HAL
open science

Que retenir de l'année 2020 ?

Jacques-Olivier Bay, Thierry Andre, Carole Bouleuc, Virginie Gandemer, Nicolas Magne, Daniel Orbach, Isabelle Pellier, Nicolas Penel, Manuel Rodrigues, Juliette Thariat, et al.

To cite this version:

Jacques-Olivier Bay, Thierry Andre, Carole Bouleuc, Virginie Gandemer, Nicolas Magne, et al.. Que retenir de l'année 2020 ?. Bulletin du Cancer, 2021, 108 (1), pp.55-66. 10.1016/j.bulcan.2020.12.002 . hal-03164435

HAL Id: hal-03164435

https://hal.science/hal-03164435v1

Submitted on 10 Mar 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.

Bull Cancer 2021; 108: 55–66

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Que retenir de l'année 2020 ?

Jacques-Olivier Bay [1], Thierry Andre [2], Carole Bouleuc [3,4], Virginie Gandemer [5], Nicolas Magne [6,7,8], Daniel Orbach [9], Isabelle Pellier [10], Nicolas Penel [11], Manuel Rodrigues [12], Juliette Thariat [13,14,15], Antoine Thiery-Villemin [16,17,18], Marie Wisley [19,20,21], Gilles L'Allemain [22], Jacques Robert [23], pour le Comité de rédaction du Bulletin du cancer

Reçu le 8 décembre 2020
Accepté le 9 décembre 2020
Disponible sur internet le :
6 janvier 2021

1. CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, UE7453 CHELTER, Inserm CIC-501, site Estaing, 63000 Clermont-Ferrand, France
2. AP–HP, hôpital Saint-Antoine, service d'oncologie médicale, 75012 Paris, France
3. Sorbonne université, Paris, France
4. Institut Curie, département de soins de support, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
5. CHU de Rennes, service d'hémato-oncologie pédiatrique, 35000 Rennes, France
6. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, Department of Radiation Oncology, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France
7. University department of Research and Teaching, Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, France
8. Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology, UMR CNRS5822/IN2P3, IPNL, PRISME, 69622 Villeurbanne, France
9. Institut Curie, centre intégré de soins et de recherche en oncologie de l'enfant, adolescent et jeune adulte (SIREDO), 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
10. Unité immuno-hemato-oncopédiatrie, 49000 Angers, France
11. Lille University, Oscar Lambret Cancer Centre, Medical Oncology Department, 3, rue Frederic-Combemale, 59000 Lille, France
12. PSL Research University, institut Curie, département d'oncologie médicale, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
13. Centre François-Baclesse/ARCHADE, département de radiothérapie, 3, avenue General-Harris, 14000 Caen, France
14. Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAEN – UMR6534, 14000 Caen, France
15. Normandie University, UNICAEN, 14000 Caen, France
16. CHRU Jean-Minjoz, department of medical oncology, 25030 Besançon cedex, France
17. Université de Franche-Comté, UMR1098, SFR IBCT, 25020 Besançon cedex, France
18. Inserm, UMR1098, 25020 Besançon cedex, France
19. Université de Paris, faculté de médecine, 75000 Paris, France
20. Centre de recherche des Cordeliers, Team « Inflammation, Complement and Cancer », Inserm, 75000 Paris, France
21. AP–HP Centre, hôpital Cochin, service de pneumologie, unité d'oncologie thoracique, 75000 Paris, France
22. Institut biologie Valrose, université Côte d'Azur, Inserm U1091, CNRS 7277, 06108 Nice, France
23. Université de Bordeaux, Inserm U1218, 33000 Bordeaux, France

Correspondance :
Jacques-Olivier Bay, CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, UE7453 CHELTER, Inserm CIC-501, site Estaing, 63000 Clermont-Ferrand, France.
jobay@chu-clermontferrand.fr

https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.12.002
© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française du Cancer.

Mots clés
Nouveaux traitements
Actualités en cancérologie
Référentiels

Résumé

Tradition oblige, les membres du comité de rédaction du *Bulletin du Cancer* vous font partager leur analyse des points marquants en cancérologie pour l'année passée : qu'a révélé l'an 2020 ? Que le lecteur nous en excuse par avance : nous ne parlerons pas de la COVID-19 ni de ses répercussions sur nos patients, sur leur prise en charge, sur les retards diagnostiques, sur les réorganisations hospitalières, etc. Par ailleurs, peut-être que certains points manquent ou, qu'à l'inverse, nous insistons un peu trop sur des thèmes que vous pourriez trouver anodins ou sans intérêt, mais l'exercice de synthèse n'est pas si simple. Même réalisé avec un peu de recul, il peut toujours être influencé par nos enthousiasmes immédiats. L'objectif reste d'assurer une lecture réfléchie, didactique et pratique.

Keywords
New treatments
Oncology updates
Guidelines

Summary

What should we remember from 2020?

The editorial committee of the Bulletin du Cancer *is proud to comply with his annual analysis of some of the worldwide updates in oncology that emerge in 2020. We know that all new breakthroughs will not be addressed and apologise for not being comprehensive, but we hope that the topics deciphered herein will bring the reader interesting information in his daily practice in gyneco-oncology, uro-oncology, neuro-oncology, digestive oncology, pneumo-oncology, hemato-oncology, pediatric oncology, or in palliative care.*

L'année 2020 fut riche en événements. Il est difficile de ne pas mentionner la crise sanitaire, ses conséquences sur le fonctionnement de nos hôpitaux et sur la prise en charge de nos patients. De nombreuses données ont été publiées, et elles sont toutes globalement concordantes : retard de soins, retards de diagnostic, suivis aléatoires, complications plus fréquentes chez les malades, etc. Dans cet article, ces données ne seront pas mentionnées car il s'agit de faire le point sur ce qui va changer nos pratiques. Durablement. Nous pouvons espérer que cette pandémie finisse par disparaître, sans doute à la faveur d'une vaccination efficace.

Une fois n'est pas coutume, nous commencerons par l'actualité en **Onco-gynécologie**. Elle aura été marquée par les secousses des essais de phase III des inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) dans la prise en charge en première ligne des **carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire**. Ces trois essais (PAOLA-1, PRIMA, VELIA), présentés lors du congrès de l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) en 2019 et publiés dans la foulée, ont montré un bénéfice clinique substantiel pour nos patientes atteintes de carcinomes de stade avancé. Ce bénéfice est principalement visible en ce qui concerne le temps jusqu'à progression lorsqu'il existe un déficit de la recombinaison homologue (HRR ; 50 % des cas environ), en particulier via une inactivation de la protéine BRCA (deux tiers des HRR). Les données présentées à ce congrès en 2020 montrent que le bénéfice se répercute également sur le temps jusqu'à seconde progression. Plus ancienne, l'étude SOLO-1 (olaparib chez les patientes porteuses de mutations de *BRCA1/BRCA2*) arrive à maturité et montre un bénéfice en survie sans progression considérable avec une médiane de 56,0 mois contre 13,8 mois (HR = 0,33 ; $CI_{95\ \%}$ = 0,25–0,43) [1] qui devrait, on l'espère, se traduire par un bénéfice en survie globale, comme l'a montré, cette année, l'essai SOLO-2 sur des patientes en rechute [2]. Restent à connaître les modalités de remboursement et les possibilités d'accès au test *Homologous Recombination Deficiency* (HRD) HRD dans notre pratique quotidienne (le test HRD est actuellement disponible gratuitement jusqu'à la fin 2021). Également en première ligne, il faut citer les résultats négatifs de la première grande phase III d'immunothérapie, IMagyn050, randomisant une chimiothérapie standard plus bévacizumab contre son association avec l'atézolizumab [3]. On notera tout de même la tendance à un bénéfice dans la population PD-L1+ ($\geq$ 1 % des cellules stromales) avec un temps, jusqu'à progression, médian de 20,8 mois contre 18,5 mois (HR = 0,80 [0,65–0,99]). En rechute sensible au platine, le débat se poursuit quant à la place d'une nouvelle chirurgie de cytoréduction maximale. Le troisième essai du programme allemand DESKTOP (DESKTOP III) a montré le bénéfice net apporté par une telle chirurgie si la patiente peut être mise en exérèse complète, et selon des critères précis (absence de résidu après la chirurgie initiale, ascite de faible abondance, état général conservé) [4]. Ces résultats s'opposent à ceux du GOG-0213, mais l'essai allemand a été mieux construit et les résultats sont convaincants, installant ainsi durablement la place de la chirurgie lors de la rechute.

En **Onco-urologie**, l'année 2020 fut particulièrement riche. Tout d'abord, tremblement de terre à la session plénière présentée

à l'*American Society for Clinical Oncology* (ASCO) 2020 : enfin une stratégie augmentant la survie globale en première ligne dans le **carcinome urothélial métastatique !** [5] En effet, dans l'évaluation de l'incorporation des inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI) en première ligne de cancer urothélial avancé, étaient attendus les résultats de diverses stratégies :

- combinaison d'un anti-PD-L1 et d'un anti-CTLA4 contre une chimiothérapie ;
- addition d'un anti-PD1 ou d'un anti-PD-L1 à la chimiothérapie contre chimiothérapie seule ;
- utilisation d'un anti PD-L1 en maintenance post-chimiothérapie chez des patients dont la maladie est non progressive [5,6].

La présentation à l'*European Society for Medical Oncologie* (ESMO) 2020 a montré que la combinaison durvalumab et trémélimumab n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale par rapport à une polychimiothérapie à base de sels de platine [7]. Sur la deuxième stratégie, les données présentées sur la combinaison polychimiothérapie à base de sels de platine plus atézolizumab ne permettent pas d'augmenter la survie globale de manière statistiquement significative. La présentation à l'ESMO 2020 montre un échec du pembrolizumab [6,8]. Finalement, c'est la stratégie d'entretien avec l'avélumab qui semble payante pour la première ligne, donnant une amélioration de la survie globale avec une médiane de 21,4 mois contre 14,3 mois pour le comparateur (HR = 0,69 [$CI_{95\ \%}$, 0,56–0,86] p = 0,001) [5]. Une fois n'est pas coutume, les résultats ayant été présentés en juin 2020, une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte a permis un accès rapide à cette molécule pour les patients, dès le début de l'été 2020. À noter que cette stratégie d'entretien est aussi explorée dans une pathologie urologique orpheline, le cancer du pénis, dans l'étude PULSE [9].

Le **cancer du rein** a vu, au cours de 2020, une transformation de la première ligne de son traitement. En effet, les autorités de santé se sont prononcées en faveur de l'accession en France des combinaisons à base d'immunothérapie. Dorénavant, la question, chez un patient naïf de traitement en première ligne de cancer du rein métastatique à cellules claires, sera de raisonner du point de vue de l'immunothérapie. Y aura-t-il une double immunothérapie, c'est-à-dire, un anti-CTLA4 (ipilimumab) associé à un anti-PD1 (nivolumab), à tester contre une combinaison immunothérapie plus inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), c'est-à-dire, anti-PD1 (pembrolizumab) associé à un ITK anti-angiogénique (axitinib), ou contre un ITK anti-angiogénique seul ? Tous ces traitements sont dorénavant accessibles pour les patients. Les résultats de ces études avaient été évoqués lors de l'article de l'année précédente [10]. Dans les critères pouvant nous amener à guider notre choix thérapeutique : tout d'abord, essentiellement, la classification IMDC en bon, intermédiaire ou mauvais pronostic. Les données actuelles vont dans le sens que seuls les patients de bon pronostic garderaient un bénéfice de la monothérapie par ITK antiangiogénique. Ainsi, les ITK seraient dorénavant réservés à certains patients de bon pronostic ou aux contre-indications aux bi-thérapies évoquées plus haut.

Parmi les autres facteurs à prendre en compte, en plus des comorbidités du patient, se trouve la notion de risque de progression d'emblée. Un traitement par monothérapie ITK antiangiogénique expose à trouver une vingtaine de pour cent de progresseurs d'emblée ; idem pour la double immunothérapie, cela contre une dizaine de pour cent pour la combinaison pembrolizumab plus axitinib. L'étude de phase III randomisée 9ER (nivolumab et cabozantinib), présentée à l'ESMO 2020, obtient les meilleurs résultats en pourcentage de progresseurs d'emblée, qui est le plus faible (5,6 % dans le bras expérimental) [11]. Cette étude est aussi positive en PFS et en OS. Du point de vue des biomarqueurs, les résultats de l'étude BIONIKK confirment de manière prospective l'intérêt des signatures transcriptomiques dans le choix ITK contre ICI [12]. L'étude du statut PD-L1 semble intéressante pour la double immunothérapie, un peu moins pour la combinaison pembrolizumab et axitinib.

Concernant le **cancer métastatique de la prostate**, ou résistant à la castration en rechute biochimique, le *tableau I* est une actualisation de celui de l'année dernière. Cette année 2020 confirme le bénéfice en survie globale apporté par les anti-androgènes de deuxième génération dans la situation d'un cancer de la prostate sans métastase résistant à la castration (M0CPRC), la modification du label du docétaxel, et l'accessibilité à l'apalutamide et à l'enzalutamide, via des processus d'ATU, en situation métastatique hormonosensible. Les données positives en survie globale de l'étude PROFOUND (olaparib dans le cancer de la prostate avec altération des voies du *DNA-damage repair* ayant progressé après anti-androgènes de deuxième génération) ont permis un enregistrement par la *Food Drug Administration* (FDA) avec un panel de quatorze gènes (liste des gènes : *ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51 C, RAD51D, RAD54L*) [13]. Le *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) s'est prononcé pour l'*European Medicines Agency* (EMA) en ne retenant que *BRCA1* et *BRCA2* [14]. Une autre thérapie ciblée sera dorénavant à suivre dans le cancer de la prostate : l'étude de phase III IPATential150 comparant abiratérone et prednisone contre abiratérone, prednisone et ipatésertib (un anti-AKT) est positive en survie sans progression radiologique dans la population de patients avec perte de *PTEN* (ESMO 2020) [15].

En **Neuro-oncologie**, hors lymphomes et en dehors de la pédiatrie, les années se suivent et se ressemblent… Et l'année 2020 ne se différencie pas des précédentes. Il n'empêche que les travaux scientifiques visant à comprendre et à répondre à un certain nombre de questions se poursuivent au niveau mondial, comme d'ailleurs la recherche clinique, avec des résultats publiés pouvant intéresser et avoir un impact sur notre

Tableau I
Résumé des actualités dans les cancers de la prostate en 2020

CPM d'emblée 1re ligne			
Molécule	**Étude**	**Résultats**	**Disponibilité**
Docétaxel	GETUG15 [1] STAMPEDE [2] CHAARTED [3]	OS ; HR 1,01 ; 95 % CI [0,75 à 1,36] ; p = 0,955 OS ; HR 0,78 ; 95 % CI [0,66 à 0,93] ; p = 0,006 OS ; HR 0,72 ; 95 % CI [0,59 à 0,89] ; p = 0,0018	Génériqué et inclus dans les *guidelines*, AMM (Taxotere®)
Abiratérone	LATITUDE [4]	Patients à « haut risque » OS ; HR 0,62 ; 95 % CI [0,51 à 0,76] ; p < 0,001	En ville, inclus dans les *guidelines* (de novo)
Enzalutamide	ARCHES [5] ENZAMET [6]	OS en attente OS ; HR 0,67 ; 95 % CI [0,52 à 0,86] ; p = 0,002	FDA approuvé, EMA en attente, ATU de cohorte
Apalutamide	TITAN [7]	OS ; HR 0,67 ; 95 % CI [0,51 à 0,89] ; p = 0,005	EMA positif, AMM, rétrocession hospitalière
Radiothérapie prostatique	Méta-analyse STOPCAP [11]	Patients à « faible volume » OS ; HR 0,73, 95 % CI [0,58–0,92], p = 0,0071	ESMO *guidelines* 02/04/2019
CRPC M0 en rechute biochimique avec temps de doublement du PSA ≤ 10 mois			
Enzalutamide	PROSPER [13]	Positive : MFS (HR 0,29) et OS (0,73)	En ville
Apalutamide	SPARTAN [12]	Positive : MFS HR 0,28 et OS (0,784)	En ville
Darolutamide	ARAMIS [14]	Positive : MFS ; HR 0,41 et OS (0,69)	EMA positif, ASMR 3 en attente de prix
MCRPC sélectionné sur (biomarqueur)			
Olaparib	PROFOUND (DDR)	rPFS (HR0,34) et OS (HR 0,69)	FDA approuvé, EMA positif
Ipatasertib	IPATential150 (délétion de PTEN)	rPFS HR 0,77 95 %IC [0,61 to 0,98] ; p = 0,0335	En attente FDA et EMA

pratique médicale. Se pose notamment, ici comme ailleurs, la question de la place et du rôle potentiel de l'immunothérapie dans les tumeurs cérébrales primitives (hors lymphomes).

Seliger *et al.* [16] rapportent, sur une cohorte de 1731 patients porteurs d'un **glioblastome** et inclus dans trois essais thérapeutiques (AVAglio, CENTRIC et CORE), une analyse ancillaire s'intéressant à la place hypothétique de la metformine, pouvant générer, par ses mécanismes anti-oncogéniques, un impact sur la survie globale. Les résultats sont sans équivoque : il n'existe aucun lien positif significatif entre la prescription de metformine seule ou en combinaison avec d'autres médicaments et l'augmentation de la survie globale. Le débat semble ainsi clos, comme d'ailleurs dans d'autres localisations.

Balana *et al.* [17] rapportent une étude espagnole multicentrique regroupant vingt centres différents de 2014 à 2018 et incluant 166 patients (GEINO 1401), testant le maintien du témozolomide au-delà des six cycles du protocole standard de prise en charge des glioblastomes (protocole STUPP). Cette étude, présentée à l'ASCO 2019, avait été imaginée en 2012. Les résultats publiés sont, là aussi, sans équivoque, en faveur du bras standard de traitement, c'est-à-dire, six cycles de témozolomide en adjuvant, sans aucun bénéfice de le poursuivre au-delà quel que soit le statut de la méthylation du gène *MGMT*, et avec, au contraire, une augmentation de la toxicité.

Gerstner *et al.* [18] relatent, sur une petite série de douze patients porteurs d'un glioblastome en situation de récidive, la mécanistique vasculaire par laquelle le bévacizumab pourrait faciliter ou non l'efficacité d'autres médicaments. Ainsi, la diminution de la perméabilité induite par le bévacizumab devrait être accompagnée d'une augmentation de la durée de la perfusion, en particulier lorsque la barrière hémato-méningée n'est pas rompue, afin d'augmenter la biodisponibilité des médicaments associés. Il s'agit certes d'une petite étude exploratoire, mais qui mériterait au minimum une augmentation de l'échantillonnage dans un premier temps, et dans un second temps, un essai de type « preuve de concept ».

Medikonda *et al.* retracent [19], dans une revue de la littérature exhaustive sur 49 ans de publications indexées dans *PubMed*, la place et le rôle de l'immunothérapie des glioblastomes. Malheureusement, cette revue nous amène à penser que la poursuite du développement des immunothérapies modernes (modulateur de CTLA4, inhibiteur des *checkpoints*, cellules CAR-T, etc.) semble vouée à l'échec, même si des études sont en cours et si la voie de la vaccinothérapie par néoantigènes reste à explorer.

Ainsi, Reardon *et al.* [20] nous ont rapporté durant l'ASCO *virtual meeting* de 2020, et publié ensuite dans *JAMA Oncol*, un essai randomisé (CheckMate 143) concernant 369 patients porteurs

de glioblastomes inclus de 2014 à 2015 dans douze pays différents, en situation de récidive et comparant nivolumab et bévacizumab. La déception est au rendez-vous. C'était la première étude testant un inhibiteur de *checkpoint* immunologique dans les glioblastomes. Il n'est observé aucune différence de survie globale entre les deux médicaments (médiane de survie de 9,8 mois contre dix mois) avec un profil de tolérance différent, mais acceptable.

C'est dans ce contexte que Goswami *et al.* [21] ont identifié comme marqueur le CD73 sur des macrophages, comme étant capable de favoriser les médicaments anti-PD1 et anti-CTLA4 sur des modèles murins. Mais, tout reste à faire et tout reste à démontrer. La morale de l'année 2020 : on ne change pas nos pratiques dans les glioblastomes, et on continue à favoriser des programmes de recherche et à inclure dans les essais thérapeutiques. Rien n'est à souligner comme étant suffisamment intéressant dans les autres tumeurs cérébrales.

Des tumeurs cérébrales primitives, passons aux **cancers des voies aérodigestives supérieures** (VADS). Des avancées substantielles ont été réalisées dans les **cancers épidermoïdes des VADS récidivants ou métastatiques** (5 à 30 % des patients au diagnostic ou au cours de leur évolution). Ainsi, en première ligne de traitement, le protocole EXTREME (cétuximab-platine-5FU) était le traitement standard depuis 2010. Cependant, le pembrolizumab, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie (Keynote 048), a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2020 en France dans le traitement de première ligne dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un *Combined Positive Score* (CPS) $\geq$ 1 [22]. La supériorité du pembrolizumab en monothérapie ou avec chimiothérapie par rapport au schéma EXTREME a été démontrée, pour ce qui est de la survie globale. Les analyses en sous-groupes n'avaient cependant pas été stratifiées sur le CPS, mais le TPS (*Tumour Proportion Score*). C'est une des critiques importantes pour cette étude : ainsi, le seuil de CPS supérieur à vingt pour un traitement par pembrolizumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie doit faire l'objet d'une décision argumentée. Les critères décisionnels incluent l'état général du patient, le profil de tolérance plus favorable de la monothérapie par rapport à l'association, le statut d'hyperprogresseur avec une masse tumorale menaçante, notamment proche de gros vaisseaux, qui pourrait orienter le choix vers une association de pembrolizumab et de chimiothérapie par rapport à une monothérapie. Dans le même temps, plusieurs travaux, ayant montré que la substitution du 5-FU par un taxane, permettaient des traitements plus courts et un profil de toxicité différent, parfois avantageux, une combinaison TPEx (docétaxel–cisplatine–cétuximab avec G-CSF, puis cétuximab à 500 mg/m^2 toutes les deux semaines) a été évaluée au sein du Groupe coopérateur français en oncologie-radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou (GORTEC) en phase II, puis sur le plan international en phase IIR [23]. En comparaison au schéma EXTREME, la survie médiane était de 13,4 mois avec EXTREME contre 14,5 avec TPEx (HR = 0,89 [$IC_{95\ \%}$ = 0,74–1,08, p = 0,23]). Cependant, en deuxième ligne, les patients, ayant reçu une immunothérapie (anti-PD1 ou anti-PD-L1) après TPEx, ont eu une survie médiane plus élevée de 21,9 mois ($IC_{95\ \%}$ = 15,9–35,0). De plus, la toxicité était plus faible avec TPEx : 36 % de grades supérieurs ou égaux à quatre contre 52 % (p < 0,002). La qualité de vie (dont l'état de santé global) était meilleure avec TPEx qu'avec le schéma EXTREME (p = 0,03). La combinaison TPEx constitue une nouvelle option, en particulier pour ceux qui ont un score PD-L1 CPS nul et/ou présentant une masse tumorale importante ou symptomatique.

Par ailleurs, un inhibiteur des protéines de l'apoptose, Debio 1143 (200 mg/jour J1–14 en trois cycles de 21 jours), a été testé, en partenariat avec le GORTEC, en double aveugle contre placebo en phase IIR (96 patients) concomitamment avec une radiochimiothérapie par cisplatine dans les cancers localement avancés des VADS [24]. Avec un suivi médian supérieur à 24 mois, le contrôle locorégional à dix-huit mois était de 54 % ($IC_{95\ \%}$ = 39–69) avec Debio 1143 contre 33 % ($IC_{95\ \%}$ = 20–48) sous placebo (p = 0,026) et les résultats suggéreraient une augmentation de la survie. Des effets indésirables de grade $\geq$ 3 (dysphagie, mucite, anémie) ont été rapportés chez 85 et 87 % des patients, et des effets indésirables graves liés au traitement chez 63 et 60 % des patients respectivement. Il s'agit d'un schéma prometteur en association avec une chimio-radiothérapie. Une étude de phase III internationale est en cours.

En **Oncologie digestive**, des résultats bien intéressants ! Nous vous proposons un florilège. . .

L'essai KEYNOTE-177, présenté en session plénière à l'ASCO, est un essai de phase III qui a évalué en première ligne l'intérêt du pembrolizumab par rapport au traitement standard chez des patients atteints d'un **cancer colorectal métastatique** (CCRm) MSI (*MicroSatellite Instability*) ou dMMR (*deficient MisMatch Repair*). Les patients étaient randomisés dans deux groupes de traitement et recevaient, soit du pembrolizumab toutes les trois semaines pendant deux ans ou jusqu'à progression ou en raison d'une toxicité inacceptable, soit le traitement de référence, c'est-à-dire, une chimiothérapie par FOLFOX6 modifié ou FOLFIRI $\pm$ bévacizumab ou cétuximab. L'objectif principal de cet essai reposait sur deux co-critères, la survie sans progression et la survie globale. Au total, 307 patients ont été inclus (153 dans le bras pembrolizumab et 154 dans le bras chimiothérapie). Les auteurs rapportent une amélioration significative de la survie sans progression avec un doublement de la médiane dans le groupe pembrolizumab, de 16,5 mois contre 8,2 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une réduction de 40 % du risque de progression sous pembrolizumab (contre chimiothérapie : HR = 0,60, $IC_{95\ \%}$ = 0,45–0,80, p = 0,002) [25]. À 24 mois de la randomisation, 48,3 % des patients traités par pembrolizumab n'avaient pas progressé et ont pu arrêter tout

traitement contre 18,6 % pour ceux traités par chimiothérapie. Parmi les critères secondaires, les taux de réponses objectives étaient de 43,8 % avec le pembrolizumab et de 33,1 % avec la chimiothérapie (p = 0,024). Le profil de tolérance a montré des profils de toxicité différents des deux traitements, plus favorable avec le pembrolizumab (22 % d'événements indésirables de grade 3 ou 4 contre 66 % avec la chimiothérapie). Cette étude est la première étude de phase III chez des patients atteints d'un CCRm de type MSI. Elle montre que le pembrolizumab administré en traitement de première ligne permet d'améliorer significativement la survie sans progression par rapport à la chimiothérapie ± bévacizumab ou cétuximab, avec une amélioration significative des taux de réponses et un meilleur profil de tolérance, le pembrolizumab devant devenir le traitement de référence de première ligne des patients atteints d'un cancer CCRm MSI ou dMMR [25].

Les résultats finaux de l'étude IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant therapy in colon cancer*) sont en cours de publication [26]. Ils concernent l'analyse programmée de la survie globale, un critère secondaire très attendu de cette étude de chimiothérapie adjuvante (cancer du côlon de stade III) par fluoropyrimidine et oxaliplatine sur une durée de trois ou de six mois. L'analyse des résultats sur la population globale, réalisée après un suivi médian d'environ cinq ans, indique qu'une durée de chimiothérapie de trois mois a un effet sur la survie globale, mais avec une différence très faible, de 0,4 % entre les deux groupes de traitement, avec des taux de survie globale à cinq ans de 82,4 % (trois mois) et de 82,8 % (six mois) (HR = 1,02 ; $IC_{95\ \%}$ = 0,95–1,11 ; p = 0,058) et une toxicité diminuée d'un facteur deux à six entre trois et six mois de traitement. La conclusion est qu'une durée de trois mois de traitement de l'association capécitabine et oxaliplatine (CAPOX) est recommandée pour la grande majorité des patients au stade III et est le standard des stades T1–T3N1 [25]. Pour les stades III T4 et/ou N2, si la chimiothérapie choisie est une association de 5-FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine (FOLFOX 6 m), un traitement de six mois est recommandé [26]. La neuropathie liée à l'oxaliplatine, très invalidante de ce traitement, est diminuée d'un facteur 3. Pour la plupart des patients, il n'est pas nécessaire de mettre en place un site implantable.

La radio-chimiothérapie longue (RCT), suivie d'une proctectomie avec exérèse complète du mésorectum ou la radiothérapie courte (RTc), hypofractionnée (5 × 5 Gy), sont les deux standards thérapeutiques des **cancers du rectum** localement avancés depuis plus de quinze ans. Néanmoins, et malgré de nombreux essais, la survie sans récidive métastatique n'a pas été améliorée. L'étude de phase III PRODIGE 23 (n = 461) a comparé six cycles de chimiothérapie par FOLFIRINOX avant la RCT à RCT seule [27]. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras avec moins de 16,5 % de tumeurs T4 et moins de 26,5 % de tumeurs avec marge circonférentielle inférieure ou égale à un millimètre à l'IRM initiale. Plus de réponses histologiques étaient obtenues avec la séquence FOLFIRINOX avec 27,8 % contre 12,1 % de réponses complètes histologiques ypT0N0 (p < 0,01). Environ 70 % des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante dans les deux bras, essentiellement par FOLFOX. La survie sans maladie (HR = 0,69 ; $IC_{95\ \%}$ = 0,49–0,97 ; p = 0,034) et la survie sans métastase (HR = 0,64 ; $IC_{95\ \%}$ = 0,44–0,93 ; p = 0,017) étaient significativement plus longues dans le bras FOLFIRINOX (médiane de suivi de 46,5 mois). Les taux de survie globale à trois ans étaient de 91 % dans le bras FOLFIRINOX et de 88 % dans le bras RCT (p = 0,07). Le FOLFIRINOX néo-adjuvant était globalement bien toléré, alors que la RCT était un peu plus difficilement tolérée après FOLFIRINOX. À l'inverse, les effets secondaires de grade 3–4 de la chimiothérapie adjuvante étaient significativement moindres dans le bras FOLFIRINOX. Il existait une tendance à une meilleure qualité de vie dans le bras FOLFIRINOX (p = 0,076).

L'étude de phase III RAPIDO (n = 920) a comparé la RCT à une séquence RTc suivie de dix-huit semaines de chimiothérapie (CAPOX ou FOLFOX) en néo-adjuvant (bras RTc-CT) [28]. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux bras avec plus de 30 % de tumeurs T4 et plus de 60 % de tumeurs avec marge circonférentielle inférieure ou égale à un millimètre à l'IRM initiale. Cent quatre-vingt-sept patients (41,6 %) du bras RCT ont reçu une chimiothérapie adjuvante, optionnelle, par CAPOX ou FOLFOX. Le taux de résection R0–R1 n'était pas différent entre les deux bras, mais le taux de réponse pathologique complète était doublé dans le bras RTc–CT (28,4 % contre 14,3 % ; p < 0,001). Les types de résection chirurgicale, la morbidité postopératoire et le taux de fistules anastomotiques étaient identiques dans les deux bras. Le temps jusqu'à échec du traitement dû à la maladie était significativement plus long dans le bras RTc–CT (HR = 0,75 ; $IC_{95\ \%}$ = 0,60–0,96 ; p = 0,019), de même que la survie sans métastase (HR = 0,69 ; $IC_{95\ \%}$ = 0,54–0,90 ; p = 0,005), mais non la survie sans récidive locorégionale (HR = 1,45 ; $IC_{95\ \%}$ = 0,93–2,26 ; p = 0,09). Il n'existait pas de différence de survie globale entre les deux bras (taux à 3 ans : 89,1 % contre 88,8 %). Les deux schémas de traitement étaient globalement bien tolérés avec plus de diarrhées et de troubles vasculaires de grade 3–4 dans le bras RTc–CT, mais moins de toxicité neurologique. La qualité de vie était identique dans les deux bras. En conclusion, pour le cancer du rectum localisé, ces deux études positionnent les deux schémas expérimentaux (FOLFIRINOX puis RCT ou RXT, puis chimio néo-adjuvante par FOLFOX ou CAPOX) comme deux nouveaux standards dans la prise en charge des patients avec un cancer du rectum localement avancé.

Deux études ont mis en avant l'efficacité du trastuzumab–déruxtécan (anticorps anti-HER2) conjugué à un inhibiteur de topoisomérase 1 dans les **CCRm et les cancers de l'estomac** HER2+ (IHC3+ ou IHC++/Fish+) [29,30]. Pour des patients avec CCRm HER2+, gènes *RAS* et *RAF* sauvages, prétraités par au moins deux

lignes de chimiothérapie (Destiny-CRC01), le taux de réponses dans cette phase II mono-bras a été de 45,3 % chez 53 patients, avec une médiane de survie sans progression de 6,9 mois et une médiane de survie globale non atteinte [29]. Le profil de tolérance était plutôt favorable avec cependant deux décès toxique par pneumopathie interstitielle. Pour les **cancers de l'estomac métastatiques** HER2+, une étude de phase randomisée (Destiny Gastric01 ; *n* = 187) pour des patients prétraités par chimiothérapie et trastuzumab, a montré la supériorité du trastuzumab–déruxtécan sur la chimiothérapie (irinotécan ou paclitaxel) en deuxième ligne, en termes de survie globale (12,5 mois contre 8,4 mois ; HR = 0,59 ; $IC_{95\ \%}$ = 0,39–0,88 ; *p* = 0,0097) [30].

Les **cancers de primitif inconnu** (CUP pour *Carcinoma of Unknown Primary Site*) représentent 1 à 2 % des cancers de l'adulte. Leur prise en charge thérapeutique et diagnostique est bien codifiée [31,32]. Cependant, la survie médiane demeure de douze à dix-huit mois dans la population sélectionnée des patients inclus dans les essais cliniques. De manière récente, deux essais cliniques d'intérêt ont été présentés pour cette entité qui demeure de mauvais pronostic. L'essai NIVOCUP a été présenté en juin 2020 au congrès annuel de l'ASCO [33]. Il repose sur la constatation qu'un certain nombre de CUP présentent une charge mutationnelle élevée. Il s'agit d'un essai de phase 2 sans randomisation. L'objectif principal était de mesurer l'efficacité (taux de réponses objectives) de l'administration de nivolumab (240 mg IV tous les 15 jours). Au total, 56 patients ont été inclus (45 préalablement traités par chimiothérapie et onze naïfs de traitement). Pour les patients prétraités, le taux de réponses objectives est de 22 %, la médiane de survie sans progression est de quatre mois et la médiane de survie globale est de seize mois. Pour les patients naïfs de traitement, le taux de réponses objectives est de 18 %, la médiane de survie sans progression est de trois mois, et le taux de survie globale à six mois est de 73 %. La tolérance est bonne, comme attendu avec ce type d'immunothérapie. Ces résultats sont particulièrement intéressants, car rappelons que l'un des standards thérapeutiques (le protocole cisplatine–gemcitabine) permet d'espérer en première ligne un taux de réponses objectives de l'ordre de 35 %, une survie médiane sans progression de cinq mois et une survie globale médiane de onze mois [34]. L'étude GEFCAPI 04 a été présentée lors du congrès de l'ESMO (2019) par K. Fizazi [35]. Il s'agit d'un essai multicentrique, international, de phase 3 et de supériorité. Cet essai vise à comparer deux stratégies, la chimiothérapie standard par cisplatine–gemcitabine et une approche orientée par le profilage moléculaire. Dans ce cas, l'analyse moléculaire vise à identifier la tumeur primitive selon le profil d'expression de mRNA et à orienter le traitement systémique en fonction de l'origine tumorale suspectée. L'objectif principal était la survie globale. Au total, 223 patients ont été inclus. L'analyse moléculaire a été possible dans 73 %, et elle n'a pas retardé la prise en charge des patients. Les principales tumeurs identifiées et ayant bénéficié d'un traitement orienté étaient : cancer du rein (dix cas), cancer colorectal (sept cas), sarcomes (cinq cas), hépatocarcinomes (quatre cas) et tumeurs neuroendocrines (trois cas). Néanmoins, malgré des traitements orientés, il n'y a pas de différence en termes de survie sans progression (5,3 mois avec le cisplatine–gemcitabine contre 4,6 mois avec le traitement orienté) ; ni en termes de survie globale (9,9 contre 10,6 mois, *p* = 0,7). Cette étude montre qu'une analyse moléculaire est possible, qu'elle permet d'orienter le traitement vers une hypothèse de tumeur primitive, mais que malheureusement, cette stratégie n'est pas associée à un bénéfice clinique. Actuellement reste la question d'identifier des cibles moléculaires « actionnables ». Cette question est posée actuellement en France par deux approches complémentaires : l'étude clinique internationale ACUPISCO conduite par le laboratoire Roche ; et la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire CUP donnant accès à un *screening* moléculaire pangénomique *via* le programme France Génomique 2025.

En **pneumologie oncologique**, des réponses importantes ont été apportées lors du symposium présidentiel II au congrès virtuel 2020 de l'ESMO, avec les résultats de l'essai très attendus de phase III LungART. Entre juillet 2007 et août 2018, l'étude avait randomisé 501 patients ayant eu une résection complète d'un CBNPC de stade IIIA N2 suivi d'une radiothérapie postopératoire médiastinale (PORT) (54 Gy en 27–30 fractions) ou pas. La PORT n'améliore pas la survie sans maladie (SSM) (objectif principal) du **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) (Résumé LBA3_PR) [36].

On disait depuis la fin des années 1990 que la radiothérapie postopératoire médiastinale était délétère chez les patients atteints de CBNPC pN0 et pN1. Son utilité chez les pN2 est incertaine. LungART est le seul essai randomisé de phase III suffisamment puissant à avoir été mené à bien chez ces patients. L'essai a sélectionné une population de patients pN2 en résection complète. Quatre-vingt-onze pour cent avaient été explorés par TEP FDG, et 95 % avaient reçu une chimiothérapie (néo)adjuvante. Les comptes rendus opératoires ont été revus de manière centralisée par un comité chirurgical. L'objectif principal était la SSM. Avec un suivi médian de 4,8 ans, le *hazard ratio* du risque de récidive était de 0,85 ($IC_{95\ \%}$ = 0,67–1,07 ; *p* = 0,16), avec des durées médianes de SSM de 30,5 mois pour le bras PORT et de 22,8 mois pour le bras contrôle. Les taux de SSM à trois ans étaient de 47,1 % et 43,8 % avec et sans PORT, respectivement. Il n'y avait pas non plus de preuve que la radiothérapie améliorait la survie globale, avec des taux à trois ans de 66,5 % avec PORT et 68,5 % sans PORT. Non seulement le PORT n'a pas apporté de bénéfice en termes de survie, mais il peut en fait être nocif pour les patients, avec une incidence de toxicité cardiopulmonaire tardive de grade 3–4 deux fois supérieure à celle des patients sans PORT (10,8 % contre 4,9 %). Cet essai démontre que la PORT n'est pas bénéfique pour les patients atteints d'un CBNPC de stade III

N2 complètement réséqué. Les recommandations doivent être claires afin de garantir que les patients ne soient pas exposés à la toxicité inutile de cette approche.

En **onco-hématologie**, beaucoup de nouveautés, de changements de pratiques. Essayons de les identifier. Mais, il sera difficile d'être exhaustif !

La prise en charge du **myélome multiple** (MM) en 2020 est bouleversée par l'immunothérapie au sens large avec l'essor des cellules T à récepteur antigénique chimérique (*CAR T-cells*), des anticorps monoclonaux anti-BCMA (antigène de maturation des cellules B) et anti-CD38.

Des essais cliniques, utilisant des cellules CAR-T anti-BCMA ou des anticorps monoclonaux anti-BCMA (conjugués ou bispécifiques) dans le MM, vont voir le jour en France en 2021.

Le daratumumab (anticorps anti-CD38) s'est placé comme pilier indispensable dans le traitement du MM au cours de ces trois dernières années. Depuis sa mise sur le marché en France en 2018, il continue de faire ses preuves, avec cette fois-ci une indication en première ligne dans le MM éligible à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il a obtenu l'AMM européenne en janvier 2020 en association avec VTD (velcade–thalidomide–dexaméthasone) dans le traitement d'induction des MM chez les sujets éligibles à une autogreffe de CSH [37].

La stratégie dite « *chemo-free* » dans la **leucémie lymphoïde chronique** (LLC) a désormais renversé celle de l'immuno-chimiothérapie conventionnelle. Ainsi, les thérapies ciblées, comme l'ibrutinib (inhibiteur de BTK) et le vénétoclax (inhibiteur de BCL2), ont prouvé leur efficacité avec des profils de tolérance acceptables dans de nombreuses études, et se placent dans les choix thérapeutiques actuels du traitement de première ligne et de rechute de la LLC [38,39].

C'est sur la même lancée que l'acalabrutinib (inhibiteur sélectif et covalent de BTK) remporte lui aussi le succès des thérapies ciblées dans la LLC et obtient une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab (anticorps anti-CD20) en première ligne chez les patients sans délétion 17p ni mutation du gène *TP53* et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose. L'acalabrutinib deviendra probablement un sérieux concurrent de l'ibrutinib, car il semble présenter un meilleur profil de tolérance pour une efficacité similaire [40].

Le traitement par R-CHOP (rituximab–cyclophosphamide–doxorubicine–vincristine–prednisone) reste un standard pour les **lymphomes B diffus à grandes cellules** (LBDGC). Une étude allemande, publiée en 2020, a permis de montrer que chez les patients jeunes (< 60 ans) présentant un LBDGC et un pronostic favorable, quatre cycles de R-CHOP ne sont pas inférieurs à six cycles en termes d'efficacité. Cette stratégie thérapeutique apporte en outre un bénéfice au patient, car elle réduit de manière significative le nombre d'effets toxiques [41].

Pour les lymphomes non hodgkiniens en rechute et/ou réfractaires (R/R), le polatuzumab–vedotin (anticorps anti-CD79b conjugué à la monométhylauristatine E) devient une option thérapeutique intéressante [42]. Il dispose d'une ATU en France, en association avec la bendamustine et le rituximab dans les LBDGC de l'adulte en R/R et non éligibles à une greffe de CSH.

Après le succès du tisagenlecleucel et de l'axicabtagène ciloleucel qui sont les deux préparations de *CAR-T cells* dirigées contre le CD19 et utilisées dans les LBDGC en R/R, une autre préparation de *CAR-T cells* anti-CD19 a vu le jour en France en 2020 : le KTE-X19. Il dispose actuellement d'une ATU pour les lymphomes à cellules du manteau en R/R et semble induire des réponses durables chez la majorité des patients traités, y compris chez ceux présentant une forme agressive [43].

Les patients, atteints de **leucémies aiguës myéloïdes** (LAM) inéligibles à une chimiothérapie intensive ou en rechute après une première ligne de traitement, ont un pronostic sombre. Depuis 2018, de nouvelles molécules de thérapie ciblée ont fait leur preuve sur le marché américain et ne demandent qu'à trouver leur place en France dans l'arbre décisionnel thérapeutique.

L'ivosidénib (inhibiteur d'IDH1) et l'énasidénib (inhibiteur d'IDH2) sont disponibles en ATU en monothérapie dans la LAM en R/R avec mutation d'IDH 1 ou 2 [44,45].

L'association vénétoclax (inhibiteur de BCL2) et azacitidine a permis d'augmenter significativement la survie des patients en comparaison à un traitement par azacitidine seule, avec un profil de toxicité acceptable, dans les LAM nouvellement diagnostiquées et inéligibles à un traitement d'induction intensif [46]. Cette association thérapeutique est prometteuse et fait l'objet actuellement en France d'un essai l'utilisant en maintenance dans les LAM en rémission après un traitement de chimiothérapie conventionnelle.

Bien qu'efficace, le traitement par chimiothérapie d'induction dans le **lymphome de Hodgkin** (MH) laisse des séquelles non négligeables à long terme. L'immunothérapie, en plein essor dans la MH, est un réel espoir, car si elle arrive à se placer en traitement de première ligne, elle permettrait de réduire ces effets secondaires et d'améliorer la qualité de vie des patients. Le brentuximab–vedotin (anticorps anti-CD30 conjugué à la monométhylauristatine E) dispose à ce jour en France d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour être utilisé en seconde ligne, avant autogreffe de CSH, en association avec la chimiothérapie standard chez les enfants et les adultes. Des essais sont en cours pour le placer en première ligne thérapeutique en association avec la chimiothérapie dans des MH à stade avancé [47] ou en deuxième ligne en association aux inhibiteurs de *checkpoints* [48].

Quittons le monde des adultes pour celui de la **pédiatrie oncologique**.

La place de l'oncogénétique demeure majeure avec un focus sur le **néphroblastome**. Les connaissances dans les prédispositions

aux tumeurs de Wilms ont en effet beaucoup progressé, en même temps qu'est mis en évidence un bouquet de syndromes de prédispositions spécifiques, et que s'établit une modélisation très originale de clonalité pathologique rénale prétumorale permettant d'expliquer les formes bilatérales non syndromiques [49]. Mais, les tumeurs rénales ne sont qu'un exemple de l'apport de la génétique à la cancérologie. Les consultations pédiatriques d'oncogénétique, qui progressivement se développent sur l'ensemble du territoire, apportent à la cancérologie un éclairage nouveau permettant de progresser dans le dépistage pré-symptomatique et le développement de thérapeutiques personnalisées, modifiant ainsi tout un aspect de la prise en charge de la maladie et, dans le même temps, de la relation médecin–malade.

L'immunothérapie reste toujours au cœur de très nombreuses études. Les cibles doivent être encore plus explorées, et les deux plates-formes de France Génomique s'organisent à cet effet. Bien qu'il n'existe pas encore de démonstration spectaculaire de l'efficacité de ces thérapeutiques en oncologie pédiatrique, des promesses se font jour pour certaines pathologies. C'est le cas par exemple des **lymphomes de Hodgkin et anaplasiques** de l'enfant et de l'adolescent avec les anti-PD1, en attendant le succès des *CAR-T cells* pour les lymphomes B [50].

Les **histiocytoses** pour lesquelles les thérapies ciblées (anti-BRAF et anti-MEK) constituent une aide dans le traitement des formes très sévères. L'extension des indications de ces molécules vers la prévention des séquelles (neurologiques en particulier) fera l'objet de l'étude HISTIO TARGET, qui va se déployer fin 2020, dans la mesure où la crise COVID-19 le permettra [51].

Les thérapeutiques intensives occupent une place de choix dans ces progrès. Les modalités de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie ont particulièrement été réévaluées en fin d'année 2019 et au début de l'année 2020. Une étude de phase 3 menée par le COG (étude AALL1331), comparant l'efficacité de la chimiothérapie au blinatumomab dans le traitement de post-induction (pré-allogreffe) des **rechutes de LAL de risque intermédiaire ou à haut risque**, a montré pour la première fois la supériorité de l'immunothérapie en termes de survie et d'effets secondaires. Par ailleurs, l'étude européenne randomisée « FORUM » comparant le conditionnement de référence comprenant une irradiation corporelle totale (ICT) de 12 Gy, avec un conditionnement associant deux alkylants à la fludarabine, a montré une supériorité nette en termes de survie dans tous les sous-groupes du conditionnement avec ICT. Cette étude permet désormais d'apporter la preuve du bénéfice de la radiothérapie malgré le nombre de séquelles bien supérieur de ce conditionnement chez l'enfant [52].

Finissons par les **soins de support et les soins palliatifs**. Dans un numéro spécial du 20 mars 2020 du *Journal of Clinical Oncology*, un ensemble de quinze articles publiés par les ténors internationaux sont rassemblés pour définir les standards de prise en charge en médecine oncologique palliative. Les thématiques suivantes sont abordées :

- les modèles de soins palliatifs précoces intégrés ;
- l'importance de la communication patient–médecin en phase palliative ;
- l'intégration par les patients de leur pronostic ;
- les interventions de soutien psychologique et la prise en charge des symptômes en phase avancée ;
- la compréhension et le soutien aux modalités d'adaptation ;
- l'accompagnement des proches ;
- les soins palliatifs en fin de vie ;
- les spécificités de la prise en charge palliative en pédiatrie et en hémato-oncologie ;
- les contraintes des soins palliatifs en zone rurale ;
- les disparités des soins palliatifs selon le niveau socio-économique ;
- l'impact médicoéconomique de la prise en charge palliative ;
- les standards et recommandations ainsi que les indicateurs de qualité de l'intégration des soins palliatifs.

Nous résumerons ici le premier article décrivant les quatre principaux cadres d'interventions en soins palliatifs ; les consultations auprès des patients hospitalisés, les hospitalisations en unité de soins palliatifs ; les consultations externes ; les soins palliatifs à domicile [53]. Seules les consultations médicales hospitalières externes permettent l'intégration précoce des soins palliatifs, dont l'impact bénéfique sur la qualité de vie, le syndrome dépressif, la compréhension du pronostic, le fardeau des proches et la survie globale ont été démontrés dans douze études prospectives randomisées. De plus, d'autres études rétrospectives ont pu montrer également que cette intégration précoce des équipes de soins palliatifs permet une réduction de l'agressivité des soins en fin de vie [54].

Les auteurs soulignent toutefois la grande hétérogénéité dans la composition et la formation des équipes de soins palliatifs : environ la moitié sont composés de médecins et infirmiers en pratique avancée, 20 % sont composés uniquement de médecins, 10 % d'infirmiers en pratique avancée uniquement et 20 % par d'autres types d'intervenants. Une expérience menée au MD Anderson en 2007 a montré que le changement de nom, délaissant le terme d'« équipe de soins palliatifs » en faveur de celui d'« équipe de soins de support » avait permis d'augmenter le recrutement de patients par les oncologues de 50 % en six mois. Actuellement, dans ce centre de réputation de leader mondial, la file active est de 1700 patients avec 7000 visites annuelles réalisées par quatre médecins et douze infirmières. Le délai médian entre le début de prise en charge et le décès du patient est de dix mois.

Un effort de standardisation du contenu des interventions a également été réalisé. Les premières consultations sont consacrées à l'établissement d'une relation de confiance et à la prise en charge des symptômes. Les consultations suivantes ont pour

objectif d'évaluer et de favoriser la compréhension de la maladie et de son pronostic, les modalités d'adaptation et la participation active aux décisions de prise en charge. Enfin, les dernières visites sont centrées sur les décisions de limitations des traitements oncologiques et les directives anticipées.

Les critères de recours aux équipes de soins palliatifs restent également hétérogènes. Alors que beaucoup d'études cliniques ont montré l'intérêt d'une intervention dès le diagnostic de cancer avancé, l'insuffisance des ressources ne permet pas une généralisation de cette pratique en routine. Les experts recommandent une orientation qui ne soit pas basée sur le pronostic, mais sur les besoins, comme par exemple, les symptômes neurologiques à type de méningite carcinomateuse et de compression médullaire (syndrome de la queue-de-cheval). Ces critères de recours, qui nécessitent une identification par les équipes d'oncologie avant d'appliquer la procédure d'adressage, doivent être couplés à un *screening* systématique pour une plus grande efficacité.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim B, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S551–89.

[2] Poveda A, Floquet A, Lederman JA, Asher R, Penson RT, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: a phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):6002 [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6002].

[3] Moehler M, Shitara K, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study. Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S1142–215.

[4] Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, et al. Randomised phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):6000 [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000].

[5] Powles P, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, et al. Maintenance avelumab + best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. J Clin Oncol 2020;38(18_suppl). http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.

[6] Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis AD, De Santis M, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2020;395(10236):1547–57. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0.

[7] Powles TB, van der Heijden MS, Castellano Gauna D, Loriot Y, Galsky MD, Petrylak DP, et al. A phase III, randomised, open-label study of first-line durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) vs. standard of care chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE). Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S550. http://dx.doi.org/10.1016/annonc/annonc274.

[8] Alva A, Cs□szi T, Ozguroglu M, Matsubara N, Geczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab (P) combined with chemotherapy (C) vs C alone as first-line (1L) therapy for advanced urothelial carcinoma (UC): KEYNOTE-361. Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S1142–215. http://dx.doi.org/10.1016/annonc/annonc325.

[9] Gassian N, Frontczak A, Mouillet G, et al. Activity and tolerability of maintenance avelumab immunotherapy after first line polychemotherapy including platinum in patients with locally advanced or metastatic squamous cell penile carcinoma: PULSE. Bull Cancer 2020;107(5S):eS16–21. http://dx.doi.org/10.1016/S0007-4551(20)30282-4.

[10] Magné N, Sabatier R, Wislez M, et al. 2019 international oncology news: a compendium. Bull Cancer 2020;107(2):148–56. http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.01.010.

[11] Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, et al. Nivolumab + cabozantinib vs. sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: first results from the randomised phase III CheckMate 9ER trial. Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S1142–215. http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2257.

[12] Vano Y, Elaidi RT, Bennamoun M, Chevreau CM, Borchiellini D, Pannier D, et al. Results from the phase II biomarker driven trial with nivolumab (N) and ipilimumab or VEGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in naïve metastatic kidney cancer (m-ccRCC) patients (pts): the BIONIKK trial. Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S1142–215. http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2254.

[13] Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022485.

[14] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza.

[15] de Bono JS, Bracarda S, Sternberg CN, Chi KN, Olmos D, et al. IPATential150: phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs. placebo (pbo) plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Ann Oncol 2020;31(suppl_4):S1142–215. http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2250.

[16] Seliger C, Genbrugge E, Gorlia T, Chinot O, Stupp R, Nabors B, et al. Use of metformin and outcome of patients with newly diagnosed glioblastoma: pooled analysis. Int J Cancer 2020;146(3):803–9. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32337.

[17] Balana C, Vaz MA, Sepúlveda JM, Mesia C, Del Barco S, Pineda E, et al. A phase II randomised, multicentre, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond six cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). Neuro Oncol 2020. http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noaa107.

[18] Gerstner ER, Emblem KE, Chang K, Vakulenko-Lagun B, Yen YF, Beers AL, et al. Bevacizumab reduces permeability and concurrent temozolomide delivery in a subset of patients with recurrent glioblastoma. Clin Cancer Res 2020;26(1):206–12. http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1739.

[19] Medikonda R, Dunn G, Rahman M, Fecci P, Lim M. A review of glioblastoma

immunotherapy. J Neurooncol 2020. http://dx.doi.org/10.1007/s11060-020-03448-1.

[20] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs. bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 Phase 3 randomised clinical trial. JAMA Oncol 2020;6(7):1003–10. http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024.

[21] Goswami S, Walle T, Cornish AE, Basu S, Anandhan S, Fernandez I, et al. Immune profiling of human tumours identifies CD73 as a combinatorial target in glioblastoma. Nat Med 2020;26(1):39–46. http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0694-x.

[22] Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 25;395 (10220):272] [published correction appears in Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):564]. Lancet 2019;394(10212):1915–28. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7.

[23] Guigay J, fayette J, Mesia R, Saada-Bouzei E, Lafond C, et al. TPExtreme randomised trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). J Clin Oncol 2020;38 (15_suppl):6507. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6507.

[24] Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C, et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double blind, multicentre, randomised, phase 2 study. Lancet Oncol 2020;21(9):1173–87. http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30327-2.

[25] Andre T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE-177 study. J Clin Oncol 2020;38:LBA4.

[26] Andre T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. Lancet Oncol 2020 [Sous presse].

[27] Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. J Clin Oncol 2020;38 [suppl; abstr 4007].

[28] Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen C, Putter H, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: the randomised RAPIDO trial. J Clin Oncol 2020;38 [suppl; abstr 4006].

[29] Siena S, Di Bartolomeo M, Singh Raghav KP, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. A phase II, multicentre, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. J Clin Oncol 2020;38 [suppl; abstr 4000].

[30] Shitara K, Bang YJ, Satoru Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: a randomised, phase II, multicentre, open-label study (DESTINY-Gastric01). J Clin Oncol 2020;38 [suppl; abstr 4513].

[31] Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, et al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(Suppl 5):v133–8. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv305.

[32] Benderra MA, Ilié M, Hofman P, Massard C. Prise en charge des carcinomes de primitif inconnu en 2016 [Standard of care of carcinomas on cancer of unknown primary site in 2016]. Bull Cancer 2016;103(7–8):697–705. http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.05.003.

[33] Tanizaki J, Yonemori K, Minami H, et al. NivoCUP: an open-label phase II study on the efficacy of nivolumab in cancer of unknown primary. J Clin Oncol 2020;38(15_Suppl):106. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.106.

[34] Culine S, Lortholary A, Voigt JJ, et al. Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: results of a randomised phase II study – trial for the French Study Group on carcinomas of unknown primary (GEFCAPI 01). J Clin Oncol 2003;21(18):3479–82. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.12.104.

[35] Fizazi K, Maillard A, Penel N, et al. Treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). Ann Oncol 2019;20(Suppl_5):v851–934. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz394.

[36] Le Pechoux C, et al. An international randomised trial, comparing postoperative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. Ann Oncol 2020;31(suppl_4): S1142–215. http://dx.doi.org/10.1016/annonc/annonc325.

[37] Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10192):29–38.

[38] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2015;373(25):2425–37.

[39] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016;374 (4):311–22.

[40] Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020;395(10232):1278–91.

[41] Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2019;394 (10216):2271–81.

[42] Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). Lancet Haematol 2019;6(5):e254–65.

[43] Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2020;382(14):1331–42.

[44] Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Pollyea DA, Stone RM, Altman JK, et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. Blood 2019;133(7):676–87.

[45] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. N Engl J Med 2018;378 (25):2386–98.

[46] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383 (7):617–29.

[47] Straus DJ, D□ugosz-Danecka M, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. Blood 2020;135(10):735–42.

[48] Diefenbach CS, Hong F, Ambinder RF, Cohen JB, Robertson MJ, David KA, et al. Ipilimumab, nivolumab, and brentuximab vedotin

combination therapies in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: phase 1 results of an open-label, multicentre, phase 1/2 trial. Lancet Haematol 2020;7(9): e660–70.

[49] Tim HH, Coorens, Taryn D, Trege, Reem Al-Saadi, Luiza Moore. et al. Embryonal precursors of Wilms tumour. Science 2019;366 (6470):1247–51.

[50] Safety and efficacy of pembrolizumab (mk-3475) in children and young adults with classical Hodgkin lymphoma. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03407144. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03407144.

[51] Cohen-Aubart F, Idbaih A, Galanaud D, Law-Ye B, Emile J-F, Charlotte F, et al. Central nervous system involvement in Erdheim–Chester disease. An observational cohort study. Neurology 2020;95(20):e2746–54.

[52] Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02101853. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02101853.

[53] Hui D, Bruera E. Models of palliative care delivery for patients with cancer. J Clin Oncol 2020;38(9):852–65. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.02123.

[54] Hui D, Hannon BL, Zimmermann C, Bruera E. Improving patient and caregiver outcomes in oncology: team-based, timely, and targeted palliative care. CA Cancer J Clin 2018;68(5):356–76. http://dx.doi.org/10.3322/caac.21490.