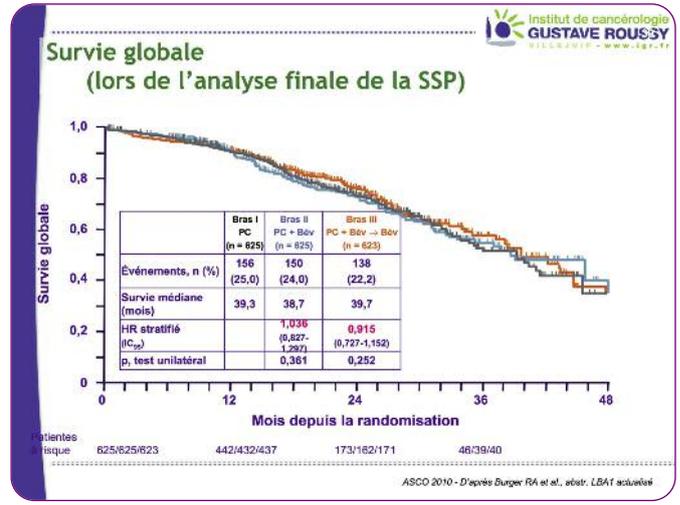
→ GOG-0218: résultats

- Octobre 2005 – Juin 2009
- **1873 ptes**; 336 sites (US, Canada, Corée du sud, Japon)
- Suivi médian : **17,4 mois** (0,0 – 50,7 mois)
- Caractéristiques des ptes : équilibrées dans les 3 bras
- **III** : réduction chirurgicale optimale : **34 %**
- **III** : réduction chirurgicale suboptimale : **40 %**
- **IV** : **26 %**
- **Grade 3** : **70 %** des tumeurs

4



5



6

→ **GOG-0218: effet clinique clair (SSP) si association à la chimio + maintenance**

- **Analyse selon critères du protocole :**
Augmentation significative de la SSP **uniquement** Bras III vs I : **3,8 mois** HR 0,717 p < 0,0001
~ la moitié des progressions : pendant le traitement
- **Analyse sans le CA 125 (demande de la FDA) :**
SSP : **12,0 vs 18,0 mois** HR 0,645 p < 0,0001
Mais 25 % d'événements en moins
Impact de ce "gain" sur la qualité de vie ?
- **Analyse de sous groupes (stratification) : âge, stade + RT, EG**
→ Gain maintenu dans tous les cas
- **SG et Qualité de Vie : données non connues**

7

GOG-0218: toxicité du bevacizumab pendant la chimiothérapie (après C2 - 30 j après dernier Tt)

| | I No. Pts (%) | Bras III No. Pts (%) |
|--|------------------|-------------------------|
| | Chimio + Placebo | Chimio + Bev |
| Perforation GI, fistules, nécrose ou lâchage de suture (gr ≥2) | 7 (1,2) | 16 (2,6) |
| HTA (gr ≥2) p < 0,05 | 43 (7,2) | 139 (22,9) |
| Hémorragies (sauf SNC) (gr ≥3) | 5 (0,8) | 13 (2,1) |
| Acc. thromboembolique veineux | 35 (5,8) | 41 (6,7) |
| Arrêts pour toxicité pendant la chimio | 57 (9) | 59 (9) |
| Arrêts pour toxicité pendant la maintenance | 12 (2) | 35 (6) |

- Toxicités hématologiques identiques dans les 2 bras
- La fréquence des AEs dus au bevacizumab dans le bras III est similaire à celle observée dans les autres essais de ph III
- Pas de surprise dans cette population de ptes. **Toxicité acceptable**

8

→ **Remarques**

| Points forts | Points faibles |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Essai bien mené • Puissance suffisante pour SSP et SG • Teste le bevacizumab associé à la chimio +/- maintenance • Définition PD selon critères GCIG • Biais pour SSP réduit par l'aveugle et timing d'évaluation identique dans tous les bras | <ul style="list-style-type: none"> • Changement d'objectif principal : SG remplacée par SSP • Faible recul pour la SG (mais impact du bevacizumab lors des progressions) • Nb faible de ptes ayant un faible RT et de grade 3: population "mauvais Pc" • Pas de données sur QV • Bénéfice / coût ? • Résultats du bras contrôle |

9

SSP basse dans le bras contrôle

| | Cisplatine paclitaxel | Cisplatine cyclophosphamide |
|------------|---|-----------------------------|
| SSP (mois) | | |
| GOG 111 | 18,0 | 12,9 |
| OV-10 | 13,5 | 11,5 |
| GOG 218 | 10,3* / 12 (en censurant PD selon Ca-125) | |
| SG (mois) | | |
| GOG 111 | 37,5 | 24,4 |
| OV-10 | 35,6 | 25,8 |
| GOG 218 | 39,3 | |

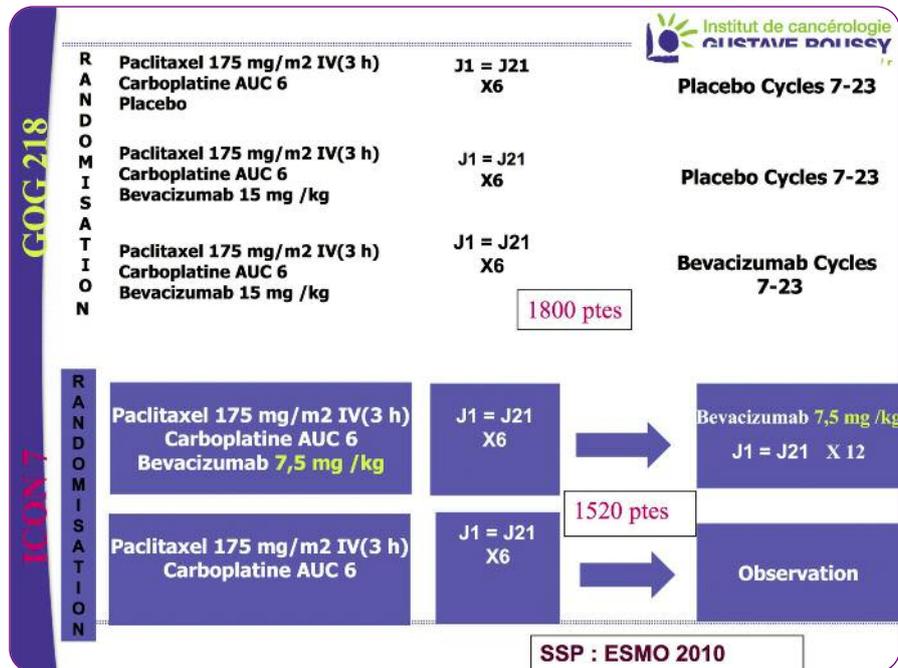
Cisplatine + paclitaxel = carboplatine + paclitaxel * 14,1 avec beva

10

Conclusions - et quelques questions

- Premier essai avec Tt ciblée (premier antiangiogénique) ayant démontré un bénéfice dans cette indication (1^o ligne)
 - **Effet clinique clair** (PFS) si association + maintenance
 - Les effets secondaires sont ceux attendus et sont acceptables
 - Résultats encourageants, mais **encore insuffisants** pour introduire le bevacizumab dans le standard de première ligne des cancers de l'ovaire :
 - . gain uniquement sur la SSP de 4 mois = bénéfique pour les ptes ?
 - . nécessité de données matures sur la SG
 - . nécessité de données de QV en particulier lors de la rechute
(beaucoup étaient asymptomatiques)
 - La plupart des ptes vont recevoir désormais un antiangiogénique initialement ou lors des rechutes : meilleur "moment" ?
- A ce jour le traitement standard reste carboplatine-paclitaxel et ce**
- en attendant entre autre les résultats de l'essai européen **ICON7** (ESMO 2010)

11



12

Les soins de support

SARAH DAUCHY⁽¹⁾, MARIO DI PALMA⁽²⁾ - Institut de Cancérologie Gustave Roussy - Villejuif

1 : Département de Soins de Support
2 : Département Ambulatoire

Les sessions dédiées aux Soins de Support (Patient and Survivor Care) ont été nombreuses cette année, à la fois en communications et en sessions d'enseignement, et cette thématique a été aussi très présente dans les sessions d'organes.

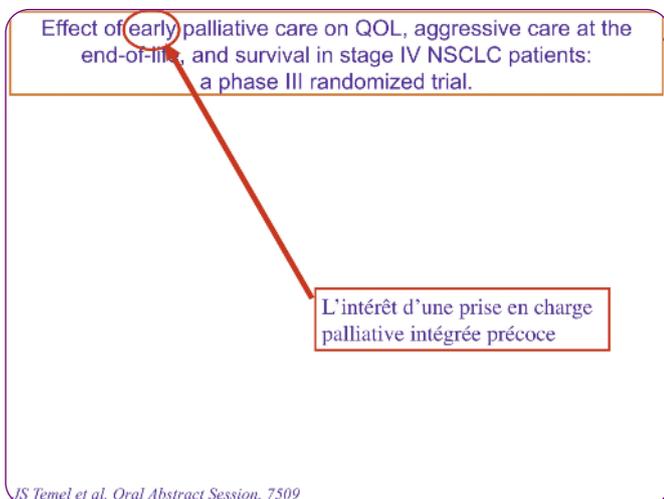
Le bénéfice de l'anticipation en situation palliative

Une intervention précoce d'une équipe de soins palliatifs, en soutien du patient et de l'équipe oncologique, permet d'améliorer, non seulement la qualité de fin de vie du patient, ce dont on aurait pu se douter, mais améliore la survie

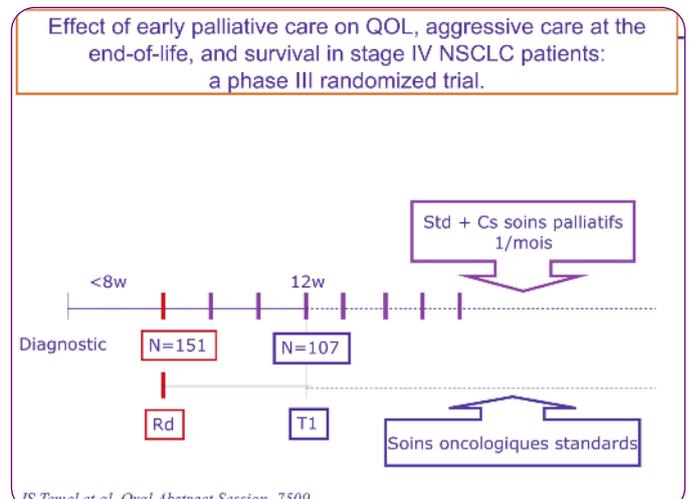
même de ces patients. C'est ce que démontre Temel (*Figures 1 et 2*) dans son travail, concernant des patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatiques. Voilà un argument supplémentaire de poids pour l'intégration d'une prise en charge palliative et l'intervention d'une Equipe Mobile de Soins Palliatifs suffisamment en amont lorsque les patients sont en situation palliative c'est-à-dire lorsqu'on sait que les traitements oncologiques, comme cela était défini par la circulaire de la DHOS, n'ont pas pour but de guérir le patient mais d'améliorer sa survie. On sait que ces situations palliatives peuvent être parfois très prolongées, et correspondent en fait à la majorité des cas où les patients souffrent d'un cancer métastatique.

Encore du nouveau du côté de la prise en charge des métastases osseuses

C'est un domaine actuellement qui fait l'objet de beaucoup de recherches. D'un côté, le zolédronate qui a montré son efficacité dans la prévention des événements osseux chez les patients souffrant d'un cancer avec des métastases osseuses que ce soit un cancer du sein, de la prostate, ou en fait de tout type de cancer. Certaines données laissent envisager un effet préventif de la survenue de ces métastases osseuses (on se rappelle bien sûr la présentation de Gnant en session plénière à l'ASCO 2009).



1



2

Fatigue (1)

❖ Long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: NCCTG trial N05C7

DL Barton et al, 9004, Clinical Science Symposium

- N=148, 2/3 cancers stade III/IV, espérance vie >6 mois
- 4 semaines, Meth 54 mg/j vs placebo
- Pas d'amélioration sign sauf cancers avancés
- Effets secondaires meth > Placebo

❖ A randomized, double-blind, controlled trial of methylphenidate for fatigue in patients with advanced cancer

E. Bruera et al, TPS321

- Cancer avancé, fatigue $\geq 4/10$ Edmonton Symptom Assessment Scale, sans troubles cognitifs ni depression, Hb ≥ 8
- Double randomisation : meth vs placebo / intervention téléphonique IDE vs appel téléphonique neutre
- T0, T+2semaines (Facit-F) puis poursuite en ouvert ensuite
- 250 attendus

3

De l'autre côté le dénosumab, anticorps anti-RANK ligand qui est un élément clef pour l'activation des ostéoclastes. Nous ne détaillerons pas l'étude présentée par Karim Fizazi dans le cancer de la prostate, montrant, chez des patients ayant des métastases osseuses, un bénéfice pour le dénosumab comparé au zoledronate. Le même type de résultat a été retrouvé dans le cancer du sein et dans d'autres types de cancer une méta-analyse présentée par Lipton⁽¹⁾ qui montre avec le dénosumab une augmentation du délai de survenue des complications osseuses avec également un effet intéressant sur la douleur qui est retrouvé également dans le cancer du sein.

On attend avec impatience la publication complète de ces études, et surtout les données en situation adjuvante pour ces deux molécules. Une étude extrêmement intéressante a été présentée par Morgan⁽²⁾ chez des patients traités pour un myélome et montrant que chez des patients recevant du zoledronate plutôt que du clodronate, une médiane de survie prolongée de façon significative et ceci indépendamment d'un effet de prévention des complications osseuses.

Fatigue (2)

❖ Feasibility of a comprehensive lifestyle modification program during and for one year after completing cancer treatment in breast and prostate cancer patients in a large urban health center.

E. M. Walker, TPS323

- Etude pilote d'évaluation d'un programme de réhabilitation multidisciplinaire personnalisé non médicamenteux associant diététique, exercice physique, et acupuncture pour les effets secondaires (ExCITE)
- 30 patientes avec cancer du sein (stade 0-3), 20 patients cancers prostate (Stade 0-3)
- Evaluation pre-post paramètres somatiques multiples dont marqueurs inflammation, densité osseuse,

❖ A pilot study of a home-based exercise intervention for adult patients with AML.

K. Fisher-Schlombs et al, e19570

- N=32, patients en RC post LAM
- 12-week home-based exercise program with weekly support vs regular standard activity, cross-over
- Faisable et acceptable; effet limité sur paramètres objectifs (force musculaire)

4

La fatigue : comment aider nos patients ?

La fatigue est aujourd'hui au premier rang des préoccupations et des plaintes des patients, à la fois pendant le traitement mais surtout en fait après. Cette fatigue, qui est décrite à la fois comme étant physique et mentale, persiste pendant plusieurs mois voire plusieurs années après un traitement adjuvant, ceci a été montré surtout dans le cancer du sein.

Les premières études concernant ce symptôme ont été initiées lors de la mise à disposition des érythropoïétines. En fait l'anémie n'est qu'une des causes possibles de la fatigue.

Les causes sont multiples : outre l'anémie, les dysfonctions thyroïdiennes à type d'hypothyroïdie, les douleurs mal contrôlées, les syndromes dépressifs. En fait souvent on ne retrouve pas de cause bien définie. On a aussi évoqué les effets secondaires de la chimiothérapie pour expliquer les troubles de la mémoire, les difficultés à se concentrer, effectivement mis en évidence en particulier chez des patientes après traitement pour cancer du sein adjuvant (le terme de « chemo brain » a été utilisé à cet égard).

Cette année à l'ASCO, plusieurs études ont essayé d'évaluer le recours à des approches médicamenteuses, que ce soit le co-enzyme Q10 qui est un anti-oxydant bien connu (Lesser), ou encore un psychostimulant le méthylphenidate (par l'équipe de la Mayo Clinic (Barton⁽³⁾) et le M.D. Anderson (Bruera⁽⁴⁾).

(Figures 3 et 4)

Ces études sont globalement négatives. Deux points sont à noter : il pourrait y avoir un effet bénéfique du méthylphenidate chez les patients les plus fatigués, et dans ces études, où tous les patients qui étaient suivis régulièrement (contacts téléphoniques avec une infirmière) même les patients dans le bras placebo avaient une amélioration de leur score de fatigue. Bruera suggère un effet « de stimulation » des patients apporté par ce suivi régulier.

En fait, les seules techniques qui ont montré un intérêt sont les programmes de remise en forme physique et les activités physiques contrôlées. Cette réadaptation à l'effort semble apporter un vrai bénéfice au patient.

On peut en rapprocher cette technique au yoga (Mustian), qui permet d'améliorer la qualité de vie, la fatigue, mais aussi la qualité du sommeil des patients, avec en particulier une diminution des besoins en somnifère.

Yoga

Effect of YOCAS yoga on sleep, fatigue, and quality of life: A URCC CCOP randomized, controlled clinical trial among 410 cancer survivors.
K. M. Mustian 9013

Nationwide, multi-site, phase II/III RCT standard care vs yoga (2X75mn/semaine) + standard care
410 patients post-ttt (96% female, mean age = 54, 75% breast cancer)
Troubles du sommeil modérés à sévères
Change score (P<0,05)

| Category | Yoga | Std Care |
|----------|------|----------|
| sommell | ~2.2 | ~1.2 |
| Fatigue | ~8.0 | ~2.5 |
| QoL | ~6.5 | ~1.8 |

Role of yoga in modulating fatigue, sleep disturbances, salivary cortisol, and immune measures in breast cancer survivors: A randomized controlled trial.
R. M. Raghavendra 9099

66 pts cancer sein métastatique
12 semaines yoga vs standard supportive care
ANCOVA with respective baseline measure as a covariate between two groups

Diminution fatigue (p < 0.001)
Amélioration symptômes (p = 0.008)
Amélioration sommeil (p = 0.03)
Augmentation NK Cell % (p = 0.03)
Diminution cortisol salivaire pre-post (p = 0.03)

5

Le paramètre semble assez judicieux, car il est toujours difficile bien sûr d'évaluer de façon objective ce genre d'intervention.
(Figure 5)

Du nouveau sur la douleur

En ce qui concerne le traitement de la douleur l'actualité de ces derniers mois est la mise à disposition du fentanyl dans de nouvelles formes galéniques

qui mettent à contribution ses propriétés lipophyles et permettent par une administration par voie trans-muqueuse buccale ou nasale, un effet antalgique rapide.

L'intérêt de ces voies d'administration n'est pas d'être plus efficace sur la douleur, mais de réduire le délai d'action, de 30-45 minutes pour la voie orale à 10-15 minutes pour ces voies trans-muqueuses.

C'est une de ces formulations qui a été présentée par Fallon⁽⁵⁾ avec un spray de fentanyl associé à de la pectine, comparé à de la morphine à libération

immédiate par voie orale et montrant, comme on pouvait s'y attendre, un délai d'action nettement plus court pour le fentanyl, ce qui en cas de crises douloureuses de début rapide, est un bénéfice non négligeable pour les patients.

Anti-émétiques

En ce qui concerne les nausées et vomissements, la mise à disposition il y a quelques années des anti-NK1 (aprépitant) a été un progrès significatif dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induites, en particulier en ce qui concerne les nausées et vomissements retardés. Le schéma actuel utilise de l'aprépitant oral (ou du fos aprépitant intraveineux à J1) avec une administration orale à J2 et J3.

Grünberg⁽⁶⁾ a montré qu'une dose un peu plus importante de fosaprépitant à J1 (150 mg au lieu de 125 mg qui est la dose habituelle), permet de se passer du traitement oral à J2 et J3. Ce schéma n'améliore pas les résultats mais permet une administration plus simple qui n'est pas inutile dans la mesure où les protocoles antiémétiques deviennent de plus en plus complexes. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- 1- A meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases. (Abstract 9015)
- 2- Evaluating the effects of zoledronic acid (ZOL) on overall survival (OS) in patients (Pts) with multiple myeloma (MM): Results of the Medical Research Council (MRC) Myeloma IX study. (Abstract 8021)
- 3- Long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: NCCTG trial N05C7. (Abstract 9004)
- 4- Factors associated with response to methylphenidate in advanced cancer patients with cancer-related fatigue. (Abstract 9005)
- 5- Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray versus immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain. (Abstract 9016)
- 6- Phase III randomized double-blind study of single-dose fosaprepitant for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. (Abstract 9021)

Neuro-oncologie

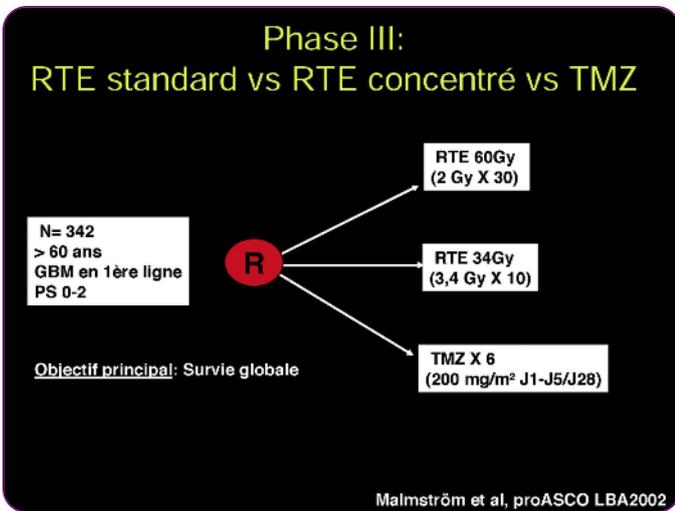
JULIEN DÔMONT - Département de médecine, Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif

- **GBM en 1^{ère} ligne**
 - 2 Phases III (sujets âgés) contradictoires
 - 1 phase II (STUPP + bevacizumab)
 - 1 Phase I/II (BSI-201 + TMZ adjuvant)
- **GBM à la rechute**
 - 1 phase III
 - 5 phases II (bevacizumab, cilengitide, XL 184, beva/sorafenib, beva/erlotinib)
- **Biomarqueurs pronostiques**
 - MGMT
 - IDH1
- **Réponses radiologiques sous bevacizumab**

1

- ## GBM du sujet âgé
- Phase II randomisée : 60 Gy (6 sem) vs 40 Gy (3sem), SG à 5 mois
 - Phase III ANOCEF: + 70 ans, RT (50 Gy) > Soins palliatifs, SG de 4 à 7 mois (p=0,002)
 - Phase II: n=32 > 70 ans, IK 70%, TMZ seule, SG 6,4 mois
 - Phase II randomisée: n=86 > 70 ans, IK 70%, TMZ > RTE (60 Gy), SG 4,1 vs 6 mois
- Roa et al JCO 2004; Keime-Gubert et al, NEJM 2007
Glantz et al Cancer 2003; Chinot et al Cancer 2004

2



3

Caractéristiques

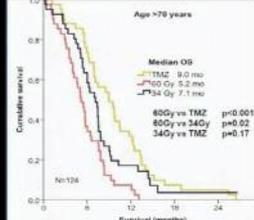
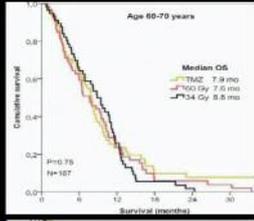
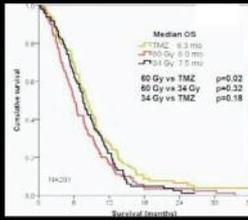
| | TMZ | RT 60 Gy | RT 34 Gy |
|------------------------------------|------------|------------|------------|
| No. of patients | 119 | 100 | 123 |
| Median age, y (range) | 70 (60-88) | 70 (60-80) | 70 (60-83) |
| Male / female, % | 59 / 41 | 68 / 32 | 53 / 47 |
| PS, WHO, % | | | |
| 0-1 | 76 | 72 | 77 |
| 2-3 | 24 | 28 | 23 |
| Baseline steroids, % (16% missing) | 55 | 65 | 57 |
| Surgery, % | | | |
| Biopsy | 28 | 27 | 29 |
| Resection | 72 | 73 | 71 |

Bras TMZ: 33% des pts ont eu 6 cycles Traitement de rattrapage: 32%
 Bras 60 Gy: 69% dose complète
 Bras 34 Gy: 92% dose complète

Malmström et al, proASCO LBA2002

4

Survie globale



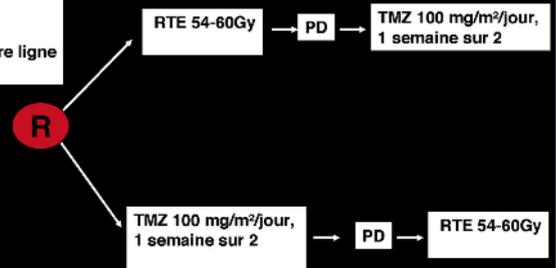
→ TMZ > RTE (60 Gy)
TMZ = RTE (34 Gy)

Malmström et al, proASCO LBA2002

5

Phase III: NOA-08 trial TMZ (1sem/2) vs RTE en 1^{ère} ligne

N= 373
> 65 ans
GBM en 1^{ère} ligne
PS 0-2



Objectif principal: SG (Etude de non-infériorité)

Wick et al, proASCO LBA2001

6

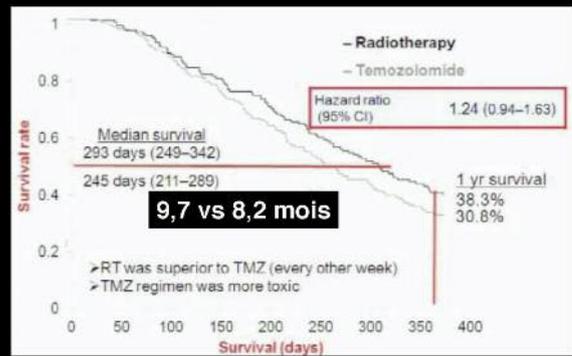
Caractéristiques

| ITT Population (n=373) | Radiotherapy (n=179) | Temozolomide (n=194) |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Age, y, median (95% CI) | 72 (65-82) | 72 (65-84) |
| KPS, median (range) | 80 (60-100) | |
| Mini Mental Status, median (range) | 27 (13-30) | 27 (9-30) |
| Histology, % | | |
| Anaplastic astrocytoma | 13 | 9 |
| Glioblastoma | 87 | 91 |
| Resection status, % | | |
| Biopsy | 36.5 | 41 |
| Incomplete resection (MRI) | 34.8 | 31.3 |
| Complete resection (MRI) | 28.6 | 27.2 |

Wick et al, proASCO LBA2001

7

Résultats



Wick et al, proASCO LBA2001

8

Synthèse : sujet âgé

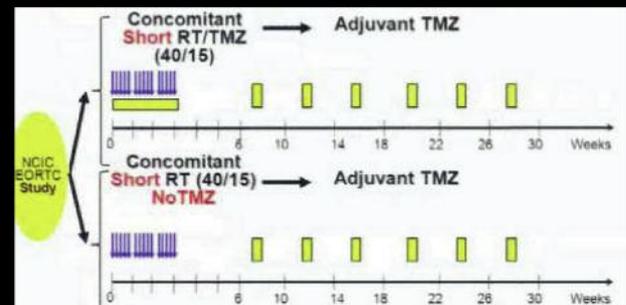
| | | | |
|----------|------------------------|--|--------|
| Normale | 100 pts 70 (60-80) | RT 60 Gy | 6.1 mo |
| | 123 pts 70 (60-83) | RT 34 Gy | 7.5 mo |
| | 119 pts 70 (60-88) | TMZ x 6 (200 mg/m ² d 1-5 q 28 d) | 8.3 mo |
| Germinal | 194 pts* 72 (65-84) | TMZ every other week | 8.1 mo |
| | 199 pts* 72 (65-82) | RT 54-60 Gy | 9.7 mo |

- Etude STUPP et al
- Sous-groupe 60-70 ans
- MS 11,8 vs 10,9 mois,
- SG à 4 ans : 8,8 vs 0%
- SG à 5 ans 6,6 vs 0%



9

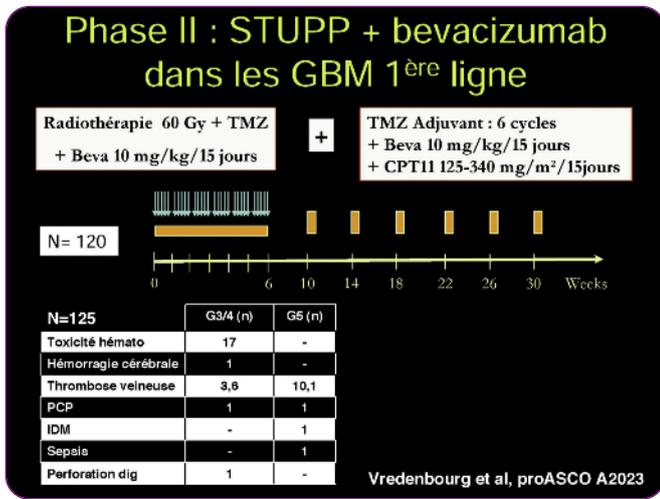
Phase III NCIC-EORTC en cours



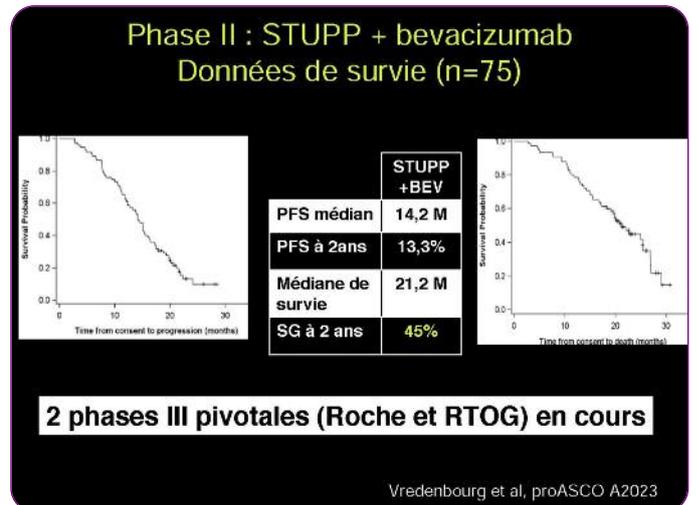
- N= 560
- Stratifié selon :
- âge (65-70 vs 71-75 vs >75),
- PS (0 vs 1-2),
- Chirurgie (biopsie vs résection)

Exclusion: candidat à une RT-Ct

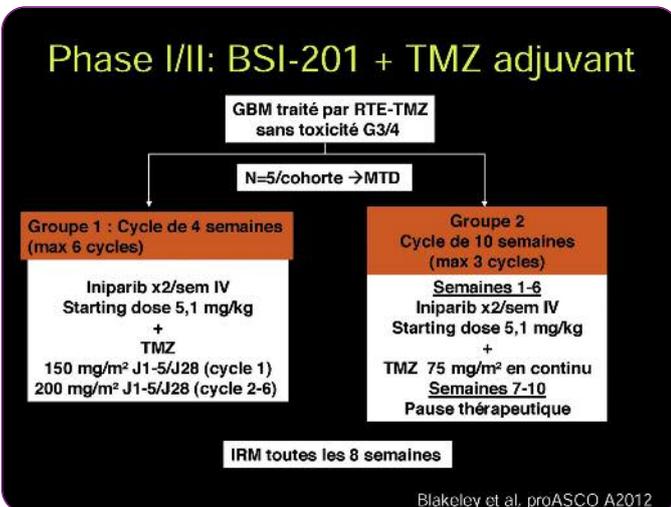
10



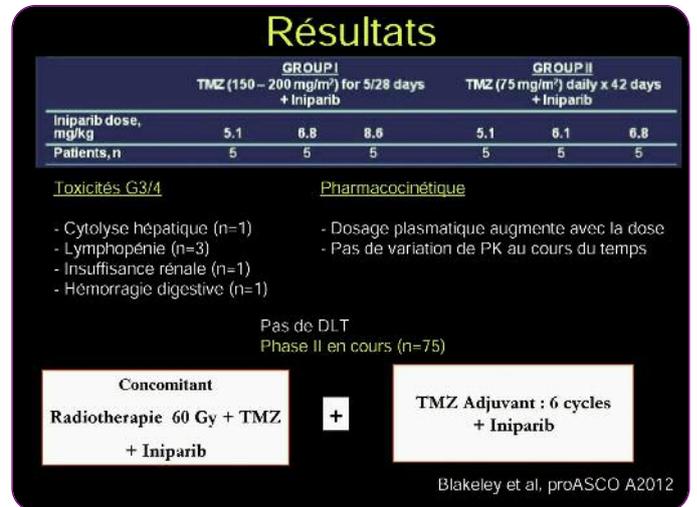
11



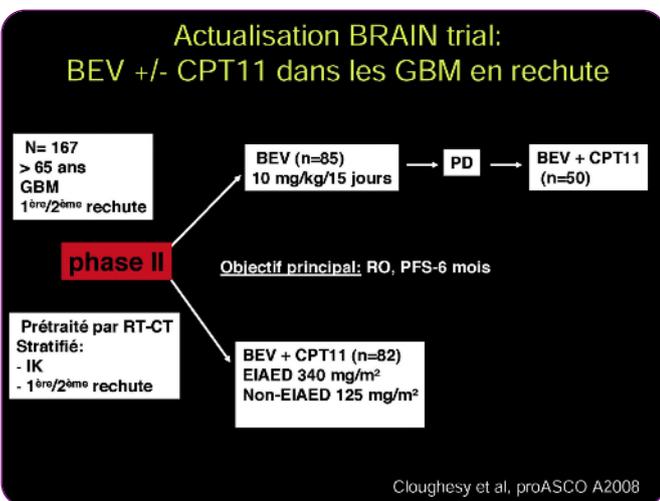
12



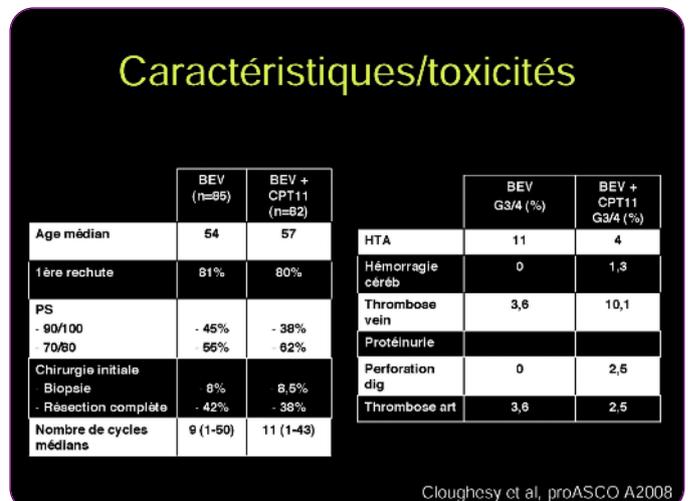
13



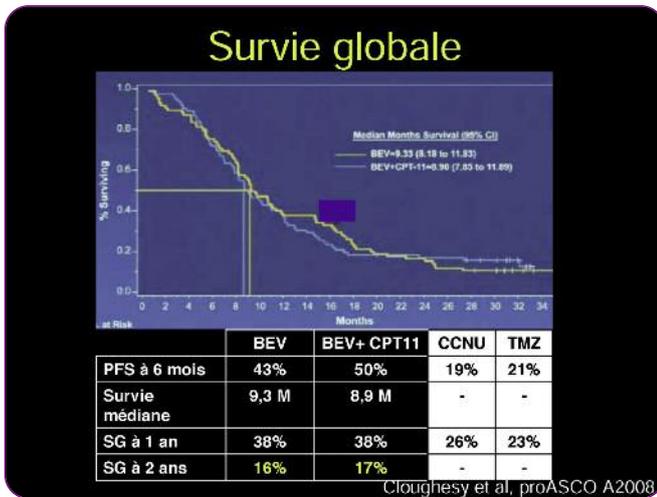
14



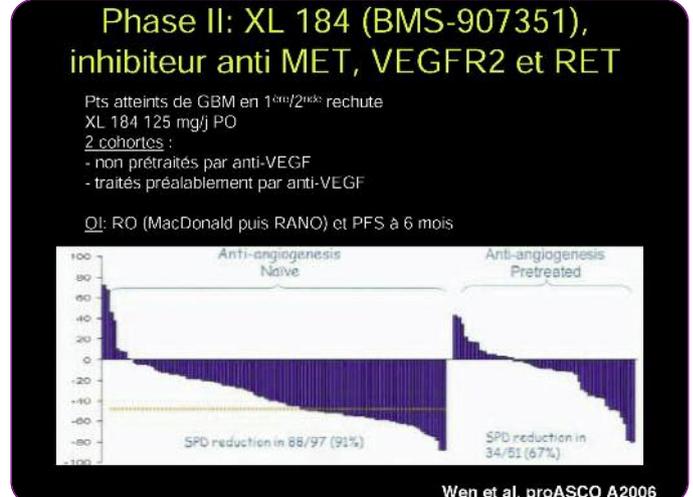
15



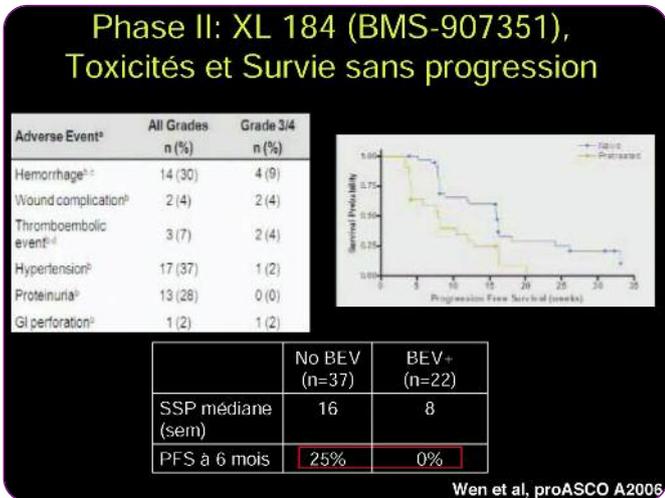
16



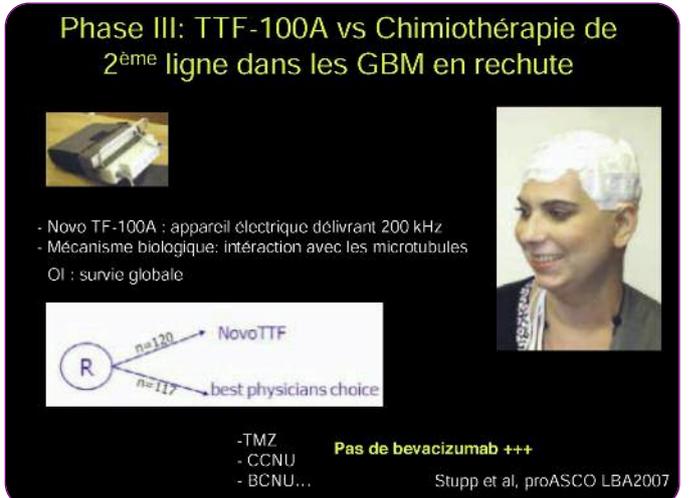
17



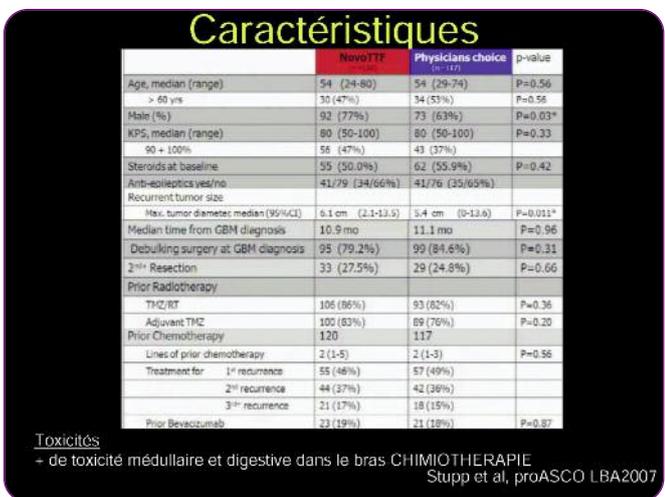
18



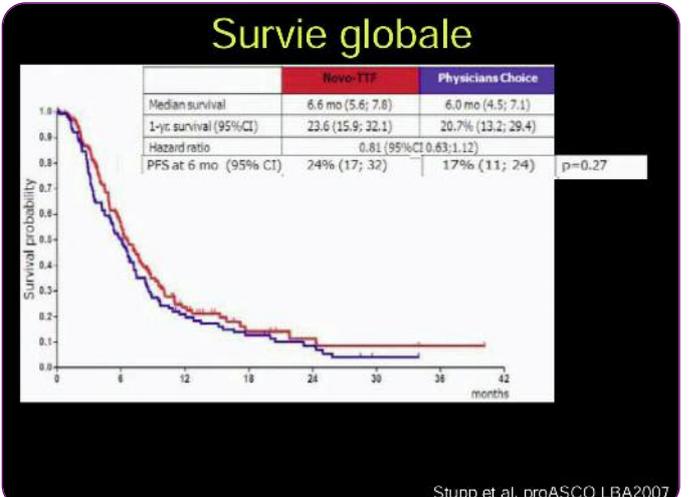
19



20



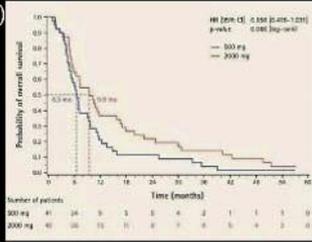
21



22

Phase II : CILENGITIDE dans les GBM en rechute

- N= 81
- Anti-(intégrine et angiogénique)
- 2 cohortes (500 et 2000 mg x2/sem IV)
- Suivi médian de 54 mois
- **Résultats:**
- 2000 mg > 500 mg
- Cohorte 2000 mg:
 - MS à 9,9 M
 - Survie à 1 an : 37%
 - Survie à 2 ans : 22%
 - Survie à 4 ans : 10%



vs 16-17% sous bevacizumab

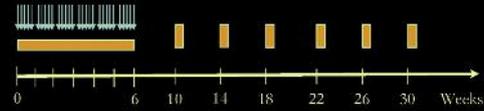
Fink et al, proASCO A2010

23

Phase III en cours : CENTRIC

N= 504
GBM naïf
MGMT méthylé

Objectif principal: survie globale

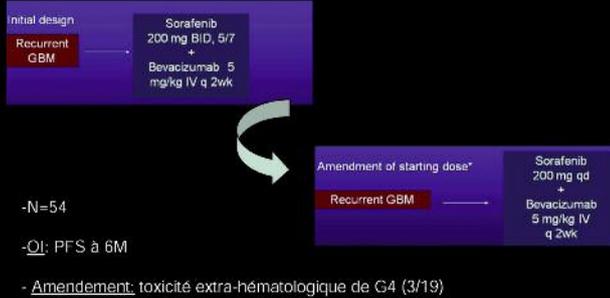


Radiothérapie 60 Gy +
TMZ
+ CILENGITIDE
2000 mgx 2/sem IV

TMZ Adjuvant x 6 cycles
+ CILENGITIDE
2000 mgx 2/sem IV

24

Phase II Sorafenib + Bevacizumab dans les GBM en rechute



Galanis et al, proASCO A2018

25

Phase II Sorafenib + Bevacizumab Toxicités/ efficacité

| | Sorafenib 200 mg bid 5/7 n=19 | Sorafenib 200 mg qd N=27* |
|------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Fatigue | 5 (26.3%) | 4 (16.5%) |
| Headache | 3 (15.7%) | 3 (11.1%) |
| Muscle weakness | 2 (10.5%) | 3 (11.1%) |
| Hypophosphatemia | 2 (10.5%) | 2 (7.4%) |
| Hypertension | 2 (10.5%) | 1 (3.7%) |
| | | Increased lipase 2 (7.4%) |
| | | Hypertension 1 (3.7%) |

- 200 mg bid 5/7 days (N=19)
 - Median F/U (range) 5.5 mo
 - Pts on active Rx: 1
 - PR 37%
 - SD 58%
 - PFS6: 26%
 - TTP: 3.2 mo
 - Median OS 5.49 mo
 - 200 mg qd (N=35)
 - Median F/U (range) 2.7 mo
 - Pts on active Rx: 18
- Data not mature yet for efficacy analysis

Galanis et al, proASCO A2018

26

Phase II : bevacizumab + erlotinib dans les Gliomes de HG en rechute

- Erlotinib seul : faible activité
- N= 57 (25 GBM)
- Q1 : PFS à 6 mois

Bevacizumab 10 mg/kg/15 jours
Erlotinib 200-500 mg/jour selon EIAED/non EAED

- IRM toutes les 6 semaines
- **Toxicités:**
 - Rash G3 40%
 - Fatigue G3 16%
 - Diarrhée G3 7%
 - N/V G3 9%
 - Infection G3 11%
- Embolie pulmonaire (4%)

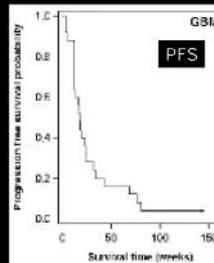
Réduction de dose d'Erlotinib dans 55% des cas

8 arrêts pour tox (14%): hémorragie cérébrale/digestive, infection, rash, IDM

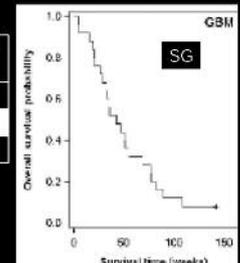
Sathornsumetee et al, proASCO A2055

27

Phase II : bevacizumab + erlotinib Survie (GBM, n=25)



| | STUPP +BEV |
|-----------|------------|
| PFS à 6 M | 28% |
| mPFS | 4,5 M |
| MS | 10,5 M |

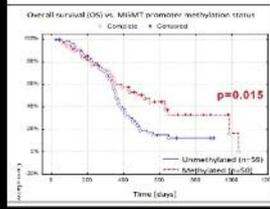
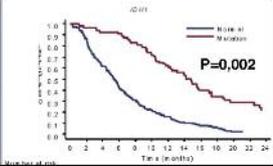


Sathornsumetee et al, proASCO A2055

28

Biomarqueurs pronostiques favorables

- N=115
- GBM traité par RT-TMZ puis TMZ
- Analyses moléculaires:
 - Méthylation MGMT (40%)
 - Mutation IDH1 (5%)
 - Mutation IDH2 (0%)
- Corrélation avec la survie



Wozniak et al, proASCO A2053

29

Progression radiologique et bevacizumab

Critique du bevacizumab: augmente l'incidence PD diffuse ou multifocale aggravant le pronostic

Etude rétrospective

N=80 traité par RT/TMZ puis 6x TMZ et Bevacizumab en cas de rechute

| | Diagnostic | 1 ^{ère} rechute TTT: Beva | 2 ^{ème} rechute TTT: Beva + CT | 3 ^{ème} rechute |
|-------------|------------|---------------------------------------|--|--------------------------|
| Local | 87% | 80% | 72% | 71% |
| Multifocale | 3,7% | 6,2% | 8,7% | 7% |
| Diffuse | 2% | 6,2% | 11,2% | 14% |

Chamberlain et al, proASCO A2021

30

Bulletin d'abonnement

Réflexions en Médecine Oncologique

Je m'abonne pour un an.

▶ Déductible de vos frais professionnels



Créditez votre FMC :
Abonnez-vous

- | | | |
|---|--------------------------------------|--|
| Médecin | <input type="checkbox"/> 1 an : 50 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 80 € |
| Institution | <input type="checkbox"/> 1 an : 70 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 120 € |
| Interne/Étudiant (joindre un justificatif) | <input type="checkbox"/> 1 an : 30 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 55 € |
| Etranger (Dom-Tom inclus) | <input type="checkbox"/> 1 an : 63 € | <input type="checkbox"/> 2 ans : 100 € |

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.

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

Chèque à l'ordre de JBH Santé

Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Cryptogramme : | | | | | Date d'expiration : | | | | |

Signature :

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée