



**HAL**  
open science

## Retours sur quelques importantes avancées en oncologie et hématologie de 2018 : une sélection du comité de rédaction du Bulletin du Cancer

Jacques-Olivier Bay, Thierry André, Christophe Caux, Serge Evrard, Antony Gonçalves, Gilles L'allemain, Nicolas Magné, Daniel Orbach, Nicolas Penel, Manuel Rodrigues, et al.

► **To cite this version:**

Jacques-Olivier Bay, Thierry André, Christophe Caux, Serge Evrard, Antony Gonçalves, et al.. Retours sur quelques importantes avancées en oncologie et hématologie de 2018 : une sélection du comité de rédaction du Bulletin du Cancer. Bulletin du Cancer, 2019, 106 (1), pp.12-23. hal-02055929

**HAL Id: hal-02055929**

**<https://hal.science/hal-02055929>**

Submitted on 21 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Retours sur quelques importantes avancées en oncologie et hématologie de 2018 : une sélection du comité de rédaction du Bulletin du Cancer

---

***Some important breakthroughs in oncology and hematology in 2018: a selection by the editorial board of Bulletin du Cancer.***

***Jacques-Olivier Bay<sup>1</sup>, Thierry André<sup>2</sup>, Christophe Caux<sup>3</sup>, Serge Evrard<sup>4</sup>, Antony Gonçalves<sup>5</sup>, Gilles L'Allemain<sup>6</sup>, Nicolas Magné<sup>7,8</sup>, Daniel Orbach<sup>9</sup>, Nicolas Penel<sup>10,11</sup>, Manuel Rodrigues<sup>12</sup>, Juliette Thariat<sup>13</sup>, Antoine Thiery-Vuillemin<sup>14,15,16</sup>, Marie Wislez<sup>17,18</sup>, pour le Comité de Rédaction du Bulletin du Cancer***

<sup>1</sup> - CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 1, place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

<sup>2</sup> - Hôpital Saint-Antoine, oncologie médicale, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

<sup>3</sup> - Université Claude-Bernard Lyon 1, centre Léon-Bérard, 28, promenade-Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France

<sup>4</sup> - Institut Bergonié, groupe digestif, 229, cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux, France

<sup>5</sup> - Institut Paoli-Calmettes, département oncologie médicale, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

<sup>6</sup> - Université de Nice Sophia-Antipolis, CNRS, Inserm, UNS, institut de biologie Valrose, 06108 Nice cedex 2, France

<sup>7</sup> - Département de radiothérapie, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, 108 bis avenue Albert Raimond, BP60008, 42271 Saint Priest en Jarez cedex, France

<sup>8</sup> - Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, CNRS UMR 5822, Institut de Physique Nucléaire de Lyon, IPNL, 69622 Villeurbanne, France.

<sup>9</sup> - Institut Curie, centre oncologie SIREDO (Soins, innovation recherche en oncologie de l'enfant, l'adolescent et du jeune adulte), Paris, France

<sup>10</sup> - Centre Oscar-Lambret, département de cancérologie générale, 3, rue Combemale, 59020 Lille cedex, France

<sup>11</sup> - Hôpital Claude-Huriez, service universitaire d'oncologie médicale, rue Michel-Polonowski, 59037 Lille cedex, France

<sup>12</sup> - Institut Curie, département oncologie médicale, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

<sup>13</sup> - Centre François Baclesse, ARCHADE, service de radiothérapie, 3, avenue du général-Harris, 14000 Caen, France

<sup>14</sup> - CHU de Besançon, oncologie, 25030 Besançon cedex, France

<sup>15</sup> - Inserm, UMR1098, 25020 Besançon cedex, France

<sup>16</sup> - Université de Franche-Comté, UMR1098, SFR IBCT, 25020 Besançon, France

<sup>17</sup> - Unité d'Oncologie Thoracique, service de pneumologie, hôpitaux universitaires Paris Centre, hôpital Cochin, AP-HP, 75014 Paris, France

<sup>18</sup> - Équipe « cancer, immune control and escape », Paris Descartes Université, centre de recherche des Cordeliers, INSERM UMRS1138, 75006 Paris, France

**\* Pour correspondance : Jacques-Olivier BAY**

CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 1, place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

e-mail : jobay@chu-clermontferrand.fr

## Résumé

Le comité éditorial du Bulletin du Cancer présente sa désormais annuelle sélection des principales avancées de l'année 2018 qu'elles soient publiées ou présentées dans les principaux congrès d'oncologie nationaux ou internationaux. Cette sélection porte aussi bien sur l'onco-pédiatrie que sur le domaine des tumeurs solides et hématologiques de l'adulte, avec en toile de fond l'apport bien souvent déterminant de l'immunothérapie, qu'elle soit orientée vers les cellules CAR-T, ou vers les protéines « points de contrôle » de l'ADN. Les impacts potentiels sur la pratique clinique quotidienne sont abordés en précisant ce qui va réellement changer nos pratiques.

**Mots-clés :** Actualités oncologiques; onco-pédiatrie; immunothérapie; tumeurs solides; hémato-oncologie

## Abstract

The editorial board of Bulletin du Cancer presents some hot topics published or presented in major oncology meetings in 2018 . This selection is related to pediatric oncology and to solid and hemato-malignancies in adults, with immunotherapy approaches (checkpoints or CAR-T) as one of the major breakthroughs. Putative impacts on daily practices are discussed, in order to detail what will really change our practice.

**Key-words:** Oncology news; pediatric oncology; immunotherapy; solid cancers; hemato-malignancies

\*\*\*

Comme chaque année, les membres du comité de rédaction du Bulletin du Cancer vous font partager leur analyse des points marquants en cancérologie pour l'année 2018. Que le lecteur nous en excuse par avance : peut-être que certains points manqueront ou qu'à l'inverse nous insisterons un peu trop sur

des thèmes que vous pourriez trouver plus anodins, mais l'exercice de synthèse n'est pas si simple. Même réalisé avec un peu de distance, il peut toujours être influencé par nos enthousiasmes immédiats. L'objectif reste d'assurer une lecture réfléchie, didactique et pratique.

Commençons si vous le voulez bien par **l'onco-pédiatrie**. Le groupe international SIOPEL (Groupe de la Société Internationale des cancers de l'enfant s'occupant des tumeurs hépatiques) s'occupant des tumeurs hépatiques pédiatriques a publié les résultats d'une étude cherchant à démontrer l'effet protecteur du thiosulfate de sodium sur la toxicité auditive du cisplatine pour les enfants porteurs d'un hépatoblastome de risque standard. Cette étude randomisée internationale a montré que l'administration de ce produit permettait une réduction de 48 % de la toxicité auditive liée au cisplatine (109 enfants, 33 % versus 63 % des enfants ayant une perte d'audition  $\geq 1$ ;  $p = 0,002$ ) sans aucune conséquence sur les survies (survie à 3 ans : 98 % versus 92 %) (1). Il ne reste plus qu'à l'analyser de manière plus large dans d'autres tumeurs nécessitant des doses importantes de cisplatine (tumeurs germinales, neuroblastomes principalement) afin de prévenir ce déficit sensoriel qui reste un réel handicap au quotidien pour les jeunes enfants guéris de leur cancer. Chez les adultes jeunes, et plus spécifiquement dans les tumeurs germinales, ce médicament pourrait peut-être permettre d'améliorer la qualité de vie future de nos patients guéris. Ces toxicités auditives ne sont pas si rares... Le débat reste toutefois ouvert sur le fait que cette molécule en fait ne diminuerait uniquement que les taux efficaces de cisplatine chez des jeunes patients n'en nécessitant pas autant, sans réelle action directe « antidote » sur les cellules de Corti.

Toujours en pédiatrie, nous avons annoncé dans l'article du numéro de janvier 2017 que le groupe Européen des sarcomes des parties molles pédiatriques (EpSSG) avait développé une étude randomisée européenne analysant l'apport de six mois de chimiothérapie d'entretien par vinorelbine et cyclophosphamide à faible dose, dans les suites du traitement d'induction de chimiothérapie et d'un traitement local, pour les enfants porteurs d'un rhabdomyosarcome localisé dit de « haut risque » (histologie défavorable, atteinte ganglionnaire, site ou âge défavorable) (2). Présenté à la réunion de l'ASCO cette année, ce protocole randomisé a montré une différence de survie en ajoutant un traitement d'entretien à la chimiothérapie habituelle de type IVA/VAC (ifosfamide, cyclophosphamide, vincristine, actinomycine-D). A trois ans, les survies sans rechute des 371 patients inclus ont été de 78,4 % contre 72,2 % ( $p = 0,061$ ) avec

des survies globales de 87,3 % contre 77,4 % ( $p = 0,011$ ), respectivement avec et sans traitement d'entretien. Ce traitement d'entretien devient donc un « standard » dans la stratégie thérapeutique des rhabdomyosarcomes localisés de haut risque de l'enfant et de l'adolescent. Le futur protocole de l'EpSSG, nommé FaR-RMS (*Front line and relapse rhabdomyosarcoma*) va proposer une randomisation de six mois contre un an chez ces patients-là.

Enfin, signalons deux groupes de molécules, présentées en phases I-II à l'ASCO, semblent montrer une efficacité importante dans les tumeurs de l'enfant : les inhibiteurs de BRAF dans le traitement des gliomes cérébraux de bas grade (tramétinib, dabrafénib) et les inhibiteurs de MEK (sélumétinib) dans les neurofibromes étendus (3, 4). Gageons que ces molécules, encore à l'état expérimental, vont rapidement entrer dans l'arsenal standard des thérapies efficaces de ces tumeurs. Ces importants résultats viennent soutenir l'attitude de plus en plus systématique d'analyse moléculaire des tumeurs pédiatriques.

**Chez l'adulte**, il est difficile de ne pas commencer notre analyse de l'année 2018 par les **cancers du sein**. Même si l'incidence des cancers du poumon chez la femme augmente, celle des cancers du sein reste majeure, avec une poursuite de son augmentation. Est-ce un effet du dépistage ? Une augmentation de la durée de vie ? Des facteurs environnementaux, voire sociétaux ? On rappellera que sa mortalité reste d'environ le quart de son incidence. L'élément le plus marquant est sans doute une meilleure définition de la place de la chimiothérapie cytotoxique adjuvante dans les cancers du sein. C'est ce dont il a été parlé entre décembre 2017 à San Antonio et juin 2018 à Chicago, avec des messages qui sont finalement complémentaires. Ainsi, ce sont d'abord les statisticiens du *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) qui ont rapporté les résultats d'une méta-analyse portant sur les données individuelles de 34 000 patientes incluses dans différents essais comparatifs randomisés testant les schémas « dose-dense » (5). Il s'agissait d'examiner deux types d'études évaluant des stratégies d'intensification de la chimiothérapie adjuvante : soit en raccourcissant les intervalles entre les cycles, soit en administrant les médicaments de façon séquentielle (et donc à pleine dose) plutôt que concomitante. L'analyse combinée de 25 essais montre une réduction très significative du risque de rechute (-3,6 %,  $p = 0,00001$ ) et de décès (-2,6 %,  $p = 0,00001$ ) avec l'intensification, le bénéfice étant retrouvé dans les formes sans, mais aussi (et c'était plutôt inattendu) avec récepteurs œstrogéniques (RE) exprimés, et sans évidence de sur-toxicité majeure. Quelques mois plus tard, c'est la seconde partie de l'étude TAILORx ( $n = 10\,253$ ) qui était rapportée, examinant la possibilité d'omettre la chimiothérapie adjuvante dans les tumeurs

hormono-dépendantes et sans envahissement ganglionnaire axillaire (6). Une première analyse avait montré en 2015 que les patientes (n=1619, soit 17 % des patientes éligibles) dont le score de récurrence calculé à l'aide du test oncoType DX était de bas risque (< 11), avaient un pronostic très favorable (seulement 1 % de récurrences métastatiques à 5 ans) sous hormonothérapie adjuvante seule (7). Cette fois, ce sont les patientes (n=6711, soit 69 % des patientes éligibles) avec un score de récurrence intermédiaire (de 11 à 25) qui ont été analysées : elles étaient randomisées entre chimiothérapie suivie d'hormonothérapie adjuvante contre hormonothérapie adjuvante seule. Le résultat majeur est le suivant : chez ces patientes, la survie sans maladie invasive n'est pas inférieure à celle observée chez les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante (HR = 1,08, 95% CI [0,94, 1,24]; p = 0,26). Cependant, une analyse exploratoire en sous-groupes chez les patientes de moins de 50 ans et dont le score de récurrence était entre 16 et 25, a montré un bénéfice à la chimiothérapie adjuvante (2 % de rechutes métastatiques en moins de 16 à 20 et 7 % en moins de 21 à 25). La conclusion est que près des deux-tiers des patientes N0 et RH+/HER2- et qui bénéficient d'un test oncoType DX pourraient éviter une chimiothérapie adjuvante et se contenter d'une hormonothérapie seule.

En fin de compte, il est donc possible d'éviter la chimiothérapie adjuvante à un nombre croissant de femmes qui n'en ont pas besoin, et les signatures multigéniques peuvent y contribuer. En revanche, si une chimiothérapie adjuvante est requise, les schémas dose-dense sont manifestement les plus convaincants.

À côté de ces résultats qui clôturent (au moins provisoirement) de nombreuses années de débats dans les cancers du sein, l'ère de l'immunothérapie s'est peut-être ouverte dans cette pathologie en 2018 avec l'étude IMpassion130 qui testait l'atezolizumab (anticorps anti-PDL1) en association à la chimiothérapie par nab-paclitaxel (versus nab-paclitaxel plus placebo) chez plus de 900 patientes avec un cancer du sein métastatique triple-négatif traitées en première ligne (8). Présenté à l'ESMO et publié simultanément dans le *New England Journal of Medicine*, cette étude rapporte une augmentation de la survie sans progression dans le bras atezolizumab (médiane de 5,5 à 7,2 mois, hazard ratio [HR] = 0,80, p = 0,0025), tout particulièrement chez les patientes exprimant PD-L1 (médiane de 5 à 7,5 mois [HR] = 0,62, p < 0,0001). Bien qu'encore immatures, les données de survie globale sont très prometteuses : augmentation de la survie médiane (non significative) de 17,6 à 21,3 mois dans la population globale, mais surtout de 15,5 à 25 mois (HR=0,62, non testé statistiquement pour l'instant...) dans le groupe des patientes PD-L1-positives ! Enfin, une révolution dans ce sous-type ? L'avenir le dira.

Dans les **cancers de l'ovaire**, nous savons que les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont largement impliqués dans l'oncogenèse. Le défaut de recombinaison homologue est la principale conséquence de leurs

inactivations. Ce défaut peut être ciblé par les inhibiteurs de la poly-ADP ribose polymérase (PARP). Leur développement arrive enfin à maturité dans la prise en charge des carcinomes ovariens en rechute avec une autorisation de mise sur le marché en 2015 pour l'olaparib (Lynparza®, Astra-Zeneca) et plus récemment pour le niraparib (Zejula®, Tesaro). Dans ce cadre, les inhibiteurs de la PARP (PARPi) sont administrés en traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de sels de platine si la tumeur en rechute s'y montre sensible. L'enjeu actuel est celui de leur place en première ligne thérapeutique. La stratégie standard dans cette situation est une chirurgie de cytoréduction maximale en résection complète associée à une chimiothérapie adjuvante (ou chimiothérapie néo-adjuvante si la tumeur n'est pas accessible d'emblée à une chirurgie). L'essai SOLO-1 était un essai multicentrique de phase III qui a randomisé 391 patients et qui évaluait le bénéfice en survie sans progression de l'olaparib administré pendant deux ans en traitement d'entretien après la chimiothérapie dans la prise en charge en première ligne des carcinomes ovariens de haut grade, stade FIGO III-IV chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA1/BRCA2*. Les résultats de l'étude sont spectaculaires avec une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie sans progression à trois ans (60 % versus 27 %, hazard ratio : 0,30,  $p < 0,001$ ) (9). La survie sans progression médiane était de 13,8 mois dans le groupe placebo et non-atteinte dans le bras olaparib (probablement supérieure à 48 mois). Le profil de tolérance était conforme aux essais antérieurs. De plus, les résultats en survie sans progression sont proches de ceux déjà obtenus en rechute. Il est donc hautement probable que cela se traduira par un allongement de la survie globale. Aucun autre médicament n'a montré un tel bénéfice en première ligne. Ces résultats doivent renforcer la mise en place de circuits oncogénétiques rapides afin de connaître le statut *BRCA* des patientes au plus tôt. Les prochaines étapes seront les résultats des essais de première ligne évaluant les PARPi quel que soit le statut *BRCA*, à savoir PAOLA-1 (olaparib en association avec le bévacizumab) et PRIMA (niraparib).

Une autre thématique a été mise sur le devant de la scène. La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) n'a pas formellement prouvé son utilité dans la prise en charge des adénocarcinomes ovariens à ce jour. Un essai de phase III, publié en début d'année, évaluait l'intérêt de la CHIP par cisplatine en première ligne, en clôture d'une résection R0, elle-même encadrée de trois cycles de carboplatine/paclitaxel intraveineux. Cette étude a montré un bénéfice en survie sans progression avec une médiane de rechute de 14,2 mois versus 10,7 mois (HR : 0,66 ;  $p = 0,003$ ). Ce bénéfice se traduisait en une tendance à une amélioration de la survie globale avec une médiane de 45,7 mois versus 33,9 ( $p=0,02$ ). Dans cette étude, le pourcentage de toxicités de grade 3-4 était équivalent dans les deux groupes et les délais de reprise de la chimiothérapie systémique étaient équivalents. Cependant, l'étude présentait des faiblesses telles qu'un faible recrutement, une stratification imparfaite, une durée d'hospitalisation plus longue ou encore une tendance à un bénéfice limité aux centres avec le

recrutement le plus faible. De plus, on notera que le bras de référence dans cette situation ne correspond pas exactement à la réalité puisqu'il ne permettait pas l'administration de bevacizumab et qu'à moyen terme les inhibiteurs de PARP seront très probablement à notre disposition (suite à SOLO-1 et aux futures études PRIMA et PAOLA-1). La situation n'est donc pas réglée tant les avis restent tranchés sur cette option thérapeutique. Le débat sur la place de la CHIP reste ouvert (10).

Que l'année 2018 réserve-t-elle aux **tumeurs digestives** ? Tout comme dans les cancers du sein, se discutent les traitements adjuvants. L'essai IDEA, collaboration internationale académique, évaluant la durée d'une chimiothérapie adjuvante pour des patients avec **cancer du côlon de stade III** a été publié au début de l'année 2018 (11). Les patients étaient traités par FOLFOX4 ou FOLFOX6 modifié ou capécitabine et oxaliplatine (CapeOX), pendant trois ou six mois selon le choix du médecin et du patient. L'hypothèse de non-infériorité de cette analyse était validée si l'intervalle de confiance du *hazard ratio* (HR) obtenu selon le modèle de Cox ne dépassait pas la valeur de 1,12. Ont été inclus dans cette étude 12 834 patients entre 2007 et 2015 dans 12 pays, dont 2 010 patients en France. La neurotoxicité maximale de grade  $\geq 2$  était inférieure dans le bras « trois mois » (16 %) comparé au bras « six mois » (46 %). Avec 3 263 événements, la non-infériorité de trois mois de traitement par rapport à six mois n'a pas pu être établie (HR = 1,07, 95% CI [1,00-1,15]), malgré une différence de seulement 0,9 % sur la survie sans maladie (DFS) à trois ans car la limite supérieure de l'intervalle de confiance était de 1,15. On notait dans les analyses de sous-groupe une non-infériorité de trois mois de traitement pour les patients traités par CapeOX (HR = 0,95, 95 % CI [0,85-1,06]) et pour les patients opérés d'une tumeur de stade III à bas risque de récurrence (T1-T3N1; HR = 1,01, 95% CI [0,9-1,12]). Les patients traités pour une tumeur de stade III à haut risque de récurrence (T4 et/ou N2) avaient statistiquement une amélioration de leur DFS avec un traitement prolongé de six mois (HR = 1,12, 95% CI [1,03-1,23], valeur du p de supériorité = 0,011). Le choix du protocole et de la durée du traitement doit dépendre des caractéristiques du patient. Pour les patients traités par CApeOX, la durée de trois mois est non-inférieure à une durée de six mois, en particulier dans la population à bas risque (T1-T3N1), et constitue un nouveau standard pour ce groupe, représentant 60 % des patients.

Un rayon de soleil est venu éclaircir la prise en charge du **cancer colorectal métastatique** (CCRm), notamment dans le sous-groupe des patients ayant une tumeur avec déficience sporadique ou constitutionnelle du système *Mismatch Repair* (MMR) induisant une instabilité microsatellitaire (MSI) et représentant 5 % des CCRm. Après l'efficacité du pembrolizumab dans cette population, l'efficacité et la tolérance du nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab ont été évaluées dans une étude de phase II multicentrique, CheckMate 142 (12,13). La MSI est un facteur prédictif majeur de l'efficacité des



inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires (ICI) dans le traitement des CCRm MSI. Au vu des résultats de ces études, la *Food and Drug Administration* (FDA) a accepté la mise sur le marché du pembrolizumab, du nivolumab, et de l'association nivolumab et ipilimumab aux États-Unis, pour les patients prétraités ayant un CCRm MSI. Pour ce sous-groupe de patients, on attend des résultats de phase III pour espérer une mise sur le marché d'une ou de plusieurs de ces immunothérapies en Europe. On précisera que la FDA a approuvé les anti-PD1 dans les MSI toutes pathologies confondues, ce qui représente tout de même une première en termes d'AMM.

Dans les **cancers du pancréas**, le congrès de l'ASCO 2018 a été marqué par la présentation de l'étude PRODIGE 24 (14). Elle comparait dans une étude de phase III (493 patients), le traitement des adénocarcinomes du pancréas en situation adjuvante, six mois de chimiothérapie, avec soit gemcitabine, soit FOLFIRINOX modifié (FOLFIRINOXm : pas de bolus IV de 5-FU et avec une dose réduite d'irinotécan à 150 mg/m<sup>2</sup> après amendement) (14). La survie sans maladie (survie sans rechute ou sans décès), objectif principal de l'essai, a été statistiquement améliorée (21,6 contre 12,8 mois ; 40 contre 21 % à 3 ans ; HR = 0,58 ; p<0,0001) ainsi que la survie globale (54,4 contre 35 mois ; HR = 0,64 ; p = 0,003), avec un gain net en survie globale de 15 % à trois ans (14). À la suite de cet essai, le FOLFIRINOXm s'impose comme le nouveau standard de traitement adjuvant de l'adénocarcinome du pancréas chez les patients avec un indice de performance de 0 à 1, de moins de 80 ans et avec bilirubine inférieure à 1,5 fois la normale.

L'étude de phase III PRODIGE 7 a également été présentée au congrès de l'ASCO 2018 (15). Deux cent soixante-cinq patients, atteints de **carcinose péritonéale isolée de cancer colorectal** avec un index de carcinose péritonéale (PCI) < 25, ont été randomisés en per-opératoire après chirurgie de résection complète de la carcinose (CC0) pour avoir ou non une chimiothérapie avec hyperthermie intrapéritonéale per-opératoire (CHIP) à base d'oxaliplatine associé au 5-FU par voie intraveineuse, administré avant l'intervention. Les patients ont tous reçu une chimiothérapie systémique, pré-, post- ou péri-opératoire. La survie globale était équivalente dans les deux bras (41,7 contre 41,2 mois ; p = 0,99), de même que la survie sans rechute. Cette étude n'est pas en faveur de la CHIP avec oxaliplatine testée dans cet essai, mais avec une survie globale de 41,5 mois pour l'ensemble de la population, elle souligne l'intérêt d'une résection chirurgicale complète de la carcinose (CC0) encadrée d'une chimiothérapie systémique, notamment lorsque la carcinose est isolée et potentiellement résécable. L'essai ProphyloCHIP également présenté pendant ce congrès, montre que la CHIP prophylactique faite à des patients avec risque important de carcinose (T4, tumeur perforée, métastase ovarienne réséquée, caecinose localisée réséquée) n'augmente pas la survie mais à l'inverse induit une surmorbidity (16).

Le **traitement des métastases hépatiques colorectales** a atteint une certaine maturité avec la formulation des règles de la chirurgie d'épargne parenchymateuse. L'essentiel des publications portent dès lors sur la recherche de facteurs biologiques pronostiques. Les principales retrouvent le rôle délétère de la mutation de *KRAS* et de la mutation V600E de *BRAF* sans pour autant parvenir à établir de scores qui pourraient détourner un patient d'une chirurgie possible. Tout ou presque reste donc à faire pour trouver de vraies stratégies collaboratives entre traitements systémiques et locaux. À noter le lancement de l'étude ILOC EORTC-1560-GITCG qui va tenter de montrer un effet abscopal en combinant ablation percutanée et immunothérapie systémique. À ce titre, la redécouverte de l'intérêt de stimuler l'immunité antitumorale en oncologie digestive doit nous amener à poser à nouveau la question du bilan des curages ganglionnaires en chirurgie viscérale oncologique. Est-il toujours aussi légitime de vouloir retirer de multiples ganglions qui sont autant d'effecteurs de l'immunité qui viendront à manquer quand nous disposerons d'immunothérapies efficaces ? Plusieurs grands essais randomisés ont récemment démontré l'absence d'efficacité thérapeutique des curages extensifs. Un numéro spécial du *Bulletin du Cancer* sera très prochainement consacré à ce sujet en pleine évolution.

En se concentrant sur les **aspects chirurgicaux du cancer du rectum**, on notera des améliorations, notamment pour les formes les plus à risques de complications postopératoires, c'est-à-dire celles traitées par radiochimiothérapie préopératoire. Les résultats préliminaires de l'essai Cascador (NCT01876901) seront divulgués en fin d'année. En avant-première pour le *Bulletin du Cancer*, nous pouvons esquisser que l'anastomose colo-anale en deux temps (ou différée) diminue le risque de fistule anastomotique par rapport à l'anastomose colo-anale classique avec réservoir, et ce sans recourir à la pratique d'une stomie de diversion prophylactique.

Les révolutions thérapeutiques se poursuivent en **oncologie thoracique**. Les grands progrès de 2018 concernent les résultats des essais de première ligne des stades métastatiques avec la démonstration de l'efficacité des combinaisons doubles à base de platine et anti-PD-L1/PD-1 ou des immunothérapies (anti-PD-1 et anti CTLA-4) entre elles.

L'étude de phase III, Keynote-189 (616 patients), testant l'association sel de platine/pémétréxed/pembrolizumab contre sels de platine/pémétréxed/placebo en première ligne est positive sur la survie globale. La fréquence et la sévérité des effets indésirables étaient la même, à l'exception des toxicités rénales plus fréquentes dans le bras pembrolizumab (17). L'étude Keynote-407 (560 patients) testant l'intérêt du pembrolizumab dans les cancers épidermoïdes traités par carboplatine/paclitaxel est également positive sur la survie globale (18). Dans ces études, le bénéfice était retrouvé quel que soit le statut de PD-L1.

Dans l'essai IMPower150 (19), l'atézolizumab était évalué avec l'association carboplatine/paclitaxel ± bévécizumab chez 1 202 patients ayant un non carcinome épidermoïde randomisés en 1:1:1:

- Bras A (n=349) : atézolizumab et carboplatine/paclitaxel, puis maintenance atézolizumab
- Bras B (n=359) : atézolizumab et carboplatine/paclitaxel/bévécizumab puis maintenance atézolizumab et bévécizumab
- Bras C (contrôle, n=337) : carboplatine/paclitaxel/bévécizumab puis maintenance bévécizumab.

Cette étude est également positive sur la survie globale (objectif principal : bras B par rapport à C). Dans les bras A et C, la survie globale était similaire, suggérant l'importance du bévécizumab associé à l'atézolizumab dans l'efficacité du bras C. L'analyse en sous-groupes des patients ayant une mutation d'*EFGR* ou un réarrangement d'*ALK* (n=104) montrait qu'il existait un bénéfice en survie en faveur de l'atézolizumab mais uniquement quand il était associé au bévécizumab. C'est la première fois que l'ajout d'un inhibiteur de points de contrôle montrait une efficacité chez des patients avec addiction oncogénique. Les toxicités les plus fréquentes étaient le rash cutané et l'hépatite auto-immune.

Le blocage concomitant de plusieurs points de contrôle pourrait intensifier l'activation du système immunitaire anti-tumoral. L'étude Checkmate 227 (1 739 patients) testait la combinaison anti-PD1 (nivolumab) anti-CTLA4 (ipilimumab), quelle que soit l'histologie, répartis en deux groupes selon le PDL-1 < ou ≥ 1 %, pour les randomiser sur le mode 1:1 :1 (20) :

- groupe PDL-1 ≥ 1 % (n=1 189): soit nivolumab/ipilimumab, soit nivolumab seul, soit chimiothérapie standard (CTS).
- groupe PDL-1 < 1% (n=550) : soit nivolumab/ipilimumab, soit nivolumab/CTS soit CTS.

Le *design* complexe est devenu d'autant plus complexe qu'un amendement permettant de mesurer la charge mutationnelle tumorale (*Tumor Mutationnal Burden*, TMB) (n=299) chez tous les patients traités par nivolumab/ipilimumab (n=139) contre chimiothérapie (n=160) a été ajouté. Des données parcellaires de cette étude ont été publiées. Pour les patients à forte charge mutationnelle, l'association nivolumab/ipilimumab était supérieure en termes de survie sans progression à la chimiothérapie seule (données non disponibles pour les patients avec faible charge mutationnelle). Le second résultat disponible concerne le groupe des PDL-1 négatif, où l'association nivolumab et chimiothérapie était supérieure à la chimiothérapie seule, en termes de survie sans progression. L'analyse en sous-groupes chez les patients avec TMB disponible montrait la perte de ce bénéfice pour les patients avec TMB faible. La TMB se fait dans certains centres mais n'est pas un examen de routine.

Les données des essais de combinaisons montrent un positionnement des associations chimiothérapie/immunothérapie en première ligne. La question est de savoir si, chez les patients exprimant fortement PD-L1 (>50%), la séquence pembrolizumab puis chimiothérapie reste le standard

ou si l'association chimiothérapie/immunothérapie  $\pm$  antiangiogénique est supérieure. Le positionnement des associations d'immunothérapie semble plus compliqué à déterminer.

Quoi de neuf dans les **cancers ORL** ? Le standard de prise en charge en phase d'évolution loco-régionale non accessible à un traitement local ou en phase métastatique évolue en deuxième ligne mais pourrait évoluer également en première ligne. En dépit des traitements disponibles, la médiane de survie globale varie de six à douze mois. L'immunothérapie est maintenant à l'honneur (là aussi...). L'étude de phase III randomisée CHECKMATE 141 positionne le nivolumab en monothérapie en deuxième ligne métastatique en alternative à une monothérapie « standard » par docétaxel, cétuximab ou méthotrexate laissée au choix de l'investigateur (21). Les caractéristiques des 240 patients sous nivolumab et des 121 patients du groupe standard (15 patients sous cétuximab, 52 sous méthotrexate et 54 sous docétaxel) étaient similaires. L'âge médian était de 60 ans avec 31 % de plus de 65 ans et 78 % de patients de *performance status* 1. Parmi les 90 % de patients ayant un stade IV, 66 % avaient deux lésions ou plus, mais la comparabilité et l'impact des traitements locaux des métastases n'étaient pas rapportés. Dans cet essai non enrichi, une expression en immunohistochimie de *programmed cell death ligand 1* (PDL-1 [test compagnon de la firme BMS sur cellules tumorales]  $\geq 1$  %; 149 patients) était corrélée à une meilleure survie globale. Avec un suivi médian de 5,3 mois dans le groupe nivolumab et 4,6 mois dans le groupe standard, 55,4 % des patients (n=133) du groupe nivolumab étaient décédés contre 70,2 % des patients (n=85) du groupe standard. La médiane de survie globale était de 7,5 mois dans le groupe nivolumab contre 5,1 mois dans le groupe standard (HR = 0,70, IC97 % [0,51-0,96]; p = 0,01), malgré un nombre de décès plus élevé dans le groupe nivolumab dans les trois premiers mois et l'absence de bénéfice en sous-groupes par rapport au docétaxel.

Le nivolumab en deuxième ligne a reçu une autorisation de mise sur le marché en 2018 en France avec une amélioration du service rendu considérée mineure. Il est administré à la dose de 3 mg/kg, en perfusion intraveineuse de 60 minutes, toutes les deux semaines, jusqu'à progression ou intolérance.

L'étude Keynote 048 de phase IIIR compare le pembrolizumab (Keytruda®) en première ligne en monothérapie ou associé à une chimiothérapie par platine-5-FU au schéma standard (cétuximab/sels de platine/5-FU). L'analyse intermédiaire (dépêche ASCOpost) atteint l'objectif principal de survie globale et survie sans progression, en monothérapie chez les patients ayant un score PDL-1  $\geq 20$  évaluant l'expression sur cellules tumorales et immunes (22). Les résultats définitifs sont attendus.

Dans les cancers non métastatiques (M0), l'immunothérapie est également testée dans l'essai de phase IIR GORTEC-Pembrorad (radiothérapie/pembrolizumab contre radiothérapie/cétuximab) dont les résultats sont attendus fin 2018.

Par ailleurs, l'essai de phase III R GORTEC2007-01 dans les cancers épidermoïdes ORL de stade III-IV N0-2b M0 non opérés, comparait une radiothérapie/cétuximab ou ce même schéma avec carboplatine/5-FU (trois cycles) (23). Avec un suivi médian de 4,4 ans, le schéma intensifié augmentait la survie sans progression à trois ans de 40,5 % à 52,3 % (HR = 0,73; IC95 [0,57-0,94]; p = 0,015) et les médianes de 22,4 à 37,9 mois, indépendamment du statut HPV16 des cancers oropharyngés. L'essai de phase III R GORTEC2007-02 dans les cancers épidermoïdes ORL non opérés de stade III-IV  $\geq$ N2b M0 n'a pas montré de supériorité en survie sans progression à deux ans après induction par docétaxel/cisplatine/5-FU (TPF) suivie de radiothérapie/cétuximab par rapport à une radiochimiothérapie d'emblée, et ce quel que soit le statut HPV16 des cancers oropharyngés (24). Le TPF était associé à 6,6 % de décès toxiques, sans bénéfice en contrôle locorégional ou en survie mais un bénéfice en taux de métastases (HR = 0,54, IC95 [0,30-0,99]; p = 0,05). Chez des patients différents ayant un cancer indifférencié (UCNT) du cavum, l'essai de phase II R GORTEC-NPC2006 suggère un bénéfice d'une induction par TPF suivie d'une radiothérapie avec cisplatine hebdomadaire à 40 mg/m<sup>2</sup> par rapport à une radiochimiothérapie sur la survie sans progression à trois ans avec 73,9 % contre 57,2 % mais également en survie globale (86,3 % contre 68,9 %) (25). S'agissant d'une phase II, des études de phase III confirmatoires sont indispensables.

En **uro-oncologie**, l'année 2018 a été particulièrement riche. En effet, ce n'est pas si souvent qu'une quantité aussi importante de *Late Breaking Abstracts* est présentée au dernier moment dans divers congrès et ce, dans les trois thématiques classiques : cancer de la prostate, cancer du rein et cancers urothéliaux. Sans compter les autres prestigieuses publications.

Le **cancer de prostate** a vu des avancées thérapeutiques notables à divers stades de la maladie. Chez les patients dont le cancer est devenu résistant à la castration mais sans métastases, deux molécules ont prouvé leur intérêt avec une amélioration de la survie sans métastases dans deux phases III randomisées : SPARTAN pour apalutamide (26) et PROSPER pour enzalutamide (27) avec un enregistrement à la clé. Le darolutamide semble sur la même voie avec la communication par voie de presse positive de l'étude ARAMIS (octobre 2018). Par ailleurs, l'étude anglaise multi bras, multi stratégie STAMPEDE n'en finit pas de donner des résultats. Deux sous études ont été présentées au cours de l'ESMO 2018 (28). La première souligne l'intérêt de l'abiraterone chez les patients métastatiques d'emblée hormonosensibles mais avec un faible volume tumoral, ou un faible risque. Cette information est particulièrement intéressante considérant l'ASMR 3 obtenue par l'abiraterone dans la population dite « haut risque », avec un remboursement attendu très prochainement. L'autre souligne l'intérêt de l'irradiation prostatique des patients à faible volume. Ces résultats proviennent d'une analyse en sous-groupe parmi plus de 2 000 patients randomisés initialement, au sein desquels

environ 90 % d'entre eux avaient des métastases osseuses, un tiers des métastases ganglionnaires à distance, et 42 % avaient un volume tumoral faible. Les patients du sous-groupe avec faible charge tumorale ont bénéficié de l'addition de la radiothérapie avec une diminution du risque de décès de 32 %, alors que dans le sous-groupe des patients à haut volume tumoral, la survie globale ne différait pas dans les deux bras. Ces résultats très positifs ont fait l'objet d'une publication simultanée dans le *Lancet* et incitent à préconiser l'addition de radiothérapie au traitement systémique chez ces patients métastatiques *de novo* avec faible volume tumoral. Un point supplémentaire vient de la cohérence de ces données avec l'analyse du groupe « faible volume » de l'étude HORRAD (dans ce cas, moins de cinq métastases), une autre étude proche. D'autres questions restent bien sûr posées : une action ciblée sur les métastases en cas de maladie oligométastatique est-elle indiquée ? Quel serait l'apport des nouvelles imageries PET Choline/PSMA dans ce type de situation clinique ?

Le **cancer du rein** a vu des données positives de phase III en session plénière à l'ASCO et présidentielle à l'ESMO confirmant que l'avenir de la première ligne métastatique va être grandement modifié. Les résultats de l'essai CARMENA prospectif, international, de phase III randomisé en 1 :1 initié en France, ont eu un large écho à l'ASCO 2018 (29). Il s'agissait d'une étude de non-infériorité ayant inclus 450 patients avec la SG comme objectif principal. Méjean et al. ont montré que le sunitinib seul n'était pas inférieur à la néphrectomie de cytoréduction associée au sunitinib chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique de pronostic MSKCC intermédiaire ou mauvais. Les médianes de survie globale observées étaient de 18,4 mois versus 13,9 mois (HR, 0.89; [95% CI, 0,71 to 1,10]). La borne consentie de l'intervalle de confiance pour conclure à la non-infériorité de  $\leq 1,2$  n'était pas franchie. Toutefois, 17 % des patients du bras sunitinib ont eu une néphrectomie secondaire. Ces données de CARMENA ajoutées à celle de l'étude SURTIME (ESMO 2017) valident donc la possibilité de débiter par un traitement systémique premier ciblant l'angiogenèse (sunitinib dans les deux essais) mais soulignent aussi la nécessité de sélection rigoureuse des patients pouvant bénéficier d'une néphrectomie de cytoréduction en première ou seconde intention. Sur la question des combinaisons de traitement en première ligne, deux autres études randomisées de phase III positives sur leur objectif principal ont été présentées en 2018 : imMOTION151 et JAVELIN 101 (30,31). La première a montré que l'association bevacizumab/atezolizumab améliorait la survie sans progression évaluée par l'investigateur chez les patients avec tumeur PD-L1 positive sur les cellules immunes par rapport au sunitinib : 11,2 mois versus 7,7 mois (HR 0.74 [95 % CI 0,57-0,96]). Les données de survie globale ne sont pas encore matures. La deuxième a montré que dans la sous-population PD-L1+ (test différent de l'étude précédente), la survie sans progression évaluée par comité revue indépendante était significativement allongée par la combinaison axitinib/avelumab versus sunitinib seul avec des médianes de 13,8 et 7,2 mois, respectivement ( $p < 0.0001$  HR 0,61 [95 % CI 0,475 – 0,790]). Les résultats étaient similaires dans la

population totale avec des survies sans progression médianes de 13,8 et 8,4 mois, respectivement. Les données de survie globale de la population totale (survie globale population PD-L1+ non présentée) ne sont pas matures. On note cependant une tendance à l'allongement de la survie dans le bras combinaison. Pour finir sur les combinaisons, une information a été donnée par la presse à proximité de l'ESMO. L'étude de phase III randomisée comparant le couple axitinib/pembrolizumab au sunitinib seul est positive sur des données de survie sans progression et de survie globale (32). Du point de vue réglementaire, après des tergiversations en Juillet 2018, le CHMP du 12-15 novembre 2018 (EMA) a émis une opinion favorable à l'utilisation du nivolumab en combinaison à l'ipilimumab en première ligne de traitement du cancer du rein sur les données de l'étude CheckMate 214 présentée à l'ESMO 2017.

Une autre piste semble se clore : les anti-angiogéniques en situation adjuvante dans le cancer du rein localisé. Les résultats d'une nouvelle étude de phase III ATLAS (ESMO 2018) sont négatifs (33). Ceci va dans le même sens du refus d'enregistrement par l'EMA du sunitinib dans cette situation. En effet l'étude STRAC est pour le moment la seule positive mais sans aucun signal sur la survie globale.

Au sein des **cancers urothéliaux de vessie**, l'actualité a plutôt couvert des approches « ciblées ». Ainsi les données de phase II mono bras soulignent l'intérêt de la piste FGFR avec l'erdafitinib (ASCO 2018, ASCO GU 2018) (34). Les taux de réponse à cet anti-FGFR avoisinent les 40 % en cas d'altération d'FGFR (fusions/mutations) et semblent durables. Une autre approche (anti-corps monoclonal conjugué) a été présentée ASCO 2018 mais ce sont uniquement des données de phase I. Pour autant, la taille de l'échantillon (112 patients) et le taux de réponse objective obtenu de 41 % incitent à suivre l'avenir de cette molécule ciblant la Nectin-4 : l'enfortumab vedotin (35). Pour ces deux molécules, les phases III d'enregistrement sont en cours. Sur le versant des immunothérapies, des données prometteuses de phase II sur le pembrolizumab et l'atezolizumab ont été montrées à des stades plus précoces : tumeur vésicale infiltrant le muscle en péri-opératoire pour les deux molécules, et tumeurs non infiltrant le muscle mais résistantes au BCG pour le pembrolizumab (36). Encore une fois les phases III d'enregistrement sont en cours dans ces indications. Il reste essentiel de tempérer ces résultats qui restent préliminaires. Des données non publiées mais communiquées à la FDA et l'EMA ont fait modifier le label (intégration de seuil de positivité de PD-L1) pour l'utilisation de l'atezolizumab et du pembrolizumab en situation de première ligne chez les patients non éligibles au cisplatine.

Pour boucler la boucle : retour dans les îles britanniques avec les résultats positifs de l'étude de phase III randomisée POUT dans une situation orpheline : celle de la chimiothérapie adjuvante des **carcinomes urothéliaux des voies excrétrices** (37). L'objectif primaire était la SSR avec 261 patients randomisés (chimiothérapie versus surveillance) pour une grande majorité de pT3 (65 %), avec 91 % de N0. Les deux tiers des patients ont pu recevoir les quatre cycles de chimiothérapie adjuvante à base de

gemcitabine/cisplatine ou carboplatine. La SSR était significativement améliorée en faveur de la chimiothérapie pour un HR à 0,49 [95 % CI 0,31-0,76]  $p = 0,001$  ; tout comme la survie sans métastase qui était un objectif secondaire. Les données de survie globale étaient encore immatures, avec toutefois une tendance en faveur de la chimiothérapie. Au vu de la rareté de cette pathologie et de la complexité de mener à bien des études prospectives dédiées à cette population, il n'y aura probablement pas mieux en termes d'étude prospective randomisée à large échelle posant cette question. La dernière version des *guidelines* NCCN de juillet 2018 recommande de considérer une chimiothérapie adjuvante dans cette situation. Les autres *guidelines* vont probablement évoluer aussi.

En **neuro-oncologie**, la situation reste toujours désespérément triste. Les grands congrès internationaux n'ont pas apporté de grandes nouveautés dans cette spécialité oncologique. On notera cependant quatre articles intéressants parus en 2018. Celui publié par Li et al (38) se focalise sur l'épidémiologie des tumeurs cérébrales sur quatre décennies en utilisant les données américaines du SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*). Ces données confirment ce que nous observons en France : une incidence en augmentation des glioblastomes et une diminution des autres tumeurs cérébrales primitives. Les auteurs n'ont pas de facteurs explicatifs à cela mais évoquent que les mêmes causes ne produisent pas les mêmes effets au niveau cérébral, et ainsi que les facteurs environnementaux au cours de ces deux dernières décennies génèrent plus de glioblastomes et moins d'autres types de tumeurs cérébrales. Depuis de nombreuses années, l'évaluation de nos actes thérapeutiques utilise l'IRM et toutes ses possibilités, mais comme avec les immunothérapies, des difficultés d'interprétation des progressions et des pseudo progressions sont récurrentes. L'équipe coréenne de Jang et al. (39), sur une série de 78 patients, utilise l'intelligence artificielle et ainsi démontrerait son apport dans la justesse de l'évaluation radiologique par rapport à celle de l'œil humain. Il nous faut apprendre à utiliser l'intelligence artificielle et pas seulement la nôtre ! Blakeley et al. (40) rapportent un essai de phase II pouvant peut-être laisser espérer une triple association faisant mieux que celle de Stupp (41). En effet, l'iniparib associé au témozolomide et la radiothérapie sur 81 patients porteurs d'un glioblastome correspondant aux critères de l'essai de Stupp, ont donné des résultats, en termes d'efficacité, supérieurs au traitement de référence (comparaison indirecte) avec un profil de tolérance acceptable. Une association qui marcherait... Vivement les résultats de l'essai de phase III. Dans cette nouvelle petite année pour la neuro-oncologie, Perry et al. (42), comme Roa l'avait proposé chez des patients âgés porteurs de glioblastome (43), montrent une nouvelle fois qu'un schéma hypofractionné présente un rapport bénéfice/risque favorable. Il s'agissait d'un schéma avec une meilleure dose intensité (équivalent à une dose de 70,88 Gy, à comparer à 60 Gy conventionnel). Cette étude avait un



fractionnement de 15 séances pour 52,5 Gy. C'est donc du côté de la neurooncologie gériatrique qu'il y a finalement les plus belles avancées.

En **onco-hématologie**, l'heure est à la combinaison des différentes molécules récemment développées. Il s'agit majoritairement de thérapeutiques ciblées, non associées à la chimiothérapie.

Dans le **myélome multiple**, le daratumumab (anticorps monoclonal anti-CD38), qui était déjà disponible depuis 2016 en monothérapie dans les myélomes en rechute après de nombreuses lignes comprenant au moins un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur dont le pomalidomide, a obtenu en 2018 une AMM en combinaison avec l'association lénalidomide/dexaméthasone ou bortézomib/dexaméthasone dans des myélomes multiples ayant reçu au moins une ligne de traitement. Une telle progression dans la stratégie thérapeutique permet de faire bénéficier les patients de plus tôt en plus tôt de l'amélioration de la profondeur de la réponse et d'une meilleure survie sans progression, et ce quasiment sans toxicité (44-47).

Dans la **leucémie lymphoïde chronique** (LLC), le paysage thérapeutique a déjà été bouleversé dans les trois dernières années par l'arrivée des inhibiteurs de la voie du *B-cell receptor* (BCR) : ibrutinib (inhibiteur de BTK) et idélalisib (inhibiteur de la PI3 kinase  $\delta$ ) (48, 49). Depuis 2018, le vénétoclax (inhibiteur de BCL2) est disponible pour les patients en rechute ou réfractaires à une immunochimiothérapie et à un inhibiteur de la voie du BCR (ou seulement à un inhibiteur de la voie du BCR en cas d'altération de TP53). Cette molécule permet un contrôle sans précédent de la maladie, avec des taux de maladie résiduelle négative jamais atteints, y compris chez les patients à très haut risque (50,51). Des développements sont en cours, avec des combinaisons de type ibrutinib et vénétoclax reposant sur un rationnel mécanistique fort et permettant d'envisager sérieusement d'éliminer le clone tumoral.

Dans les **lymphomes de Hodgkin**, le nivolumab et le pembrolizumab (inhibiteurs de *checkpoints* immunologiques) ont récemment obtenu une AMM pour les patients en rechute ou réfractaires après autogreffe et traitement par brentuximab vedotin. La réponse clinique s'expliquerait par l'amplification du locus codant pour PDL1 et PDL2. Mais le mécanisme d'action de ces molécules reste imparfaitement connu. On notera que les cellules de Reed Sternberg n'expriment pas de molécules de CMH de classe I théoriquement nécessaires à l'efficacité d'une levée d'inhibition. Les taux de réponse dans cette situation atteignent 65 à 75 % de réponses globales et une SSP médiane de 12 à 18 mois, permettant d'envisager ce traitement comme un pont vers l'allogreffe de CSH quand cela est possible (52-57).

Enfin, l'arrivée des **lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells)** représente sans aucun doute un tournant majeur en onco-hématologie (58). Un numéro spécial a été publié récemment par le *Bulletin du cancer*. L'AMM obtenue en 2018 par le tisagenlecleucel et l'axicabtagene ciloleucel (deux *CAR-T cells* dirigées contre le CD19) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de phénotype B et les lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires, représentent une possibilité de guérison dans ces maladies au pronostic très péjoratif (59,60). La définition de nouvelles cibles (comme BCMA pour le myélome (61)), l'optimisation des récepteurs chimériques et des conditionnements utilisés devraient permettre d'étendre rapidement les indications. L'importance des réponses obtenues reste à pondérer par les questions qui restent en suspens concernant les modalités pratiques de disponibilité de ces traitements lourds et complexes à mettre en œuvre, mais aussi concernant les coûts importants de production et délivrance.

Dans les **leucémies aiguës myéloïdes (LAM)**, la stratégie de la chimiothérapie d'induction conventionnelle (schéma « 3+7 » de l'association daunorubicine et cytarabine) est enfin bouleversée après des dizaines d'années de règne. Beaucoup de nouvelles thérapies (principalement ciblées) ont été autorisées par la FDA en moins de deux ans : la midostaurine (inhibiteur de FLT3) (61), l'enasidenib (inhibiteur d'IDH2) (63), l'ivosidenib (inhibiteur d'IDH1) (64), le gemtuzumab ozogamicin (immunoconjugué ciblant le CD33) (65) et le CPX-351 (combinaison liposomale de daunorubicine et de cytarabine) (66). En France, la midostaurine est indiquée les LAM nouvellement diagnostiquées avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et également en consolidation et en entretien. Elle constitue une avancée majeure dans la mesure où elle confère un avantage en survie globale (HR=0,78 (95 % CI, 0,63-0,96; p = 0,009)) bien qu'elle ne permet pas un taux de réponse complète significativement supérieur. La caractérisation du gène FLT3 (duplication et mutation ponctuelle) est ainsi non seulement impérative pour guider le pronostic mais également le traitement. Après une (très) longue période d'ATU, le gemtuzumab ozogamicine a obtenu une AMM en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans les LAM CD33+ *de novo* (hors LAM3). L'intégration de cinq essais randomisés montre un bénéfice en termes de survie globale (OR 0,90, 0,82-0,98 ; p=0,01) (67). Le CPX-351 est lui indiqué pour les LAM nouvellement diagnostiquées, secondaire à un traitement ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC). Avec le développement des inhibiteurs d'IDH en cours, un tel enrichissement du panel thérapeutique ouvre enfin de nouveaux espoirs dans le traitement des LAM.

Pour finir, quoi de nouveau dans les **tumeurs mésoenchymateuses malignes** de l'adulte ? Ce qui a marqué l'année 2018 reste l'intérêt thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase à large spectre. En

effet, depuis quelques années, le pazopanib a démontré pour les sarcomes des tissus mous réfractaires à la chimiothérapie (liposarcomes exclus) dans le cadre d'un essai de phase III de supériorité un bénéfice en termes de survie sans progression comparé au placebo (372 patients inclus, 4,6 versus 1,6 mois ;  $p < 0,0001$ ). La différence de survie globale n'était pas statistiquement différente (12,5 versus 10,7 mois). Ce traitement n'est pas associé à une dégradation de la qualité de vie (68).

Par ailleurs, depuis trois ans, de manière régulière le Groupe Sarcome Français rapporte des résultats particulièrement intéressants de deux études (REGOSAC et REGOBONE) qui démontrent un bénéfice net du régorafenib pour les sarcomes des tissus mous mais aussi les ostéosarcomes réfractaires aux traitements classiques. Ainsi, dans l'essai de phase II REGOSARC, pour les sarcomes des tissus mous non liposarcomes (139 patients inclus), pré-traités par la chimiothérapie, la survie sans progression est de 3,7 mois avec le régorafenib contre 1,0 sous placebo (Hazard ratio de 0,50 [0,35-0,71],  $p < 0,0001$ ) et la survie globale est de 12,8 versus 9,1 mois (HR=0,78 [0,54-1,12],  $p = 0,18$ ) (68). Notons que les liposarcomes ne sont sensibles ni au pazopanib (68) ni au régorafenib (69). Pour les ostéosarcomes (43 patients inclus), les résultats sont très prometteurs avec une survie sans progression de 13,7 semaines versus 4 semaines avec le placebo (70). D'autres résultats sont attendus tout prochainement pour les cohortes : sarcomes des tissus mous pré-traités par pazopanib et autres cohortes de sarcomes osseux (sarcome d'Ewing, chondrosarcomes, chordomes). Alors que les immunothérapies donnent des résultats plutôt décevants pour les sarcomes, la place des inhibiteurs de tyrosine kinase à large spectre devrait être confirmée dans les années à venir.

Ainsi, beaucoup de nouveautés qui vont tout de même changer nos pratiques. Manque sans doute quelques commentaires sur l'évolution des soins de support, ainsi que sur l'organisation de la prise en charge des cancers en France. Ce dernier point sera abordé lorsque les régimes d'autorisation seront mieux connus. Mais ceci est encore en cours de discussion. Si les nouveautés thérapeutiques changent nos pratiques, n'oublions pas que l'organisation des soins voulus par l'Institut National du Cancer (INCa), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et finalement le Ministère des Solidarités et de la Santé risque également de nous impacter...

## Références

- 1- Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med* 2018;378(25):2376-85.
- 2- Bisogno G, De Salvo G, Bergeron C, et al. Maintenance low-dose chemotherapy in patients with high-risk (HR) rhabdomyosarcoma (RMS): A report from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *J Clin Oncol* 2018; 36:suppl; abstr LBA2.
- 3- Kieran M, Bouffet E, Broniscer A, et al. Efficacy and safety results from a phase I/IIa study of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600–mutant relapsed refractory low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2018; 36:suppl; abstr 10506.
- 4- Gross A, Wolters P, Baldwin A, et al. Phase II study of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PN). *J Clin Oncol* 2018;36:suppl; abstr 10503.
- 5- Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Abstract GS1-01: Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: An EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials. *Cancer Res.* 2018;78(4 Supplement):GS1-01.
- 6- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(2):111–121.
- 7- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015.
- 8- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018.
- 9- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Oct 21.
- 10- van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;18;378(3):230-40.
- 11- Grothey A, Sobrero A, Shields AF, Yoshino T, Paul J et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018;29;378(13):1177-1188.
- 12- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):773-779.
- 13- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol,* 2017;18(9):1182-91.
- 14- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Chia-chi We A et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2018 36:18\_suppl, LBA4001-LBA3501.
- 15- Quenet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L et al. A unicancer phase III trial of Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC) for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *J Clin Oncol* 2018; 36:18\_suppl, LBA4001-LBA3503.

- 16- Evrard S. [Autopsy of an expert consensus. To end hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal carcinomatosis]. *Bull Cancer*. 2018;105(9):839-41
- 17- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(22):2078–92.
- 18- Available from: URL: <http://www.ascopost.com/issues/july-10-2018/keynote-407-pembrolizumab-plus-chemotherapy-in-squamous-nscl/>.
- 19- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(24):2288–301.
- 20- Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-104
- 21- Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J, et al: Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 81:45-51, 201.
- 22- B. Burtneess, K.J. Harrington, R. Greil, D. Soulières, M. Tahara et al. KEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):mdy424.045. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.045>
- 23- Tao Y, Auperin A, Sire C, et al: Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2018;7:JCO2017762518.
- 24- Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab radiotherapy is not superior to concurrent chemoradiotherapy for head and neck carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2018;17:JCO2017762591.
- 25- Frikha M, Auperin A, Tao Y, et al: A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol* 2018;29:731-6 .
- 26- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-18.
- 27- Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;28;378(26):2465-74.
- 28- Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2018 Oct 18. pii: S0140-6736(18)32486-3. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30355464.
- 29- Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Aug 2;379(5):417-427.
- 30- Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2018;36(6) suppl, 578
- 31- R.J. Motzer, K. Penkov, J.B.A.G. Haanen, B.I. Rini, L. Albiges, et al. JAVELIN Renal 101: a randomized, phase 3 study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). ESMO 2018 Congress. Available from: URL: <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/Javelin101-renal-cancer-immunotherapy-Motzer>

- 32- Available from: URL: <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/mercks-keytruda-pembrolizumab-combination-pfizers-inlyta-axitinib-sig>
- 33- Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H et al. Axitinib Versus Placebo as an Adjuvant Treatment for Renal Cell Carcinoma: Results From the Phase III, Randomized ATLAS Trial. *Ann Oncol*. 2018 Oct 20. doi: 10.1093/annonc/mdy454.
- 34- Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart RA et al. Erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493), a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRa): Phase II continuous versus intermittent dosing. *J Clin Oncol* 2018;36(6) suppl, 411
- 35- Rosenberg JE, Heath EI, O'Donnell PH, Hahn NM, Balar AV et al. EV-201 Study: A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2018;36(6) suppl, TPS4590
- 36- R. de Wit, G.S. Kulkarni, E. Uchio, E.A. Singer, L. Krieger et al. Pembrolizumab for High-Risk (HR) Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin (BCG): Phase II KEYNOTE-057 Trial. ESMO 2018 congress. *Ann Oncol*, 2018;29(supp\_8):viii303-viii331
- 37- Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, Johnson M, Hil, M et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol* 2018;36(6) suppl, 407
- 38- Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X et al. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014. *Cancer Med*. 2018 Sep 2. doi: 10.1002/cam4.1757. [Epub ahead of print].
- 39- Jang BS, Jeon SH, Kim IH, Kim IA. Prediction of pseudoprogression versus progression using machine learning algorithm in glioblastoma. *Sci Rep*. 2018 Aug 21;8(1):12516.
- 40- Blakeley JO, Grossman SA, Chi AS, Mikkelsen T, Rosenfeld MR et al. Phase II study of iniparib with concurrent chemoradiation in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2018 Aug 21. pii: clincanres.0110.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0110. [Epub ahead of print]
- 41- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):459-66.
- 42- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1027-37.
- 43- Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1583-8.
- 44- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2016;375(14):1319–31.
- 45- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med*. 2016;375(8):754–66.
- 46- Dimopoulos MA, San-Miguel J, Belch A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. *Haematologica*. 2018 Sep 20. doi: 10.3324/haematol.2018.194282. [Epub ahead of print].

- 47- Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica*. 2018 Sep 20. doi: 10.3324/haematol.2018.194118. [Epub ahead of print]
- 48- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(3):213–23.
- 49- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(11):997–1007.
- 50- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(4):311–22.
- 51- Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2018;36(19):1973–80.
- 52- Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1283–94.
- 53- Ansell S, Armand P, Timmerman JM, et al. Nivolumab in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL): Clinical Outcomes from Extended Follow-up of a Phase 1 Study (CA209-039). *Blood*. 2015;126(23):583.
- 54- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2018;36(14):1428–39.
- 55- Moskowitz CH, Ribrag V, Michot J-M, et al. PD-1 Blockade with the Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Preliminary Results from a Phase 1b Study (KEYNOTE-013). *Blood*. 2014;124(21):290–290.
- 56- Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2016;34(31):3733–3739.
- 57- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(19):2125–2132.
- 58- Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15(1):31–46.
- 59- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(5):439–48.
- 60- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(26):2531–44.
- 61- Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(22):2267–80.
- 62- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(5):454–64.
- 63- Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722–31.

- 64- DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(25):2386–98.
- 65- Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379(9825):1508–16.
- 66- Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(26):2684–92.
- 67- Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986–96.
- 68- Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B et al. Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE) : a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.
- 69- Brodowicz T, Mir O, Wallet J, Italiano A, Blay Jy et al. Efficacy and safety of regorafenib compared to placebo and to post-cross-over regorafenib in advanced non-adipocytic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2018;99:28-36.
- 70- Duffaud F, Blay JY, Mir O, Boudou-Roquette S, Piperno-Neumann S et al. Results of randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating efficacy and safety of regorafenib (REG) in patients (pts) with metastatic osteosarcoma (metOS), on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl; abstr 11504).