



HAL
open science

L'année 2021 dans tous ses états : une synthèse digérée

Jacques-Olivier Bay, Carole Bouleuc, Nelly Firmin, Virginie Gandemer,
Nicolas Magne, Daniel Orbach, Nicolas Penel, Manuel Rodrigues, Antoine
Thiery-Vuillemin, Marie Wislez, et al.

► To cite this version:

Jacques-Olivier Bay, Carole Bouleuc, Nelly Firmin, Virginie Gandemer, Nicolas Magne, et al.. L'année 2021 dans tous ses états : une synthèse digérée. *Bulletin du Cancer*, 2022, 109 (1), pp.8-19. 10.1016/j.bulcan.2021.12.003 . hal-03622801

HAL Id: hal-03622801

<https://hal.science/hal-03622801>

Submitted on 22 Jul 2024

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

L'année 2021 dans tous ses états : une synthèse digérée

A 2021 inventory in oncology news

Jacques-Olivier BAY^{1*}, Carole BOULEUC^{2,3}, Nelly FIRMIN⁴, Virginie GANDEMÉR⁵, Nicolas MAGNE^{6,7}, Daniel ORBACH⁸, Nicolas PENEL⁹, Manuel RODRIGUES¹⁰, Antoine THIERY-VUILLEMIN^{11,12,13}, Marie WISLEZ^{14,15,16}, Gilles L'ALLEMAIN¹⁷, Renaud SABATIER¹⁸, Jacques ROBERT¹⁹, pour le comité de rédaction du Bulletin du Cancer

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 - Sorbonne université, Paris, France

3 - Institut Curie, département de soins de support, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

4 - ICM Montpellier, 208 avenue des apothicaires, 34298 Montpellier

5 - CHU de Rennes, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 35000 Rennes, France

6 - Department of Radiation, Lucien Neuwirth Cancer Institute, Saint-Etienne, France

7 - Department of Research and Teaching, Lucien Neuwirth Cancer Centre, Saint-Etienne, France

8 - 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

9 - Université de Lille, Centre Oscar Lambret, Lille, France

10 - PSL Research University, institut Curie, département d'oncologie médicale, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France

11 - 16. CHRU Jean-Minjoz, department of medical oncology, 25030 Besançon cedex, France

12 - Université de Franche-Comté, UMR1098, SFR IBCT, 25020 Besançon cedex, France

13 - Inserm, UMR1098, 25020 Besançon cedex, France

14 - Université de Paris, faculté de médecine, 75000 Paris, France

15 - Centre de recherche des Cordeliers, Team « Inflammation, Complement and Cancer », Inserm, 75000 Paris, France

16 - AP-HP Centre, hôpital Cochin, service de pneumologie, unité d'oncologie thoracique, 75000 Paris, France

17 - Institut biologie Valrose, université Côte d'Azur, Inserm U1091, CNRS 7277, 06108 Nice, France

18 - Institut Paoli-Calmettes, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille-Predictive Oncology Laboratory, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Department of Medical Oncology, Aix-Marseille University, Inserm, Centre National de la Recherche Scientifique, Marseille, France

19 - 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.

Courriel : jobay@chu-clermontferrand.fr

Résumé

Cette année encore, le comité de rédaction vous présente un résumé des avancées majeures de l'année écoulée en matière d'amélioration des traitements et de la prise en charge des patients en oncologie. C'est ainsi que seront présentés certains résultats déterminants dans les cancers du sein, de l'endomètre et du col, du poumon, du cerveau, du système digestif, de la sphère urologique ; seront abordés également les hémopathies malignes, les tumeurs mésoenchymateuses malignes, l'oncologie pédiatrique, pour terminer par les soins de support indispensables à nos patients.

Mots-clés : nouveaux traitements ; actualités en cancérologie

Abstract

Once again this year, the Editorial Board presents here a summary of the most important advances in treatment and patient care in oncology over the past year. Some of the most important results in breast and gynecological cancers (endometrium and cervix), lung, brain, urologic and digestive cancers. Are also presented progresses in hematological malignancies, pediatric oncology, and of course supportive care essential for our patients.

Keywords : new treatments; oncology updates

L'année 2021 ressemble par certains égards à l'année 2020. Même si la crise sanitaire semble s'être un peu estompée grâce à la vaccination, elle reste bien présente. Pourtant, 2021 a été riche en nouveautés. Sur le plan thérapeutique, bien des avancées ont permis des améliorations dans le traitement des cancers. Cet article résume les plus marquantes, en insistant sur celles qui vont changer nos pratiques. Outre ces données cliniques, il nous faut souligner d'autres nouveautés qui ne seront pas abordées ultérieurement. Ainsi, l'année 2021 a vu apparaître la première promotion des Docteurs Juniors en oncologie. Il s'agit de nos internes en fin de formation, cette cinquième année étant considérée comme étant une passerelle vers leur pratique professionnelle future, phase de responsabilisation, tout en restant en formation.

Mais songeons également que 2021 est la première année du nouveau plan décennal. Les objectifs sont ambitieux. Il s'agit de réduire de 60 000 par an le nombre de cancers évitables, de réaliser un million de dépistages en plus dans les cinq ans qui viennent, de réduire de deux tiers à un tiers le nombre de patients souffrants de séquelles tardives et d'améliorer le taux de survie des patients atteints de cancers de mauvais pronostic. Quatre axes sont ainsi définis : l'axe 1 concerne l'amélioration de la prévention, l'axe 2 cherche à limiter les séquelles et à améliorer la qualité de vie, l'axe 3 vise à lutter contre les cancers de mauvais pronostic et l'axe 4 cherche à s'assurer que les progrès bénéficient à tous. Toute cette stratégie est maintenant clairement énoncée, avec une feuille de route établie pour la période 2021-2025, consultable sur le site suivant : <https://solidarites-sante.gouv.fr>. Espérons que cette stratégie décennale conduise à faire progresser efficacement la lutte contre le cancer mais également contre ses complications et contre son impact péjoratif sur la vie des patients.

Enfin, comment ne pas parler dans cette introduction de l'impact de l'épidémie de la Covid-19 sur nos pratiques ? En effet, les réseaux de soins organisés autour de la pathologie cancéreuse ont été fortement perturbés. Plusieurs faits marquants : sévérité plus importante de l'infection à la Covid-19 chez les patients traités pour un cancer, renoncement aux soins conduisant à une baisse du nombre de diagnostic, baisse de l'activité hospitalière (manque de personnel, lits d'hospitalisation non disponibles, entre autres), déprogrammations de thérapies curatives, substitutions de certains traitements par d'autres. Tout ceci a conduit à de vraies pertes de chance, et l'Institut National du Cancer (INCa) s'est largement saisi de cette question en constituant un comité de pilotage national « COVID-19 et cancer » dès le 5 mai 2021, en lien avec le ministère de la santé.

Nous terminerons cette introduction en vous recommandant la lecture d'un court mais instructif document édité par l'INCa. Vous le trouverez sur le site suivant : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-Edition-2021>.

1. Cancers du sein

Dans les cancers du sein, cette année 2021 a été riche en résultats avec, une fois n'est pas coutume, des avancées dont vont bénéficier principalement les patientes porteuses de cancers du sein triple négatifs ou surexprimant HER2.

En **phase adjuvante**, le congrès de l'ASCO 2021 a été marqué par la présentation des résultats de l'étude OLYMPIA évaluant l'intérêt de l'olaparib en traitement d'entretien après les traitements standards, pour les patientes présentant une mutation constitutionnelle de *BRCA1/2* et prises en charge pour un cancer localisé à haut risque [1]. Ce haut risque est défini, pour les cancers du sein triple négatifs, par la présence d'un résidu tumoral invasif après chimiothérapie néoadjuvante, ou par une taille supérieure à deux centimètres ou un envahissement ganglionnaire initial en cas de chirurgie d'emblée. Les cas exprimant les récepteurs hormonaux (environ 18 %)

pouvaient être inclus en cas d'atteinte ganglionnaire massive au diagnostic (N>3) ou en l'absence de réponse histologique complète. Un traitement de maintenance par olaparib pour une durée d'un an permet de diminuer le risque de récurrence invasive (iDFS) : après un suivi médian de 2,5 ans, la iDFS à trois ans était de 85,9 % dans le groupe olaparib contre 77,1 % dans le groupe placebo (HR = 0,58, IC95 [0,41-0,82] ; $p < 0,001$). Cette différence est principalement liée à une diminution du risque de récurrence à distance. Les données de survie globale sont encore immatures.

En **phase métastatique**, la combinaison du pembrolizumab avec la chimiothérapie est en passe de devenir un standard en première ligne pour les cancers du sein triple négatifs exprimant PDL1 (PDL1+) [2]. La phase III KEYNOTE-355 a mis en évidence non seulement une amélioration de la survie sans progression (médianes de 9,7 contre 5,6 mois, HR = 0,65, IC95 [0,49-0,86], $p = 0,0012$) dans le groupe ayant un score positif combiné (CPS) ≥ 10 , mais les résultats de survie globale (co-objectif principal) présentés à l'ESMO 2021 sont aussi positifs dans ce groupe : médiane de 23 contre 16,1 mois (HR = 0,73, IC95 [0,55-0,95], $p = 0,009$). Le bénéfice est retrouvé dans tous les sous-groupes, excepté peut-être pour les patientes présentant une récurrence métastatique dans l'année suivant la fin de leur traitement adjuvant [3].

Enfin, comment ne pas aborder la bombe positive offerte par les résultats de l'étude DESTINY-Breast03. Cet essai de phase III comparait le T-DM1 au T-DXd (trastuzumab déruxécane) en deuxième ligne de traitement (après taxanes et trastuzumab) pour les cancers du sein métastatiques avec amplification de *ERBB2* [4]. Avec un suivi médian de quinze mois, la survie sans progression (critère principal) médiane est de 6,8 mois pour le T-DM1 et non atteinte pour le T-DXd (HR = 0,28 ; IC95 [0,22-0,37] ; $p = 7,8 \times 10^{-22}$). Tous les sous-groupes (expression des récepteurs hormonaux, traitement antérieur par pertuzumab, maladie viscérale, métastases cérébrales) bénéficient du bras expérimental avec des amplitudes similaires. En termes de toxicité, la crainte des pneumopathies interstitielles est atténuée par la rareté de cet événement (10,5 %) avec uniquement des grades 1 et 2. Le T-DXd s'impose donc clairement comme le nouveau standard dans cette situation.

2. Cancers gynécologiques

Deux nouveautés concernent les **carcinomes métastatiques de l'endomètre**. Les anti-PD1 arrivent dans la pratique quotidienne du traitement des tumeurs déficientes pour la réparation des mésappariements (dMMR) avec la mise à disposition du dostarlimab en France, à la suite des résultats de l'essai GARNET [33001143]. Dans cet essai évaluant cet anti-PD1 en monothérapie de seconde ligne ou plus, le taux de réponses était de 42 %, des réponses de longue durée dont la médiane n'était pas atteinte avec un suivi médian de onze mois. La principale nouveauté fut la présentation des résultats de l'essai de phase III KEYNOTE-775 évaluant une combinaison pembrolizumab/lenvatinib contre chimiothérapie en seconde ligne métastatique [5]. Dans la population dMMR les résultats sont, comme on pouvait s'y attendre, très bons. Les résultats dans la population « proficiente » pour la réparation des mésappariements (pMMR) le sont tout autant, ce qui est plus étonnant car les monothérapies par pembrolizumab ou par lenvatinib seuls sont peu actives chez ces patientes. Dans cette population pMMR de 697 patientes, le taux de réponse était de 30 % contre 15 % ($p < 0,0001$), la survie sans progression (SSP) médiane de 6,6 mois contre 3,8 mois ($p < 0,0001$) et surtout la survie globale (SG) médiane de 17,4 mois contre 12,0 mois ($p = 0,0001$).

L'immunothérapie est également arrivée dans les **cancers du col de l'utérus**. En deuxième ligne, le pembrolizumab était déjà autorisé par la FDA dans les cas PDL1+. Les résultats de l'étude EMPOWER-Cervical 1 évaluant le cemiplimab montraient un bénéfice aussi bien en termes de taux de réponses, de SSP que de SG [6]. De même, le balstilimab avait montré des signes d'efficacité intéressants dans un autre essai clinique faisant que des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ont été formulées pour ces deux médicaments [7]. Pourtant, elles seront vite dépassées par l'arrivée du pembrolizumab en première ligne. Dans la phase 3 KEYNOTE-826, les 617 patientes en première ligne métastatique étaient randomisées entre carboplatine/paclitaxel (\pm bévacicumab) contre la même combinaison associée au pembrolizumab [34534429]. Un bénéfice clinique fut observé, quel qu'était le statut PD-L1, avec une médiane de SSP de 10,4 contre 8,2 mois ($p < 0,001$) et une médiane de SG de 24,4 contre 16,5 mois ($p < 0,001$). La combinaison chimiothérapie/pembrolizumab \pm bévacicumab est donc amenée à devenir un standard dans cette maladie en première ligne. Reste à déterminer comment traiter les patientes qui rechuteront et comment évoluera la stratégie thérapeutique si les anti-*checkpoints* immuns arrivent au stade localisé.

3. Cancers bronchopulmonaires

Plusieurs avancées concernent le traitement des **cancers pulmonaires non à petites cellules** (CPNPC).

Pour les **cancers localisés**, les résultats de deux essais de phase III ont précisé la place de l'immunothérapie en condition adjuvante et néo-adjuvante. Ainsi, l'étude IMPOWER-010, présentée au congrès de l'ASCO 2021, comparait l'efficacité de l'atézolizumab aux soins de support seuls après chimiothérapie à base de sel de platine en situation adjuvante de CPNPC opérés (stade IB-IIIa) [8]. L'inclusion des 1 005 patients a été réalisée après la chimiothérapie adjuvante. L'analyse statistique du critère de jugement principal, la survie sans récurrence (SSR), était hiérarchisée. Chez les patients stade II-IIIa avec PDL1 $\geq 1\%$ et chez les patients stade II-IIIa quelle que soit l'expression de PDL1, l'étude était positive sur la SSR, avec un bénéfice de l'atézolizumab par rapport aux soins de support (respectivement : HR 0,66 [IC 95 %, 0,50-0,88] et HR 0,79 [IC 95 % 0,64, 0,96]). Le gain en SSR était probablement tiré par les patients exprimant fortement PD-L1 ($> 50\%$). Il n'y avait pas de différence significative de SSR chez les patients n'exprimant pas PDL1 (HR = 0,97, IC 95 % [0,72-1,31] ainsi que pour ceux exprimant PDL1 à un niveau compris entre 1 et 49 % (HR = 0,87 ; IC 95 % [0,60–1,26]). Dans la population en intention de traiter (stade IB-IIIa), la différence de SSR n'était pas significative (HR 0,81, IC 95 % [0,67-0,99 ; $p = 0,04$]). Du fait de l'analyse statistique hiérarchisée, les données de survie globale ne seront pas exploitables, même lorsqu'elles seront matures.

L'essai CHECKMATE-816, présenté au congrès de l'AACR 2021, évaluait l'efficacité du nivolumab combiné à une chimiothérapie à base de sels de platine ($n = 179$ patients) contre une chimiothérapie seule ($n = 179$ patients) en néoadjuvant pour des patients atteints de CPNPC opérables (stade IB-IIIa) [9]. La combinaison de chimio-immunothérapie permettait d'obtenir un taux de réponse pathologique complète (RPC, critère de jugement principal) supérieur à la chimiothérapie seule (24 % contre 2,2 %, OR = 13,94, IC95 [3,49-55,75]). Cette amélioration de la RPC avec la combinaison était aussi observée dans les différents sous-groupes, notamment pour le stade de la maladie (IB/II [26,2 % vs 4,8 %]; \geq IIIa [23,0 % contre 0,9 %]), l'expression de PDL1 ($< 1\%$ [16,7 % contre 2,6 %] ; $\geq 1\%$ [32,6% contre 2,2 %]) et la charge mutationnelle (faible [22,4 % contre 1,9 %]; élevée [30,8 % contre 2,7 %]). La combinaison permettait aussi d'obtenir un taux élevé de réponses pathologiques, supérieur à celui obtenu par chimiothérapie seule (36,9 % contre 8,9 %, OR = 5,70, IC 95 % [3,16-10,26]). Il n'était pas observé de différence significative de toxicité ou de retard à la prise en charge chirurgicale entre les deux groupes.

Pour les cancers **au stade métastatique**, les résultats prometteurs de l'essai de phase 2 DESTINY-Lung01 ont été publiés en septembre 2021 et présentés au congrès de l'ESMO [10]. Cette étude incluant 91 patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire métastatique présentant une mutation du gène *ERBB2* évaluait l'efficacité d'un anticorps conjugué, le trastuzumab déruxtécane, après échec des traitements standards (chimiothérapie et/ou immunothérapie). Le taux de réponse objective était de 55 % (IC 95 [44-65]), la durée de réponse médiane de 9,3 mois (IC95 [5,7-14,7]), la SSP de 8,2 mois (IC95 [6,0-11,9]), et la SG de 17,8 mois (IC95 [13,8-22,1]). Les événements indésirables (EI) liés au traitement ont conduit à un arrêt du traitement chez 25 % des patients, principalement en rapport avec des pneumopathies (18 % des patients). Les autres EI de grade III ou plus (46 % des patients) semblaient gérables et correspondaient principalement à des neutropénies (19 %), des anémies (10 %), des nausées (9 %) et de l'asthénie (7 %).

4. Cancers digestifs

L'année 2021 a été marquée par les succès de l'immunothérapie pour les **cancers œsogastriques**. L'étude de phase III CheckMate-577 a montré une amélioration significative de la survie sans récurrence (HR = 0,69 ; $p < 0,001$) avec un an de traitement adjuvant par nivolumab chez les patients présentant un reliquat tumoral sur la pièce opératoire post-radiochimiothérapie néo-adjuvante pour un cancer de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique, qu'il s'agisse de carcinomes épidermoïdes ou d'adénocarcinomes (représentant respectivement 29 et 71 % de la population) [11]. Le choix entre radiochimiothérapie néo-adjuvante et chimiothérapie péri-opératoire pour les adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œsogastrique pourrait ainsi être influencé par les résultats positifs de cette étude, sachant que les études de phase III évaluant les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire en association à une chimiothérapie péri-opératoire pour les adénocarcinomes œsogastriques localisés sont toujours en cours.

Pour les patients avec un **cancer œsogastrique métastatique**, l'étude de phase III CheckMate-649 a également montré une amélioration significative de la SSP et de la SG avec le nivolumab associé à une

chimiothérapie de première ligne par FOLFOX ou CAPOX, que ce soit dans la population avec un score combiné positif (CPS) PDL1 ≥ 5 (HR de la SSP = 0,68, $p < 0,001$ et HR de la SG = 0,71, $p < 0,0001$), un CPS PDL1 ≥ 1 (HR respectivement égaux à 0,74 et 0,77) ou dans la population globale (0,77 et 0,80) [12]. Néanmoins les HR de SG et de SSP n'étaient que de 0,94 (IC95 [0,70-1,23]) et 0,93 (IC95 [0,76-1,12]), suggérant que seule la population avec un score CPS PDL1 ≥ 5 tire un réel bénéfice de l'ajout du nivolumab. Quoi qu'il en soit, cette étude montre que l'immunothérapie a sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes œsogastriques avancés.

Par ailleurs, le développement de nouvelles molécules ciblant HER2 a été l'objet de beaucoup d'attention, notamment avec le trastuzumab déruxtécan. Les données d'efficacité de ce médicament avaient été rapportées en 2020 pour le **cancer gastrique** surexprimant HER2. En 2021 ont été rapportées celles concernant le **cancer colorectal**, avec l'étude DESTINY-CRC01 [13]. Pour rappel, approximativement 3-5 % des cancers colorectaux surexpriment HER2, notamment les cancers du côlon gauche et du rectum. Comme précédemment rapporté, la principale toxicité de ce médicament est pulmonaire, avec cinq pneumopathies interstitielles (6 %) dans l'étude, dont deux fatales. Cette étude de phase II est très encourageante, avec un taux de réponse objective de 45,3 % et une médiane de SSP de 6,9 mois. Ces résultats favorables ont été observés, que le patient ait reçu ou non un traitement ciblant HER2 auparavant. Le développement du trastuzumab déruxtécan, et plus généralement des agents ciblant HER2, est donc particulièrement prometteur pour les patients avec un cancer colorectal métastatique. Il paraît donc de plus en plus essentiel de *screener* nos patients pour identifier cette population relativement rare.

5. Cancers urologiques

L'année 2021 a été riche en nouvelles données optimisant la prise en charge des cancers urologiques.

5.1. Cancers de la vessie et des voies urinaires

Une fois n'est pas coutume, des résultats d'une étude de phase III randomisée positive ont été publiés pour des stades localisés. Notamment dans le **cancer infiltrant de la vessie** : l'étude comportant le nivolumab en adjuvant a permis d'avoir une amélioration de la survie sans rechute, passant de 10,8 mois à 20,8 mois (HR = 0,70, IC98,22 [0,55-0,90], $p < 0,001$) [14]. Cette donnée est à mettre en perspective avec l'étude négative de l'atézolizumab en situation adjuvante qui avait été présentée en 2020 (IMvigor010 ASCO AM 2020) ; peut-être existe-t-il un lien avec le fait qu'un des anticorps soit un anti-PD1 et l'autre un anti-PDL1 ? Ces résultats se sont enrichis par la publication de données montrant que l'utilisation de atézolizumab en adjuvant chez des patients ayant un taux détectable d'ADN tumoral circulant permettait de diminuer le risque de rechute [15]. Une phase III est en cours explorant cette stratégie. La question qui se posera prochainement est la suivante : peut-on prescrire le nivolumab en adjuvant pour tous les patients sans biomarqueur ? Nous attendons les décisions des autorités de santé européennes. Aux États-Unis, la FDA a déjà autorisé son enregistrement sans sélection sur biomarqueur. Au cours de l'ESMO 2021, les données de l'étude française de phase III randomisée VESPER (MVAC dose-dense contre gemcitabine + cisplatine en péri-opératoire) a retrouvé des résultats qui sont négatifs sur la survie sans rechute du point de vue de la population générale de l'étude qui comportait 493 patients (HR = 0,77, IC95 [0,57-1,02] ; $p = 0,077$) [16]. Toutefois la majorité de la population incluse dans cette étude comportait des patients ayant reçu la chimiothérapie en situation néoadjuvante. Dans ce sous-groupe, sur une analyse secondaire, les patients ayant été randomisés dans le bras 6 MVAC dose-dense avaient une survie sans rechute qui semblait améliorée (HR = 0,70 IC95 [0,51-0,96], $p = 0,025$). Les analyses de survie globale ont retrouvé le même type de tendance. Il est à noter qu'actuellement toutes les études d'enregistrement péri-opératoire en cours utilisent la combinaison gemcitabine + cisplatine dans le bras comparateur.

La prise en charge des patients ayant un **cancer urothélial métastatique** de première ligne a vu arriver l'utilisation en pratique de routine de l'avélumab en entretien après polychimiothérapie à base de sels de platine de première ligne chez les patients ne progressant pas (étude AVELIN Bladder 100 publiée en 2020 [18]). Depuis l'été 2021, l'enfortumab-védotin qui est un *Antibody-drug Conjugate* (ADC) ciblant la nectin-4 avec un poison du fuseau, est disponible dans le cadre d'une ATU. Cela provient des résultats de l'étude de phase III randomisée ayant montré un bénéfice en survie sans progression et en survie globale chez les patients de deuxième ligne et au-delà ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine et une immunothérapie. Cet ADC était plus efficace que le comparateur qui était une chimiothérapie à base de taxanes ou de vinflunine [19].

5.2. Cancers du rein

Dans le **cancer du rein localisé**, le pembrolizumab en adjuvant dans les tumeurs à haut risque de rechute a permis une amélioration de la survie sans rechute à 24 mois, passant de 68,1 % à 77,3 % (HR = 0,68; IC 95 [0,53-0,87], $p = 0,002$) [17]. Contrairement à l'étude S-TRAC avec le sunitinib en adjuvant qui avait amélioré la survie sans rechute mais sans aucun signal sur la survie globale, cette étude KEYNOTE-564 retrouve une tendance vers l'amélioration de la survie globale ; toutefois il faut rester prudent sur l'analyse de ces courbes car il y a très peu d'événements et le suivi médian d'environ deux ans reste court. Aux États-Unis la FDA a déjà autorisé son enregistrement.

Quant au **cancer du rein métastatique**, la confirmation de l'intérêt des doublets de traitement en première ligne métastatique a été faite avec la présentation des résultats de l'étude CLEAR de phase III randomisée montrant un bénéfice en SG et en SSP grâce au doublet lenvatinib + pembrolizumab testé contre le sunitinib, avec une médiane de survie sans progression (jamais vue en première ligne) de l'ordre de 24 mois [23]. Cette combinaison, tout comme celle associant cabozantinib et nivolumab, a obtenu son AMM européenne et est en attente de remboursement pour la France.

5.3. Cancers de la prostate

Les anti-androgènes de deuxième génération confirment leur place dans le **cancer de la prostate non métastatique** résistant à la castration avec la disponibilité de trois molécules : enzalutamide, apalutamide et darolutamide. Dans le cadre du **cancer de la prostate métastatique** hormonosensible, sont disponibles et remboursés en France l'apalutamide, l'abiratérone + prednisone. Avec les données positives en survie globale de l'étude ARCHES présentée à ESMO 2021 [20], l'enzalutamide vient d'obtenir son AMM Européenne et est en attente de remboursement. Les nouveautés 2021 proviennent de la publication de l'étude PEACE-1 confirmant la supériorité d'un triplet par déprivation androgénique + docétaxel + abiratérone contre un doublet par déprivation androgénique plus docétaxel en situation métastatique hormonosensible *de novo*, avec un bénéfice en survie globale et en survie sans progression, bénéficiant principalement aux patients de haut volume selon CHAARTED [21]. À la phase plus avancée (métastatique résistant à la castration) une nouvelle stratégie à base de radiothérapie interne vectorisée utilisant le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est depuis peu disponible en ATU grâce aux données positives (SSP et SG) de l'étude de phase randomisée VISION [22]. De même l'olaparib a obtenu une AMM européenne dans le cadre du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, prétraité par un anti-androgène de deuxième génération et présentant une altération de *BRCA1* ou *BRCA2*. Nous sommes en attente d'un remboursement en France.

6. Cancers intracérébraux

Dans le cadre des **tumeurs cérébrales primitives**, après de nombreuses années de prescription du « protocole Stupp », aucune amélioration significative sur le plan thérapeutique n'a réellement eu lieu dans la prise en charge du **glioblastome multiforme** (GBM). Plus que des stratégies thérapeutiques, il existe des explorations nouvelles ou des optimisations de l'acquis thérapeutique actuel, surtout grâce à des progrès technologiques plus que pharmacologiques.

C'est dans ce contexte que Rominiyi et al. [24] décrivent l'utilisation des champs électriques alternatifs de faible intensité (1-3 V/cm) et de fréquence intermédiaire (100-300 kHz) en retraçant, dans leur revue de la littérature, l'historique de cette technique peu connue et en définitive peu développée. Cette approche, développée depuis 2004, a connu un développement conventionnel, débutant de la phase préclinique *in vitro* et *in vivo*, pour passer par une étude pilote de faisabilité EF-07 et divers essais de phases III (EF-11 et EF-14) en situation de GBM en récurrence et nouvellement diagnostiqués. L'intérêt majeur de cette revue est de mettre en exergue la relative efficacité avec des explications biologiques cohérentes et séduisantes. Une nouvelle fois, il n'y aura pas de solution miracle mais bel et bien une approche qui devra être bien plus personnalisée qu'elle ne l'est actuellement, et basée sur les connaissances biologiques du GBM.

Un essai de phase I original utilisant un vecteur de type cellules souches issues du système nerveux central porteur d'un adénovirus oncolytique a été conduit de 2017 à 2019, incluant douze patients porteurs d'un **gliome** de haut grade III ou IV avec des résultats prometteurs sur la tolérance puisque la DLT n'a pas été atteinte. Une médiane de SG de 18,4 mois a été obtenue. Plus qu'une nouvelle molécule, il s'agit plutôt d'un nouveau concept dans l'approche thérapeutique, potentiellement à tester en combinaison avec la radiothérapie et d'autres associations médicamenteuses [25].

Puisque les nouvelles molécules et/ou techniques n'apportent pas de franches améliorations, devant l'échec, un groupe de chercheurs internationaux a décidé depuis de nombreuses années d'utiliser à nouveau d'anciens médicaments plus ou moins réservés au monde de l'oncologie. Dans leur dernier écrit, Halatsch et al. [26] rapportent précisément, dans un essai de phase Ib/IIa (CUSP9v3), le profil de tolérance et d'efficacité de neuf molécules n'appartenant pas à la classe des médicaments dits « cytotoxiques » associées au témozolomide dans les GBM récidivants, au pronostic particulièrement grave. Les premiers résultats obtenus peuvent laisser supposer quelques voies exploratoires intéressantes.

C'est au congrès européen de l'ESTRO (août 2021) à Madrid que Laprie et al. [27] ont pu nous livrer avant publication les premiers résultats de l'essai de phase III (SPECTRO-GLIO) français et multicentrique. Si les données de l'essai et ses résultats préliminaires avaient déjà été publiés [28, 29], Laprie et al. ont ainsi rapporté les données validant le concept basé sur l'analyse fine radiologique par spectro IRM. Le bras standard (bras A) recevait 60 Gy avec deux Gy par fraction, cinq fractions par semaine et 30 fractions sur cinq semaines consécutives en RCMI en combinaison avec du témozolomide, d'abord de façon concomitante puis pendant six mois en situation adjuvante (protocole Stupp), tandis que le bras expérimental recevait la même technique de radiothérapie et schéma de témozolomide mais avec un complément de dose en boost intégré pour porter la dose en situation précise à 72 Gy (bras B). Cet essai est malheureusement négatif sur la SSP médiane avec, respectivement pour les bras A et B, 8,6 contre 7,8 mois et sur la médiane de SG avec, respectivement 22,6 contre 22,2 mois. L'analyse de l'imagerie spectrale et de diffusion, ainsi que la meilleure corrélation avec la biologie et les connaissances qui vont avec pourront permettre peut-être de ré-explore la voie de l'escalade de dose radiothérapeutique.

7. Tumeurs mésoenchymateuses malignes

Dans les tumeurs mésoenchymateuses malignes, les avancées ont surtout été obtenues dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST, pour *gastro-intestinal stromal tumors*). Ainsi, deux nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinases constituent de nouvelles options thérapeutiques dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales: le riprétinib et l'avapritinib. Le riprétinib est un inhibiteur de tyrosine kinase à très large spectre. Les principales cibles sont PDGFR α (notamment pour les mutations des exons 12, 14 et 18), KIT (notamment pour les mutations des exons 9, 11, 13, 14, 17 et 18), mais aussi BRAF, VEGFR, et TIE2. Dans l'essai de phase 3, répritinib contre placebo, chez des patients atteints de GIST et préalablement exposés aux traitements disponibles (imatinib, sunitinib et régorafénib), le critère de jugement était la survie sans progression [30]. Les patients inclus dans le bras placebo pouvaient recevoir le riprétinib à progression. Dans cette étude, 154 patients ont été inclus entre février 2018 et novembre 2018. La médiane de SSP est de 6,3 mois contre 1,6 mois (HR = 0,15, IC95 [0,09-0,25], $p < 0,0001$). Le profil de tolérance est acceptable, avec des toxicités de grade 3 et 4 de nature suivante : hyperlipasémie (5 % des patients), hypertension artérielle (4 %), fatigue (2 %) et hypophosphatémie (2 %). Un essai de phase 3 en deuxième ligne (riprétinib contre sunitinib) est en cours. Le riprétinib se positionne donc comme traitement de quatrième ligne des GIST métastatiques (Tableau 1).

L'avapritinib est un inhibiteur de tyrosine kinase à spectre très étroit. Il cible essentiellement les mutations de KIT (notamment au niveau de l'exon 17) et de PDGFR α (notamment au niveau de l'exon 18, dont la mutation D842V). Cette mutation D842V est rare. Les rechutes métastatiques sont peu fréquentes avec cette mutation, mais elles sont résistantes à l'imatinib, le sunitinib et au régorafénib. Dans un essai de phase I (étude NAVIGATOR) [31], 56 patients atteints de GIST métastatiques avec mutation D842V ont été traités avec l'avapritinib. Le taux de réponses objectives est de 51/56 (91 %), la survie médiane sans progression est de 34 mois. Les toxicités observées (tous grades) sont les nausées (68 %), la diarrhée (66 %) et les troubles cognitifs (57 %). Dans 73 % des cas une réduction de dose est nécessaire. Cependant, pour des patients atteints de GIST non sélectionnés sur les mutations de KIT et de PDGFR α , dans un essai de phase III (VOYAGER), l'avapritinib n'apporte pas de bénéfice en termes de survie sans progression (HR = 1,25, IC95 [0,99-1,57], $p = 0,055$) [32]. L'avapritinib pourrait donc se positionner donc comme traitement des GIST métastatiques avec mutation D842V. Au total, quatre inhibiteurs de tyrosine kinase sont disponibles dans la prise en charge des GIST.

Tableau 1 : Synthèse des indications des traitements systémiques pour les GISTs

Molécule	Indication	Statut
----------	------------	--------

Imatinib	Traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes, KIT positives, non résecables et/ou métastatiques. Traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une GIST KIT positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités	Commercialisé
Sunitinib	Traitement des GIST non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par l'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.	Commercialisé
Régorafenib	Traitement des GIST non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.	Commercialisé
Riprétinib	Traitement des GIST inopérables ou métastatiques, chez les patients ayant déjà reçu au moins 3 lignes de traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib.	Accès précoce
Avapratinib	-	Autorisation temporaire d'utilisation suspendue depuis avril 2021

8. Hémopathies malignes

Que de succès en oncohématologie ! Outre les cellules génétiquement modifiées, de nouvelles molécules sont également disponibles. Et nous assistons à une nouvelle définition des traitements d'entretien.

8.1. Leucémies aiguës myéloïdes

La découverte de nouvelles molécules ciblées au cours des quatre dernières années a engendré de nombreux essais cliniques prometteurs dans la prise en charge des **leucémies aiguës myéloïdes** (LAM). Mais 2021 est la preuve que les molécules de chimiothérapie classique n'ont pas dit leur dernier mot. Leur utilisation, différente sur le plan pharmacologique, permet de les maintenir en première ligne thérapeutique et en traitement d'entretien.

Le CPX-351 (Vyxeos) est le produit d'une encapsulation liposomale de deux molécules de chimiothérapie, daunorubicine et cytarabine. Pour les patients âgés atteints d'une LAM secondaire ou *de novo* à haut risque de rechute, les résultats à cinq ans de l'étude évaluant le CPX-351 à la place du standard « 3+7 » daunorubicine-cytarabine montrent un bénéfice en termes de survie à long terme [33].

Le CC-486, azacitidine orale, devient le nouveau standard de maintenance dans la LAM en situation de première rémission complète (RC). Il a obtenu l'AMM européenne et est disponible en ATU en France actuellement dans cette indication. Il a montré un bénéfice en termes de survie, quel que soit le niveau de réponse moléculaire, chez les patients atteints de LAM en première rémission complète (RC) et non éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [34].

8.2. Leucémies aiguës lymphoblastiques

Un espoir de traitement « *chemo-free* » dans la prise en charge des **leucémies aiguës lymphoblastiques** (LAL) B Phi+ a vu le jour en 2021. La combinaison blinatumomab (Ac bispécifique antiCD19/CD3) et ponatinib (inhibiteur de tyrosine kinase de troisième génération) a montré des réponses durables avec taux élevé de réponse moléculaire chez des patients traités dès le diagnostic ou en situation de R/R [35].

8.3. Myélome multiple

L'ère de l'immunothérapie dans le **myélome multiple** (MM) est arrivée avec de belles avancées thérapeutiques cette année encore.

Pour les patients éligibles à une autogreffe de CSH, l'actualisation des résultats de l'étude CASSIOPEIA a montré que, chez les patients ayant reçu une induction/consolidation sans daratumumab (anticorps monoclonal (AcM) anti-CD38), son ajout lors du traitement d'entretien permet d'augmenter la survie sans progression (SSP) [36].

Pour les patients non éligibles à une autogreffe de CSH, les données de survie de l'essai MAIA ont des résultats excellents sur l'ajout du daratumumab au standard lénalidomide-dexaméthasone. Ce triplet devient alors le traitement standard de première intention [37].

Les essais KarMMa et CARTITUDE confirment l'efficacité de la thérapie par cellules CAR-T anti-BCMA dans les MM multi-réfractaires. Les résultats sont si impressionnants que ces traitements sont d'ores et déjà étudiés dans des stades plus précoces de la maladie [38, 39].

8.4. Leucémie lymphoïde chronique

L'utilisation de l'immunochimiothérapie dans la prise en charge thérapeutique de la **leucémie lymphoïde chronique** (LLC) en première ligne se voit de plus en plus restreinte. Elle laisse place à des associations thérapeutiques de durée fixe et comprenant des thérapies ciblées.

L'actualisation à quatre ans de l'étude CLL14 montre que l'association vénétoclax (inhibiteur de BCL2) - obinutuzumab (AcM anti-CD20), sur six cycles de traitement en première ligne thérapeutique, apporte une réponse, maintenue après l'arrêt du traitement, avec une dynamique de mutation clonale qui semble ralentie [40].

De même, l'actualisation à quatre ans de l'essai MURANO évaluant l'association vénétoclax – rituximab sur six cycles de traitement dans les LLC en rechute et/ou réfractaires (R/R), confirme l'efficacité à plus long terme par rapport à l'immunochimiothérapie classique bendamustine – rituximab [41].

Enfin, l'association vénétoclax – ibrutinib de durée fixe montre une supériorité sur la SSP en comparaison au traitement standard chlorambucil – obinutuzumab en première ligne pour les LLC du sujet âgé ou fragile (étude GLOW) [42].

8.5. Lymphomes non-hodgkiniens

En 2021, le traitement par cellules CAR-T gagne du terrain dans les indications de lymphomes non-hodgkiniens.

Les **lymphomes folliculaires** (LF) en situation R/R vont certainement pouvoir bénéficier du traitement par cellules CAR-T anti-CD19 grâce aux résultats des essais ELARA et ZUMA-5. En effet, le tisagenlecleucel et l'axicabtagene ciloleucel respectivement ont montré des résultats très satisfaisants en termes d'efficacité et de tolérance dans les LF en situation R/R [43].

Une troisième thérapie par cellules CAR-T, le KTE-X19 ou brexucabtagene autoleucel, a été approuvée dans le traitement des LAL B en situation R/R (étude ZUMA-3) et des **lymphomes du manteau** en R/R (étude ZUMA-2) [44,45]. Cette CAR-T anti-CD19 s'adresse en priorité aux pathologies « circulantes » car son processus de fabrication le distingue de ces deux prédécesseurs (tisagenlecleucel et axicabtagene ciloleucel) par le fait que les cellules malignes circulantes CD19+ sont retirées du produit de fabrication dans le but de ne pas activer et épuiser de manière prématurée les cellules CAR-T.

9. Cancers de l'enfant

Concernant la **pédiatrie**, l'année a été assez riche en ce qui concerne les sarcomes des parties molles. Parmi les études les plus importantes, la phase II comparant l'efficacité de l'association du témozolomide à une chimiothérapie comportant vincristine et irinotécan dans les **rhabdomyosarcomes (RMS) en rechute** des enfants et des jeunes adultes a montré une supériorité de la trithérapie conduisant à définir cette association comme un standard de deuxième ligne en cas d'échec des chimiothérapies à base d'agent alkylant [46]. Il reste toutefois à définir la place précise des autres traitements de rattrapage des RMS comportant des anthracyclines ou de l'étoposide (bras « 6 drugs » de l'ancien protocole MM-95) qui avaient aussi montré une bonne efficacité à l'époque.

Enfin, il est important d'insister sur la nécessité du traitement local de la rechute (chirurgie et/ou radiothérapie) dès que celui-ci est possible à n'importe quel moment du traitement de rattrapage.

Par ailleurs le groupe européen de l'EpSSG (*European pediatric Soft Tissue Sarcoma Group*) a présenté les données définitives obtenues sur 1 321 jeunes patients atteints de **sarcomes localisés des parties molles (hors RMS)**. Ces malades ont été traités selon une stratégie uniforme par le protocole NR-STS 05, adaptée aux facteurs de risque connus de ces maladies, à savoir : (i) l'extension et la taille de la tumeur au diagnostic (pour tous ces sarcomes) ; (ii) le site tumoral pour les synoviosarcomes ; (iii) le grade histologique pour les sarcomes de « type adulte » [47]. Les résultats confirment que cette stratification permet de préciser les différents groupes pronostiques et donc d'adapter les traitements à la gravité de la maladie. Cette stratégie reste actuellement le standard de la prise en charge des enfants atteints de ce type de sarcomes. Notons que les sarcomes non opérables au diagnostic restent difficiles à traiter et qu'une amélioration de leur pronostic passera probablement dans l'avenir par une meilleure connaissance biologique de ces tumeurs (protocole *Mykids* en cours de mise en place au niveau européen).

Un travail majeur a été réalisé ces dernières années par le groupe européen de pédiatres s'occupant des **tumeurs très rares de l'enfant**, appelé *EXPERT (European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumours)*. Ce groupe a publié huit articles de recommandations d'harmonisation de la prise en charge des jeunes patients atteints de tumeurs très rares dans le cadre d'un projet Européen appelé PARTNER : mélanomes pédiatriques, carcinomes des glandes salivaires, carcinomes indifférenciés du nasopharynx, tumeurs des cordons sexuels, pleuropneumoblastome, tumeurs corticosurrénales, tumeurs thymiques et pancréatoblastomes [48]. Cette monographie, disponible en accès libre, va permettre aux cliniciens peu confrontés à ces tumeurs rares, d'homogénéiser leur prise en charge et d'y trouver des conseils de traitement les plus consensuels possibles.

C'est encore au sein de l'organisation des oncopédiatres européens (*SIOPE, société européenne d'oncopédiatrie*) qu'un groupe d'experts a publié cette année des recommandations sur les stratégies de dépistage, traitement et suivi des quelque 10 % de cancers pédiatriques à prédisposition génétique [49].

Autour des **neuroblastomes**, deux études importantes sont maintenant disponibles.

- La première présente les résultats cliniques du protocole Européen HR-NBL 1.5 des neuroblastomes à haut risque (définis par une amplification de l'oncogène *NMYC* et/ou avec métastases au diagnostic si supérieur à un an) qui comparait deux bras de chimiothérapie d'induction (MSKCC contre Rapid COJEC) [50]. L'efficacité est comparable dans les deux bras mais avec moins de toxicité aiguë dans le bras *rapid COJEC* (cisplatine, vincristine, carboplatine, étoposide et cyclophosphamide) qui devient donc le nouveau standard de prise en charge de ces patients dans le groupe Européen SIOPE. Notons que la survie à trois ans des patients dans le bras recevant cette induction est de 60 % ± 3 % (avec donc chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie à haute dose et immunothérapie ensuite) montrant que, même si les survies s'améliorent au cours des différents protocoles devenant de plus en plus intensifs, il reste encore à trouver des traitements pour guérir environ 40 % de ces patients.
- La seconde publication essaie de répondre en partie à cela : il s'agit d'une étude biologique du même groupe SIOPE qui a analysé la fréquence et la valeur pronostique des altérations moléculaires du gène *ALK* dans les neuroblastomes pédiatriques [51]. Sur 1 092 échantillons tumoraux de neuroblastomes, une amplification de l'oncogène *ALK* était retrouvée au diagnostic dans 4,5 % des cas et une mutation clonale de *ALK* dans 10 % des cas. Ces anomalies étaient clairement associées de manière indépendante à un pronostic défavorable. Ces résultats ouvrent la voie à l'utilisation dès à présent pour ces patients les molécules inhibitrices de *ALK* (lorlatinib) en cas de rechute, et surtout à la réalisation de la recherche de ces altérations dès le diagnostic (Programme FMG2025, pré-indication cancer de l'enfant au diagnostic) afin d'en tenir compte dans la stratégie thérapeutique et d'intégrer ces traitements aux protocoles de chimiothérapie conventionnelle pour mieux contrôler la maladie dès le diagnostic.

Par ailleurs, une étude internationale portant sur 639 rechutes **de lymphomes non-hodgkiniens** de l'enfant a permis de préciser les facteurs pronostiques et de suggérer quelques recommandations thérapeutiques. L'intensification avec support de cellules souches hématopoïétiques semble indispensable à la survie bien que le devenir de ces patients après rechute reste globalement péjoratif (entre 27 et 57 % à huit ans selon les sous-types).

Le développement de nouvelles approches, anticorps bispécifiques/conjugués ou *CAR-T cells*, apparaît donc crucial dans ce contexte [52].

10. Soins de support

L'importance des soins de support dans la prise en charge de nos patients reste primordiale.

Un des enjeux majeurs reste le développement du monitoring digital des symptômes. Deux essais prospectifs randomisés ont déjà montré que le suivi numérique des symptômes rapportés par les patients (PRO) améliore la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique recevant un traitement systémique, notamment sur le contrôle des symptômes, la qualité de vie, la fréquence des consultations d'urgence, la durée du traitement et la survie [53, 54]. Il est bien établi qu'en routine clinique, jusqu'à la moitié des symptômes des patients ne sont pas détectés par les équipes d'oncologie [55]. D'autre part les patients présentant un symptôme aigu sévère peuvent ne pas réussir à le transmettre à leur équipe de soin. Le suivi numérique avec système d'alerte déclenché selon un algorithme décisionnel comble ces deux types de lacunes, ce qui explique probablement son efficacité.

Une troisième étude publiée en 2020 dans le JCO consolide le bénéfice du monitoring digital des symptômes sur des patients en situation adjuvante [56]. Ils diffèrent des patients dont la maladie est en phase métastatique car ils ne présentent pas de symptômes tumoraux et n'ont pas reçu de traitement antitumoral toxique préalable. Dans cette étude eRAPID, 508 patients ont été randomisés entre les soins habituels et l'ajout d'une surveillance numérique des symptômes. La majorité des patients (69,4 %) recevaient un traitement adjuvant avec intention curative. Par rapport aux soins habituels, la surveillance numérique permet une amélioration significative du bien-être physique à six et douze semaines, mais pas à dix-huit semaines. Après dix-huit semaines, les patients utilisant l'eRAPID ont signalé un sentiment plus fréquent d'auto-efficacité ($p = 0,007$) et une meilleure santé sur l'EQ5D-VAS ($p = 0,009$). En moyenne, 64,6 % des patients se sont connectés aux moments prévus, mais ce chiffre est tombé à 58,1 % à la dix-huitième semaine. Cette faible compliance des patients au suivi digital montre que l'incitation des patients à participer doit être optimisée. En conclusion, cette étude montre que le suivi digital des symptômes rapportés par les patients permet une amélioration du bien-être physique (six et douze semaines), du sentiment d'auto-efficacité et de la qualité de vie (dix-huit semaines) dans une population de patients principalement traités avec une intention curative, sans augmenter la charge de travail de l'hôpital.

Références

- [1] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
- [2] N. Colombo, C. Dubot, D. Lorusso, V. Cáceres, K. Hasegawa et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435
- [3] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817–28.
- [4] Cortés J, Kim S, Chung W, Im S, Parket YH, et al. LBA1 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741.
- [5] Makker V, Colombo N, Herráez AC, et al. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, ISSN: 0090-8258, Vol: 162, Page: S4

- [6] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. *Ann Oncol*, ISSN: 0923-7534, Vol: 32, Issue: 7, Page: 940-941
- [7] O'Malley DM, Oaknin A, Monk B, et al. Single-agent anti-PD-1 balstilimab or in combination with anti-CTLA-4 zalifrelimab for recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC): preliminary results of two independent phase II trials. *Ann Oncol* 2020; 31(suppl 4): S1164-S1165. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2264
- [8] Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5
- [9] Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, et al. Abstract CT003: Nivolumab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer in the phase 3 CheckMate 816 trial. *Cancer Res*, Volume 81, Issue 13 Supplement, July 2021. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2021-CT003
- [10] Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, et al. Trastuzumab Deruxtecan in *HER2*-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 18. doi: 10.1056/NEJMoa2112431.
- [11] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Cutsem EV, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
- [12] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;0. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2).
- [13] Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with *HER2*-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021:S1470204521000863. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3).
- [14] Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2102-2114. doi: 10.1056/NEJMoa2034442. Erratum in: *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):864. PMID: 34077643; PMCID: PMC8215888.
- [15] Powles T, Assaf ZJ, Davarpanah N, Banchereau R, Szabados BE, Yuen KC et al. ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature*. 2021 Jul;595(7867):432-437. doi: 10.1038/s41586-021-03642-9. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34135506.
- [16] Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau CM, Mahammedi H, et al. 6520 Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Results of the GETUG/AFU VESPER V05 phase III trial. *Annals of Oncology*, Volume 32, Supplement 5, 2021, Page S678, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.048>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421022626>
- [17] Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T et al. KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391. PMID: 34407342.
- [18] Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945632.
- [19] Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee J-L, et al. Enfortumab Vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 25 mars 2021;384(12):1125-35.
- [20] Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, et al. LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen

deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC), *Annals of Oncology*, Volume 32, Supplement 5, 2021, Pages S1300-S1301, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2101>.

- [21] K. Fizazi, J. Carles Galceran, S. Foulon, G. Roubaud, R. McDermott et al. LBA5 A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1, *Annals of Oncology*, Volume 32, Supplement 5, 2021, Page S1299, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2099>.
- [22] Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K et al. VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34161051; PMCID: PMC8446332.
- [23] Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33616314.
- [24] Ola Rominiyi, Aurelie Vanderlinden, Susan Jane Clenton, Caroline Bridgewater, Yahia Al-Tamimi, Spencer James Collis. Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. *Br J Cancer*. 2021 Feb;124(4):697-709. doi: 10.1038/s41416-020-01136-5. Epub 2020 Nov 4.
- [25] Jawad Fares, Atique U Ahmed, Ilya V Ulasov, Adam M Sonabend, Jason Miska et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: a first-in-human, phase 1, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1103-1114. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00245-X. Epub 2021 Jun 29.
- [26] bvHalatsch ME, Kast RE, Karpel-Massler G, Mayer B, Zolk O et al. A phase Ib/IIa trial of 9 repurposed drugs combined with temozolomide for the treatment of recurrent glioblastoma: CUSP9v3. *Neurooncol Adv*. 2021 Jun 24;3(1):vdab075. doi: 10.1093/noonjnl/vdab075. eCollection 2021 Jan-Dec.
- [27] Anne Laprie, Georges Noel, Leonor Chaltiel, Gilles Truc, Marie-Pierre Sunyach et al. Dose-painting multicenter phase III trial in newly diagnosed glioblastoma: the SPECTRO-GLIO trial. Presentation Number: OC-0333. ESTRO meeting Aug 2021.
- [28] Khalifa J, Tensaouti F, Chaltiel L, Lotterie JA, Catalaa I et al. Identification of a candidate biomarker from perfusion MRI to anticipate glioblastoma progression after chemoradiation. *Eur Radiol*. 2016 Nov;26(11):4194-4203. doi: 10.1007/s00330-016-4234-5. Epub 2016 Feb 2.
- [29] Laprie A, Ken S, Filleron T, Lubrano V, Vieilleveigne L et al. Dose-painting multicenter phase III trial in newly diagnosed glioblastoma: the SPECTRO-GLIO trial comparing arm A standard radiochemotherapy to arm B radiochemotherapy with simultaneous integrated boost guided by MR spectroscopic imaging. *BMC Cancer*. 2019 Feb 21;19(1):167. doi: 10.1186/s12885-019-5317-x.
- [30] Jean-Yves Blay, César Serrano, Michael C Heinrich, John Zalcborg, Sebastian Bauer et al. Ripretinib in patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6. Epub 2020 Jun 5.
- [31] Robin L Jones, César Serrano, Margaret von Mehren, Suzanne George, Michael C Heinrich et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastro-intestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial *Eur J Cancer*. 2021 Mar;145:132-142. doi: 10.1016/j.ejca.2020.12.008. Epub 2021 Jan 16.
- [32] Yoon-Koo Kang, Suzanne George, Robin L Jones, Piotr Rutkowski, Lin Shen et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3128-3139. doi: 10.1200/JCO.21.00217. Epub 2021 Aug 3.
- [33] Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 1 juill 2021;8(7):e481-91.
- [34] Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 24 déc 2020;383(26):2526-37.

- [35] Couturier M-A, Thomas X, Raffoux E, Huguet F, Berthon C, Simand C, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma*. mars 2021;62(3):620-9.
- [36] P Moreau, C Hulin, A Perrot, B Arnulf, K Belhadj et al. Daratumumab maintenance vs observation in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone ± daratumumab and asct: cassiopeia part 2 results [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324588/philippe.moreau.daratumumab.maintenance.vs.observation.in.patients.with.newly.html>
- [37] Thierry Facon, Shaji K. Kumar, Torben Plesner, Robert Z. Orlowski, Philippe Moreau et al. Overall survival results with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: phase 3 maia study. [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/330171/thierry.facon.overall.survival.results.with.daratumumab.lenalidomide.and.html?f=menu=6*browseby=8*sortby=2*ce_id=2035*marker=1284
- [38] Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):705-16.
- [39] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *The Lancet*. 24 juill 2021;398(10297):314-24.
- [40] Othman Al-Sawaf, Can Zhang, Sandra Robrecht, Maneesh Tandon, Anesh Panchal et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 4-year follow-up analysis of the randomized cll14 study. [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324554/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Ds146>
- [41] Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 1 déc 2020;38(34):4042-54.
- [42] Arnon Kater, Carolyn Owen, Carol Moreno, George Follows, Talha Munir et al. Fixed-duration ibrutinib and venetoclax (i+v) versus chlorambucil plus obinutuzumab (clb+o) for first-line (1l) chronic lymphocytic leukemia (cll): primary analysis of the phase 3 glow study. [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/330172/arnon.kater.fixed-duration.ibrutinib.and.venetoclax.28i2Bv29.versus.chlorambucil.html>
- [43] Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal A, William BM, Munoz J, Salles GA, et al. Outcomes in ZUMA-5 with axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) who had the high-risk feature of progression within 24 months from initiation of first anti-CD20-containing chemoimmunotherapy (POD24). *JCO*. 20 mai 2021;39(15_suppl):7515-7515.
- [44] Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 7 août 2021;398(10299):491-502.
- [45] Michael Wang, Javier Munoz, Andre Goy, Frederick L. Locke, Caron A. Jacobson. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1331-1342. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347
- [46] Defachelles AS, Bogart E, Casanova M, Merks JHM, Bisogno G et al. randomized phase ii trial of vincristine-irinotecan with or without temozolomide, in children and adults with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: A European Paediatric Soft tissue Sarcoma Study Group and Innovative Therapies for Children With Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 3;JCO2100124. doi: 10.1200/JCO.21.00124. Epub ahead of print. PMID: 34343032.
- [47] Ferrari A, van Noesel MM, Brennan B, Zanetti I, Corradini N et al. Paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: the prospective NRSTS 2005 study by the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG).

Lancet Child Adolesc Health. 2021 Aug;5(8):546-558. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00159-0. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34214481.

- [48] Orbach D, Ferrari A, Schneider DT, Reguerre Y, Godzinski J et al. The European Paediatric Rare Tumours Network - European Registry (PARTNER) project for very rare tumors in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Jun;68 Suppl 4:e29072. doi: 10.1002/pbc.29072. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33913610.
- [49] Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Feb;5(2):142-154. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30275-3
- [50] Garaventa A, Poetschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V et al. Randomized Trial of Two Induction Therapy Regimens for High-Risk Neuroblastoma: HR-NBL1.5 International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group Study. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 10;39(23):2552-2563. doi: 10.1200/JCO.20.03144. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34152804.
- [51] Bellini A, Pötschger U, Bernard V, Lapouble E, Baulande S et al. Frequency and Prognostic Impact of *ALK* Amplifications and Mutations in the European Neuroblastoma Study Group (SIOPEN) High-Risk Neuroblastoma Trial (HR-NBL1). *J Clin Oncol*. 2021 Jun 11;JCO2100086. doi: 10.1200/JCO.21.00086. Epub ahead of print. PMID: 34115544.
- [52] Burkhardt B, Taj M, Garnier N, Minard-Colin V, Hazar V et al. Treatment and outcome analysis of 639 relapsed non-Hodgkin lymphomas in children and adolescents and resulting treatment recommendations. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 25;13(9):2075. doi: 10.3390/cancers13092075.
- [53] Denis F, Basch E, Septans AL, et al: Two-year survival comparing web-based symptom monitoring vs routine surveillance following treatment for lung cancer. *JAMA* 321:306-307, 2019
- [54] Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017 Jul 11;318(2):197-198.
- [55] Fromme EK, Eilers KM, Mori M, et al. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the quality-of-life questionnaire C30. *J Clin Oncol* 22:3485-3490, 2004
- [56] Absolom K, Warrington L, Hudson E, Hewison J, Morris C, Holch P, Carter R, Gibson A, Holmes M, Clayton B, Rogers Z, McParland L, Conner M, Glidewell L, Woroncow B, Dawkins B, Dickinson S, Hulme C, Brown J, Velikova G. Phase III randomized controlled trial of eRAPID: eHealth intervention during chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2021 Mar 1;39(7):734-747.