



ONCOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE

« L'immunothérapie a poussé les cancers de l'utérus sur le devant de la scène de l'oncologie gynécologique. »



Pr Éric Pujade-Lauraine

ARCAGY-GINECO

L'essentiel en un clin d'œil

- L'immunothérapie a poussé les cancers de l'utérus sur le devant de la scène de l'oncologie gynécologique. Lors de cet ESMO 2021, deux essais randomisés avec un anticorps monoclonal anti-PD-1/PD-L1 ont réussi à prolonger la survie globale de patientes atteintes de cancer du col avancé : le pembrolizumab associé au traitement standard de première ligne des cancers du col avancés qui a eu tous les honneurs de la session présidentielle, et la monothérapie par cémipimab en seconde ligne.
- Les anti-PARP continuent à dominer le paysage des cancers de l'ovaire et l'essai de phase III OReO montre le bénéfice de reprendre une maintenance par olaparib chez des patientes en rechute qui avaient déjà bénéficié d'un traitement par anti-PARP.
- Mais ces progrès indubitables sont loin d'être suffisants et laissent encore la place à de nombreuses innovations qui ont comme terrain privilégié les tumeurs rares et dont nous avons sélectionné deux exemples.

TOP 1 / LA CLÉ DE L'IMMUNOTHÉRAPIE EN PREMIÈRE LIGNE DES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS : KEYNOTE-826

Après l'addition du bévacizumab à une chimiothérapie à base de platine (GOG240, 2015), c'est au tour du pembrolizumab ajouté à la chimiothérapie avec ou sans bévacizumab d'augmenter la survie des patientes atteintes de cancer du col avancé. Les résultats sont parus dans le *New England Journal Medicine* le jour de la présentation.

L'étude KEYNOTE-826

Dans cet essai de phase III, **KEYNOTE-826**, ont été incluses 617 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus épidermoïde ou

adénocarcinome, métastatique avec rechute locale (62 %) ou sans (19 %) ou avec rechute locale isolée (19 %), traitées antérieurement par radiothérapie ou radio-chimiothérapie (72 %).

Elles ont été randomisées 1:1 pour recevoir du pembrolizumab (35 cycles) ou du placebo en plus de six cycles de chimiothérapie platine + paclitaxel avec ou sans bévacizumab (62 % des patientes en ont reçu).

Résultats

Les patientes dans le bras pembrolizumab ont bénéficié d'une augmentation significative de PFS

(HR = 0,65 ; 0,53-0,79 ; médiane de PFS = 10,4 *versus* 8,2 mois ; $p < 0,001$) et de survie globale (HR = 0,61 ; 0,44-0,84 ; médiane d'OS = 16,4 mois *versus* non atteinte avec un suivi de 22 mois ; $p = 0,001$) (*Fig. 1*).

Cerise sur le gâteau, le temps jusqu'à détérioration est prolongé dans le bras pembrolizumab (HR = 0,75 ; 0,58-0,97), malgré une augmentation d'effets secondaires immuns dominés par les troubles thyroïdiens, les colites et les rashes cutanés avec 11,4 % de grade ≥ 3 *versus* 2,9 % dans le bras placebo.

Le bénéfice en PFS et OS est retrouvé que les patientes aient été traitées

avec du bévacicumab ou non, et quel que soit le niveau d'expression de PD-L1 avec CPS > 1 (89 % des patientes), mais pas pour la petite population (11 %) de patientes CPS < 1. De façon intéressante, les 190 patientes (31 %) d'emblée métastatiques ne bénéficient pas non plus de l'addition de pembrolizumab, comme si l'échec de la radiothérapie ou radio-chimiothérapie première sélectionnait les patientes plus immunosensibles.

À retenir

Si des questions restent en suspens, il est clair que l'association en première ligne du pembrolizumab avec la chimiothérapie est un nouveau standard dans les cancers du col avancé.

• Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for persistent, recur-

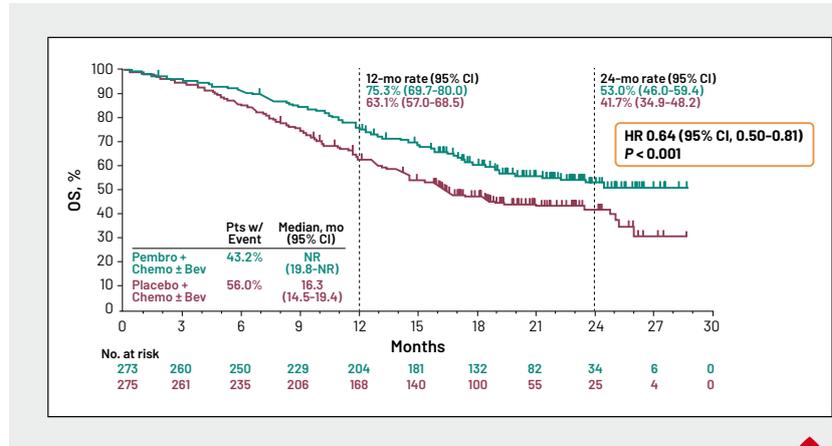


Figure 1

KEYNOTE-826 : survie globale de patientes atteintes de cancer du col avancé PD-L1 CPS positive traitées en première ligne par chimiothérapie avec ou sans pembrolizumab.

rent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med 2021 ; Epub ahead of print.

• Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemo-

therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-826 study. Ann Oncol 2021 ; 32 : LBA2_PR.

TOP 2 / L'IMMUNOTHÉRAPIE MEILLEURE QUE LA CHIMIOTHÉRAPIE EN RECHUTE DE CANCER DU COL UTÉRIN APRÈS UNE PREMIÈRE LIGNE !

L'étude

Cet essai de phase III compare l'anti-PD-1 cémipimab 350 mg IV toutes les 3 semaines ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez 608 patientes atteintes de cancer du col (78 % épidermoïde, 22 % adénocarcinome) en progression après une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Résultats

La médiane de survie globale était respectivement de 12,0 et 8,5 mois dans les bras cémipimab et chimiothérapie (HR = 0,69 ; IC 95 % = 0,56-0,84 ; p < 0,001) (Fig. 2). Le taux de réponse était de 16 % dans le bras

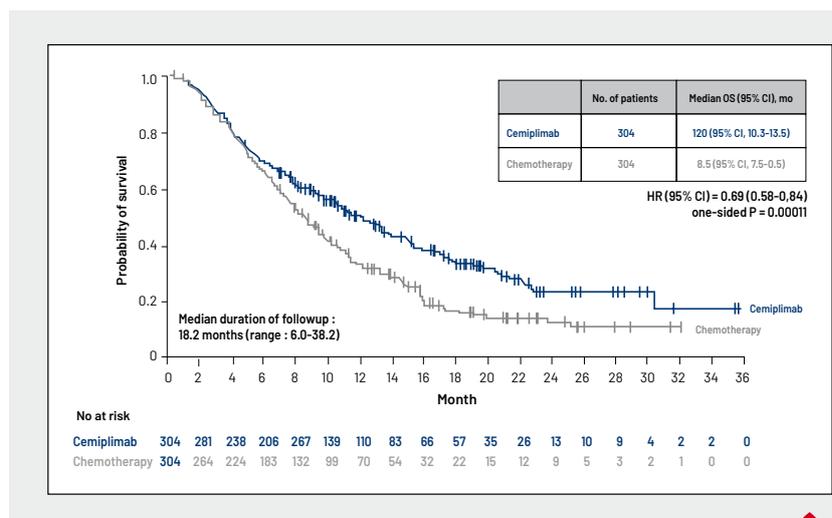


Figure 2

Survie globale de patientes atteintes de cancer du col avancé rechutant après une première ligne de chimiothérapie et traitées par l'anti-PD-1 cémipimab ou par chimiothérapie au choix de l'investigateur.

expérimental contre 6 % dans le bras chimiothérapie.

La supériorité du cémipimab était observée quelle que soit l'histologie, mais était plus nette en cas de surexpression PD-L1 > 1 % sur les cellules tumorales.

Globalement, la tolérance était meilleure dans le bras expérimental avec moins d'anémie, de nausées et de vomissements, en dépit d'un

taux plus élevé d'effets secondaires auto-immuns.

À retenir

Lorsqu'ils seront disponibles, les anti-PD-L1/PD-1 (pembrolizumab ou cémipimab) en monothérapie seront le standard de traitement des patientes atteintes de cancer du col utérin rechutant après une

première ligne de traitement par chimiothérapie, mais ne contenant pas d'immunothérapie.

• Tewari KS, Monk BS, Vergote I et al. 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 2021 ; 32 : VP4_2021

TOP 3 / VOUS AVEZ DÉJÀ BÉNÉFICIÉ D'UN INHIBITEUR DE PARP ? ALORS REPRENEZ UN OREO

La reprise en rechute d'un traitement qui s'était avéré efficace a été démontrée pour la chimiothérapie à base de platine si l'intervalle libre par rapport à la première administration est suffisant, mais aussi pour le bévacicumab, quel que soit l'intervalle libre. Il restait à le prouver pour les PARPi.

L'étude OReO

C'est chose faite avec l'essai phase III en rechute OReO qui a randomisé olaparib ou placebo en maintenance chez des patientes répondeuses à une nouvelle ligne à base de platine et qui avaient déjà reçu un traitement par PARPi pendant une durée minimal de 6 mois.

Les 220 patientes, réparties en deux cohortes (BRCA1/2 mutées et non mutées), étaient lourdement pré-traitées (environ 90 % avaient reçu au moins trois lignes de chimiothérapie) (Fig. 3).

Résultats

Comparée au placebo, la nouvelle ligne de PARPi en maintenance s'est révélée efficace en termes de

PFS, tant dans la cohorte BRCA mutée (HR = 0,57 ; PFS à 12 mois = 19 versus 0 %) que dans la cohorte BRCA non mutée (HR = 0,43 ; PFS à 12 mois = 14 versus 0 %), que les patientes aient un test HRD MyChoice positif ou non. Le retraitement par olaparib s'est révélé bien toléré (arrêt de traitement pour toxicité = 3 et 1 % respectivement dans les cohortes BRCA mutées et non mutées), vraisemblablement parce que l'essai a dû sélectionner surtout des patientes qui avaient bien supporté le précédent PARPi.

Il n'a pas été noté de leucémie ou de myélodysplasie.

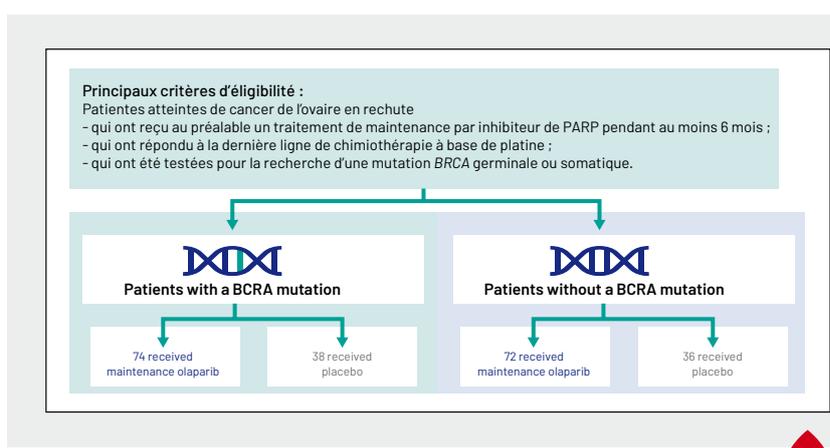


Figure 3

OReO phase III : maintenance par olaparib chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire en rechute qui ont déjà reçu un traitement par inhibiteur de PARP.

À retenir

L'AMM de l'olaparib demandait des données pour pouvoir offrir de nouveau l'olaparib en rechute après en avoir déjà reçu. C'est fait !

• Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G et al. Maintenance olaparib challenge in patients with ovarian carcinoma previously treated with a PARP inhibitor. Phase IIIb OReO/ENGOT OV-38 trial. Ann Oncol 2021 ; 32 : LBA33.

TOP 4 / ENFIN DE BONNES NOUVELLES DANS LES CARCINOSARCOMES UTÉRINS !

Le carcinosarcome utérin est un cancer survenant volontiers chez la femme âgée, à haut risque de rechute, même dans ses formes *a priori* localisées et pour lesquelles les traitements systémiques sont jusqu'ici décourageants, même si une certaine chimiosensibilité transitoire peut être observée.

L'étude STATICE

Dans leur étude **STATICE**, les Japonais ont traité 34 patientes atteintes

de carcinosarcome utérin avancé qui exprimait HER2 (retrouvé dans 30 à 50 % des cas) par le trastuzumab déruxtécan (T-DXd, 5,4 mg/kg toutes les 3 semaines), dont on connaît la grande activité dans le cancer du sein.

Résultats

Le taux de réponse est de 55 %, quelle que soit l'intensité de l'expression (HER2 1+ ou 2/3+) et aucune patiente n'a progressé sous traitement, mais

le recul reste court. La médiane de PFS est de 6,2 mois.

À retenir

Résultats très encourageants !

• Hasegawa K, Nishikawa T, Hirakawa A et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecán in HER2-expressing uterine carcinosarcoma (STATICE trial, NCCH1615): A multicenter, phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2021 ; 32 : 813P.

TOP 5 / CARCINOMES OVARIENS SÉREUX : DES ESPOIRS HAUTS POUR DES GRADES BAS

Les cancers séreux de bas grade avancés sont redoutables car, si leur évolution est lente, leur faible chimiosensibilité et médiocre hormonosensibilité sont responsables du décès précoce de ces jeunes femmes qui en sont le plus souvent atteintes. Il n'est donc pas étonnant que les progrès s'orientent vers des traitements sans chimiothérapie.

L'étude FRAME

Après les succès du tramétinib, inhibiteur de MEK, voilà les premiers résultats de la combinaison d'un inhibiteur dual RAF/MEK (VS-6766 3,2 mg *per os* x 2/semaine) et d'un inhibiteur de FAK (défactinib, 200 mg x 2/jour) 3 semaines sur 4.

Résultats

Au total, 24 patientes ont été incluses dans cette phase I/II (étude **FRAME**), dont les résultats

d'efficacité montrent un taux de réponse de 46 %, qui est même de 64 % chez les 11 patientes qui avaient une mutation *KRAS*. La médiane de PFS

atteint 23 mois (IC 95 % = 10,6–non atteinte) (**Fig. 4**).

La principale toxicité est la survenue de rash de grade 1/2 le plus souvent.

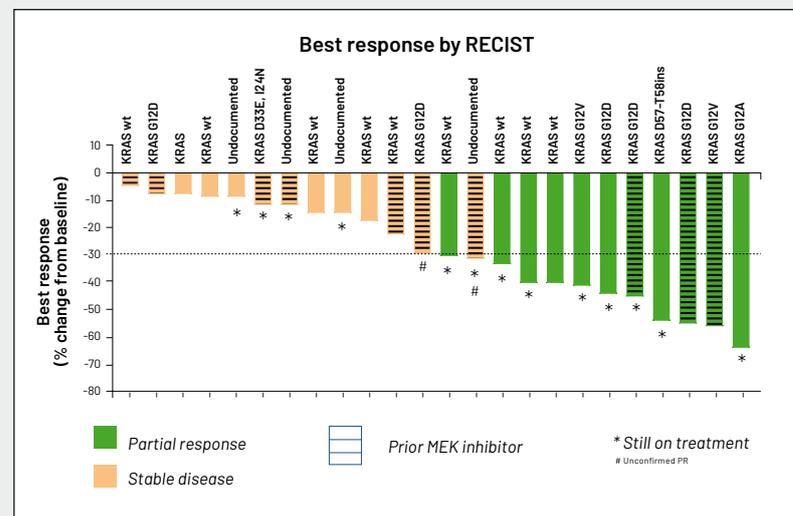


Figure 4

Réponses objectives des patientes atteintes de cancer séreux de bas grade en rechute traitées par l'inhibiteur dual RAF/MEK associé à l'inhibiteur de FAK.

À retenir

Ces résultats ont convaincu la FDA qui a octroyé une *breakthrough designation* à cette combinaison, ouvrant la voie à une étude phase III en préparation.

• Banerjee S, Grochot R, Shinde R et

al. Phase I study of combination of the dual RAF/MEK inhibitor VS-6766 and the FAK inhibitor defactinib: Results of efficacy in low grade serous ovarian cancer. *Ann Oncol* 2021 ; 32 : 725MO. ■

✱ *Éric Pujade-Lauraine déclare avoir des liens d'intérêt avec Roche, AstraZeneca, Pfizer, Merck, Genmab et Incyte.*

Mots-clés :

Immunothérapie, Cancer du col de l'utérus, Anti-PD-1/PD-L1, Anti-PARP, Cancer de l'ovaire, Tumeurs rares, Carcinosarcome utérin, Carcinome ovarien séreux

« Actualités »

2^e SEMAINE CONTRE LA DÉNUTRITION

La dénutrition : un enjeu majeur

En France, 2 millions de personnes sont en situation de dénutrition, dont 400 000 personnes âgées à domicile et 270 000 en Ehpad. Selon la Société francophone de nutrition clinique et métabolisme, 40 % des malades atteints de cancer sont dénutris.

Du 12 au 20 novembre a eu lieu la 2^e semaine de la dénutrition dans toute la France. De nombreuses opérations ont été organisées pour sensibiliser le grand public et les professionnels de santé aux signes de la dénutrition et comment aider les personnes dénutries. Parmi les événements, des ateliers culinaires avec duo aidant et aidé, des animations dans les hôpitaux, un webinaire de formation et une opération de sensibilisation des aides à domicile, etc., mais aussi un livret de recettes enrichies, créé en collaboration avec Silver Fourchette et préfacé par Guillaume Gomez, a été présenté et a remporté un vif succès auprès du public.

Les nouvelles recommandations du diagnostic de la dénutrition de la HAS, datant de fin 2019, ont été rappelées.

- Le diagnostic de dénutrition est exclusivement clinique, reposant sur l'association d'un critère phénotypique (perte de poids, IMC, perte de force musculaire) et d'un critère étiologique (baisse des apports alimentaires, maladie aiguë ou chronique) chez l'enfant comme chez l'adulte.
- L'albuminémie n'est pas un critère diagnostique ; c'est un critère de sévérité de la dénutrition.
- Le poids doit être mesuré à chaque consultation et/ou hospitalisation et renseigné dans le dossier médical.
- Un IMC normal ou élevé n'exclut pas la possibilité d'une dénutrition (ex. : une personne en situation de surpoids ou d'obésité peut être dénutrie).

Pour en savoir plus : www.luttecontreladenutrition.fr ●

> [GM d'après un communiqué du Collectif contre la dénutrition d'octobre 2021.](#)

OCTOBRE ROSE

Mobilisation record : 100 000 rubans roses reçus à l'Institut Curie

Grâce à un élan de solidarité exceptionnel venu de la France entière (associations, entreprises, écoles, particuliers, personnels hospitaliers...), 100 000 rubans roses en soutien aux femmes atteintes de cancer du sein ont été reçus à l'Institut Curie, dépassant largement l'objectif initial de 59 000. Symbole international de la lutte contre le cancer depuis près de 30 ans, le ruban rose a permis de rassembler

une nouvelle fois le grand public autour d'un défi créatif et solidaire pour soutenir les femmes luttant contre le cancer du sein. Ces 100 000 rubans, tous uniques comme chacune des patientes, ont été offerts à celles-ci afin de les accompagner dans leur combat contre la maladie tout au long de ce mois de mobilisation. ●

> [MC d'après le communiqué de l'Institut Curie du 2 novembre 2021.](#)