

# Oncologie

Drs ANASTASIA VERNADOU<sup>a,\*</sup>, NABILA FERAHTA<sup>a,\*</sup>, NURIA MEDEROS<sup>a</sup>, DANIELA FERRARO<sup>a</sup>, IRMA DISCHL-ANTONIONI<sup>a</sup>, ANTONELLA DICIOCCA<sup>a</sup>, AIKATERINI LIAPI<sup>a</sup>, VALERIE MOSIMANN<sup>a</sup>, SOFIYA LATIFYAN<sup>a</sup>, VERONICA AEDO-LOPEZ<sup>a</sup>, DOMINIK BERTHOLD<sup>a</sup>, ANTONIA DIGKLIA<sup>a</sup>, OLIVIER MICHELIN<sup>a</sup>, MICHAEL MONTEMURRO<sup>a</sup>, ANNA DOROTHEA WAGNER<sup>a</sup>, KHALIL ZAMAN<sup>a</sup>, SOLANGE PETERS<sup>a</sup>, ATHINA STRAVODIMOU<sup>a,\*</sup> et APOSTOLOS SARIVALALIS<sup>a,\*</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 72-7

Sous l'égide de la médecine hautement spécialisée, de la personnalisation des traitements et secondée par une recherche énergique, l'oncologie a connu en 2019 des avancées considérables. Cette année, de nombreux traitements ont consolidé leur importance et élargi leurs indications. L'annonce d'une pléthore de traitements novateurs, en étude, est source d'espoir pour l'avenir. Des biomarqueurs simples ou composites, tels que l'expression PD-L1, l'instabilité de microsatellite (MSI), la charge mutationnelle tumorale (TMB), les mutations des gènes *BRCA1/2* ou un déficit du mécanisme de la recombinaison homologue des bases (HRD) permettent une meilleure sélection et personnalisation des traitements disponibles. Le but du présent article est de rassembler les avancées oncologiques de l'année.

## Advances in Oncology 2019

*Driven by highly specialized medicine, research and the quest for personalization of treatments, oncology witnessed substantial advances in 2019. This year numerous treatments have consolidated their importance and broadened their indications. Multiple innovative treatments, currently under study, brought hope for future advances, while biomarkers, such as PD-L1, microsatellite instability (MSI), tumor mutational burden (TMB), BRCA1/2 gene mutations, and homologous recombination deficiency (HRD) allowed better selection and customization of available treatments. This article provides an overview of this year's advances in oncology.*

## CANCERS PULMONAIRES

L'année 2019 a été marquée par plusieurs avancées dans la thérapie de première ligne du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) métastatique (**tableau 1**). Chez les 10% de nos patients porteurs d'une tumeur caractérisée par une mutation activatrice dans le gène *EGFR*, l'osimertinib, un inhibiteur oral de tyrosine kinase (TKI) de troisième génération, montre un avantage de survie de 6,8 mois par rapport aux TKI de première génération, avec une survie globale médiane à 38,6 mois.<sup>1</sup>

L'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire anti-PD1/PD-L1, soit en monothérapie, soit en association avec la chimiothérapie ou l'ipilimumab, un anti-CTLA-4, se concrétise comme une option de première ligne inestimable. En monothérapie, le pembrolizumab et le nivolumab, des anti-PD1, ont démontré une chance d'offrir une survie à long terme chez les malades métastatiques, avec des

taux à 5 ans de 13 à 30% tant pour les patients avec une expression haute de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) comme pour ceux avec une expression de PD-L1 entre 1 et 49%,<sup>2</sup> alors que la survie à 5 ans après traitement de chimiothérapie est de 0 à 4%. Avec une survie moyenne de 30 mois en cas de forte expression tumorale de PD-L1, le pembrolizumab en monothérapie s'inscrit comme une excellente option en première ligne.<sup>3</sup>

La combinaison de l'immunothérapie à la chimiothérapie améliore la survie globale (SG) indépendamment de l'expression de PD-L1;<sup>4</sup> cette association est également efficace chez les patients atteints de carcinome pulmonaire épidermoïde.<sup>5</sup> Le bénéfice de l'immunothérapie en terme de SG, soit en monothérapie soit en combinaison avec la chimiothérapie, a été démontré même chez les patients qui présentent des métastases cérébrales ou hépatiques.<sup>6-9</sup> La double immunothérapie par nivolumab/ipilimumab a mis en évidence une augmentation de la SG, indépendamment de l'expression de PD-L1 et avec des réponses exceptionnellement durables.<sup>9</sup> Le traitement de consolidation par durvalumab, un anti-PDL1, pendant une année chez les patients atteints de CPNPC localement avancé, n'ayant pas progressé après une chimio-radiothérapie réduit le risque de décès de 31% par rapport au placebo.<sup>10</sup>

## CANCER DU SEIN

Ces dernières années, l'utilité clinique des signatures génomiques dans le traitement du cancer du sein hormonosensible de stade précoce a été validée par plusieurs études, permettant d'optimiser la décision thérapeutique. Cette année, une nouvelle analyse de l'étude prospective TAILORx<sup>11</sup> a montré que la stratification du risque clinique, basée sur la taille tumorale et le grade histopathologique, fournit des informations pronostiques supplémentaires permettant de mieux estimer le bénéfice absolu de la chimiothérapie chez les patientes  $\leq 50$  ans avec un score de risque selon Oncotype-Dx entre 16 et 25.

Dans la situation métastatique, l'association des inhibiteurs CD4/6 (palbociclib, ribociclib et abémaciclib), qui sont des modulateurs du cycle cellulaire avec l'hormonothérapie, a démontré un bénéfice de la SG comparé à l'hormonothérapie seule, tant chez la femme pré- que post-ménopausée suite aux résultats des études MONALEESA7,3 et MONARCH 2.<sup>12-14</sup> avec une survie médiane de plus de 40 mois. Pour les tumeurs présentant une mutation *PIK3CA*, retrouvée chez environ 40% des cancers hormonosensibles, l'alpelisib, un inhibiteur du PI3Ka associé à l'hormonothérapie, offre une augmentation significative de la médiane de survie sans progression (SSPm) et avec un gain absolu d'environ de 5,4 mois.<sup>15</sup>

<sup>a</sup>Centre coordonné d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne  
apostolos.sarivalalis@chuv.ch

\*Ces auteurs ont contribué de manière égale à l'élaboration de cet article.

**TABLEAU 1** Principales études en oncologie pour 2019

SG: survie globale; SSP: survie sans progression; NA: non applicable; EGFR: récepteur du facteur de croissance épidermique; ALK: kinase lymphome anaplasique; PD-L1: Programmed death-ligand 1; HER2: récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2; CPS: score combiné positif; BRCA: breast cancer;  $\alpha$ -FP: alpha foetoprotéine; MMR: MisMatch Repair.

Étude (référence)	Contexte	Traitement	Résultat
<b>Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC)</b>			
FLAURA <sup>1</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique EGFR muté	Osimertinib	Prolongation de la survie globale (SG)
KEYNOTE-042 <sup>2</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique EGFR/ALK non muté	Pembrolizumab	Prolongation de la SG, surtout si PD-L1 ( $\geq 50\%$ )
CHECKMATE 227 <sup>9</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique EGFR/ALK non muté	Nivolumab + ipilimumab	Prolongation de la SG, indépendamment du PD-L1
<b>Cancer du sein</b>			
TAILORx <sup>11</sup>	Traitement adjuvant, tumeur hormonosensible, HER2 négative	NA	Pour les patientes avec un score de récurrence intermédiaire, des déterminants cliniques (grade et taille tumorale) contribuent à la décision relative à l'intensité du traitement adjuvant
MONALEESA 3 <sup>12</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> /2 <sup>e</sup> ligne, cancer métastatique, tumeur hormonosensible, HER2 négative, femme ménopausée	Ribociclib + fulvestrant	Prolongation de la SG
MONALEESA 7 <sup>13</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, tumeur hormonosensible, HER2 négative, femme préménopausée	Ribociclib + traitement anti-hormonal + goséréline	Prolongation de la SG
MONARCH 2 <sup>14</sup>	Traitement de 2 <sup>e</sup> ligne, métastatique, tumeur hormonosensible, HER2 négatif, femme pré- et post-ménopausée	Abémaciclib + fulvestrant $\pm$ goséréline	Prolongation de la SG
KEYNOTE 522 <sup>17</sup>	Traitement néoadjuvant, tumeur triple négative	Pembrolizumab + chimiothérapie	Augmentation significative du taux de réponse pathologique complète (RCp)
<b>Cancer de la jonction œsogastrique et de l'estomac</b>			
KEYNOTE-062 <sup>18</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique	Pembrolizumab	Prolongation de la SG en comparaison de la chimiothérapie seulement pour patients avec PD-L1 (CPS $\geq 10$ )
<b>Cancer épidermoïde de l'œsophage</b>			
ATTRACTION-3 <sup>19</sup>	Traitement de 2 <sup>e</sup> ligne, cancer métastatique	Nivolumab	Prolongation de la SG
<b>Cancer du pancréas</b>			
POLO <sup>21</sup>	Traitement de maintenance en 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique. Mutation germinale BRCA1/2	Olaparib	Prolongation de la SSP
<b>Hépatocarcinome</b>			
REACH-2 <sup>22</sup>	Traitement de 2 <sup>e</sup> ligne avec $\alpha$ -FP $\geq 400$ ng/ml	Ramucirumab	Prolongation de la SG
CELESTIAL <sup>23</sup>	Traitement de 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> ligne	Cabozantinib	Prolongation de la SG
<b>Cancer colorectal</b>			
PROSPERO <sup>24</sup>	Traitement adjuvant	3 vs 6 mois	Pour les tumeurs à bas risque, 3 mois de capécitabine-oxaliplatine sont suffisants. Pour les tumeurs à haut risque T4 et/ou N2, une décision individuelle s'impose
TRIBE-2 <sup>26</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> /2 <sup>e</sup> ligne, cancer métastatique	FOLFOXIRI-bévacizumab	La chimiothérapie par triplet (FOLFOXIRI-B) améliore la SSP par rapport aux doublets (FOLFOX-B ou FOLFIRI-B)
<b>Cancer tubo-ovarien</b>			
PAOLA-1 <sup>27</sup>	Traitement de maintenance en 1 <sup>re</sup> ligne, indépendamment du status mutationnel BRCA1/2 Maladie à haut risque	Olaparib + bévacizumab	Prolongation de la SSP
PRIMA <sup>28</sup>	Traitement de maintenance en 1 <sup>re</sup> ligne, indépendamment du status mutationnel BRCA1/2. Maladie à haut risque	Niraparib	Prolongation de la SSP
EWOC-1 <sup>29</sup>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, patientes âgées ou fragiles	Carboplatine + paclitaxel	Le traitement par doublet de platine toutes les 3 semaines comparé à un traitement hebdomadaire ou à une monothérapie est associé à une prolongation de la SSP

TABLEAU 1		(suite)	
<b>SOLO3<sup>30</sup></b>	Traitement de ≥ 2 <sup>e</sup> ligne, cancer métastatique, maladie récidivante sensible au platine, <i>BRCA1/2</i> mutée	Olaparib	Prolongation de la SSP avec un régime sans chimiothérapie
<b>Cancer de l'utérus</b>			
<b>Study 111<sup>31</sup></b>	Traitement de ≥ 2 lignes, cancer métastatique, indépendamment du MMR	Pembrolizumab + lenvatinib	Taux de réponse 4 fois plus élevé par rapport à un traitement standard
<b>Cancer du col</b>			
<b>KEYNOTE-158<sup>32</sup></b>	Traitement de 2 <sup>e</sup> ligne, cancer métastatique	Pembrolizumab	Réponse clinique pour les carcinomes épidermoïdes si PD-L1 positif (CPS ≥ 1)
<b>Cancer de la prostate</b>			
<b>LATITUDE<sup>34</sup></b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, castration sensible	Castration hormonale + abiratéronne + prednisone	Prolongation de la SG
<b>ARCHES<sup>35</sup></b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, castration sensible	Castration hormonale + enzalutamide	Prolongation de la SSP radiologique
<b>ENZAMET<sup>36</sup></b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, castration sensible	Castration hormonale + enzalutamide	Avantage de la survie sans progression clinique et de la SG
<b>TITAN<sup>37</sup></b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, métastatique, castration sensible	Castration hormonale + apalutamide	Prolongation de la SSP radiologique et de la SG
<b>Cancer du rein</b>			
<b>CARMENA<sup>38</sup></b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, à risque intermédiaire ou de mauvais pronostic	Sunitinib	Le sunitinib seul est non inférieur à la néphrectomie cytoréductrice suivie du sunitinib
<b>CHECKMATE 214<sup>39</sup></b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, à risque intermédiaire ou de mauvais pronostic	Nivolumab + ipilimumab	Prolongation de la SG
<b>KEYNOTE-426<sup>40</sup></b>	Traitement de 1 <sup>re</sup> ligne, cancer métastatique, toutes catégories de risque	Pembrolizumab + axitinib	Prolongation de la SG
<b>Mélanome</b>			
<b>NeoCombi<sup>49</sup></b>	Traitement néoadjuvant, stade IIIB-C, BRAF V600E muté	Dabrafénib + tramétinib	Augmentation significative du taux de RCp
<b>CHECKMATE 204<sup>51</sup></b>	Traitement au stade métastatique, localisations cérébrales non prétraitées	Nivolumab + ipilimumab	Bénéfice clinique pour les patients asymptomatiques

L'immunothérapie montre une efficacité dans le cancer mammaire triple négatif (TN). En métastatique, l'association de l'atézolizumab, un anti-PD-L1, à la chimiothérapie améliore la SG chez les patientes avec des tumeurs PD-L1 positifs (≥ 1%), avec un gain absolu de 7 mois.<sup>16</sup> Dans le stade précoce, l'étude KEYNOTE 522<sup>17</sup> vient de montrer que l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie néoadjuvante augmente significativement le taux de réponse pathologique complète (RCp) (64,8 vs 51,2%) et ceci indépendamment du statut PD-L1. S'agissant d'une analyse intermédiaire, le bénéfice à long terme reste à démontrer.

## CANCERS DIGESTIFS

Le traitement du cancer de la jonction œsogastrique et de l'estomac, au stade métastatique, a été marqué par l'étude KEYNOTE-062<sup>18</sup> qui a démontré un avantage significatif de SG pour l'immunothérapie par rapport au traitement standard de chimiothérapie tant en première ligne que pour le sous-groupe sélectionné des patients, exprimant le PD-L1 avec un score combiné positif (Combined Positive Score [CPS]) >10.

Le traitement de deuxième ligne des cancers épidermoïdes de l'œsophage a également été marqué par les résultats des études qui comparaient l'immunothérapie au traitement standard de chimiothérapie. L'étude randomisée de phase III

ATTRACTION-3<sup>19</sup> a montré un avantage de survie significatif pour le bras d'immunothérapie avec respectivement un HR à 0,77 (gain de survie médiane de 2,5 mois) chez des patients non sélectionnés sur la base d'un biomarqueur, tandis que l'étude de phase III KEYNOTE 181,<sup>20</sup> qui a inclus des patients avec des adénocarcinomes et des cancers épidermoïdes, a démontré un avantage de survie que dans les populations avec un CPS > 10 ou avec des tumeurs épidermoïdes.

Une mutation germinale *BRCA1/2*, gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, est à l'origine de 6 à 7% des cancers pancréatiques. Au stade métastatique, selon l'étude POLO,<sup>21</sup> un traitement de maintenance par inhibiteur de la PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) (iPARP), après une chimiothérapie de première ligne, permet le dédoublement de la SSP de 3,8 à 7,4 mois comparée au best supportive care. Dans l'analyse préliminaire actuelle, cela n'a pas d'impact significatif sur la survie. Plus de recul est nécessaire pour évaluer définitivement l'impact de ce traitement sur la survie globale. Les iPARP sont des inhibiteurs enzymatiques qui bloquent la PARP, mécanisme alternatif, utilisé par les cellules tumorales pour la réparation de l'ADN lorsque le *BRCA* est défectueux. L'inhibition de la PARP entraîne dans ce contexte une accumulation d'erreurs de l'ADN et la mort cellulaire.

Le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé a été marqué par deux études. Dans la première, le ramucirumab a

montré un avantage de survie statistiquement significatif par rapport au placebo.<sup>22</sup> Le cabozantib, dans l'étude de phase III, CELESTIAL,<sup>23</sup> a démontré un bénéfice pour la SG en comparaison du placebo (10,2 versus 8 mois) en traitement de deuxième ou troisième ligne pour les patients avec une fonction hépatique CHILD A.

L'année 2019 a été marquée par la consolidation des connaissances du traitement adjuvant et métastatique des tumeurs colorectales (tableau 1). L'analyse PROSPERO<sup>24</sup> soutient les résultats de l'étude IDEA<sup>25</sup> qui a démontré que pour les tumeurs à bas risque, 3 mois de capécitabine-oxaliplatine (XelOx) sont suffisants. Pour les tumeurs à haut risque T4 et/ou N2, une décision individuelle s'impose, avec des faibles différences cliniques (survie sans récurrence -DFS- à 3 ans: XelOx 3 mois 64,1%, 6 mois 64%; Folfox 6 mois 64,7%). L'intensification de la chimiothérapie de première ligne au stade métastatique par 5-FU, oxaliplatine et irinotécan, (FOLFOXIRI) en association avec le bévacizumab améliore le pronostic des patients selon les résultats actualisés de l'étude TRIBE-2.<sup>26</sup>

## CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

En 2019, les iPARP, en traitement de maintenance pour les cancers tubo-ovariens avancés nouvellement diagnostiqués ont démontré un gain de survie sans progression significative et indépendamment du statut BRCA. Dans l'étude PAOLA-1,<sup>27</sup> l'olaparib en combinaison avec le traitement de maintenance standard par bévacizumab a permis une réduction de 41% du risque de récurrence et un gain de SSP de 5,5 mois. L'étude PRIMA,<sup>28</sup> qui a étudié une population à haut risque de récurrence, a démontré une réduction du risque de progression de 38% et un gain de SSP de 5,6 mois avec un traitement maintenance par niraparib. L'étude EWOC-1<sup>29</sup> a relevé que pour les patientes âgées et fragiles, le traitement chimiothérapie standard par doublet de platine aux 3 semaines comparé à un traitement hebdomadaire de faible intensité ou une monothérapie, améliore de façon significative la SSP (12,5 versus 8,3 versus 4,5 mois). L'étude SOLO3<sup>30</sup> a démontré un gain de SSP de 4,2 mois et un risque de progression réduit de 38% pour l'olaparib en comparaison d'une chimiothérapie sans platine pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA en progression 6 mois après une première récurrence.

Le traitement de deuxième ligne des cancers utérins métastatiques a été révolutionné par leur classification moléculaire et les avancées de l'immunothérapie. En effet, 30 à 40% de carcinomes utérins métastatiques sont classés comme ultramutés «POLE» ou hypermutés «MSI». Ces deux phénotypes, caractérisés par l'accumulation d'erreurs dans l'ADN, présentent des taux de réponse globale (TRG) aux traitements d'immunothérapie pouvant atteindre 30 à 50%. Le phénotype POLE est associé à la mutation de l'ADN polymérase epsilon tandis que le MSI l'est avec des défaillances du mécanisme de réparation des erreurs simple-brin de l'ADN - MisMatch Repair (MMR). Un mécanisme impliqué notamment dans le syndrome de Lynch II. Indépendamment du statut MMR, en deuxième ligne, l'association d'immunothérapie par pembrolizumab avec un traitement ciblé par le multi-tyrosine kinase inhibiteur lenvatinib a démontré un taux de réponse global de 41% selon l'étude 111.<sup>31</sup>

Selon l'étude KEYNOTE 158,<sup>32</sup> le pembrolizumab pour le traitement des carcinomes du col utérin en deuxième ligne métastatique exprimant le PD-L1 (CPS  $\geq$  1) est associé avec un taux de réponse globale de 12,2%, dont certaines réponses complètes. Ces résultats ont abouti à l'enregistrement de ce traitement et semblent se confirmer dans l'étude CheckMate 358.<sup>33</sup>

## CANCERS DE LA PROSTATE ET DU REIN

Jusqu'à présent, l'abiratéron, un inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes, était indiqué uniquement pour le cancer de la prostate résistant à la castration. L'analyse de la SG de l'étude LATITUDE<sup>34</sup> montre un bénéfice pour cette hormonothérapie de nouvelle génération, associée à la prednisone et à une hormonothérapie anti-androgénique (ADT), par rapport à l'ADT seule (53,3 versus 36,5 mois) chez les patients nouvellement diagnostiqués. Un prolongement de la SSP du PSA, l'apparition des symptômes douloureux ou un nouvel événement osseux ont été également démontrés.

L'association de l'ADT aux anti-androgènes non stéroïdiens (enzalutamide et apalutamide) améliore le temps sans progression radiologique et diminue le risque de progression de 61 et 52% respectivement et ceci avec un bon profil de tolérance.<sup>35-37</sup> Toutefois, une majoration des événements cardiaques ischémiques sous apalutamide a été décrite.

Chez les patients atteints d'un carcinome rénal d'emblée métastatique à risque intermédiaire et de mauvais pronostic, le sunitinib seul en première ligne s'est montré non inférieur à la néphrectomie cytoréductive suivi de sunitinib, selon l'étude CARMENA.<sup>38</sup> Cependant, la chirurgie reste la première option chez les patients à faible risque et avec un seul site métastatique.

L'immunothérapie a montré un bénéfice de survie en première ligne pour le carcinome rénal métastatique; l'association ipilimumab/nivolumab et pembrolizumab/axitinib a montré des taux de réponse complète de 9 et 5,8% respectivement versus 1% pour le sunitinib seul,<sup>39-40</sup> avec un bénéfice plus marqué dans le sous-groupe sarcomatoïde (18,3 et 10%).

## MÉLANOME

A l'heure actuelle, le traitement standard d'un mélanome métastatique et de stade III opéré<sup>41-43</sup> est l'immunothérapie et les thérapies ciblées.<sup>44-46</sup> Différentes études de phase II ont démontré que le traitement néoadjuvant<sup>47-49</sup> par un anti-PD1 en monothérapie ou en combinaison avec un anti-CTLA4 ou une thérapie ciblée, permet d'obtenir une RCp chez 41%<sup>50</sup> des patients; dans ce groupe, aucun patient ayant reçu l'immunothérapie n'a progressé à 10 mois de suivi. En cas d'absence de RCp, la récurrence est plus marquée chez les patients traités par thérapie ciblée (70%) que par l'immunothérapie (22%).

La meilleure stratégie thérapeutique des patients avec métastases cérébrales n'est pas encore définie et fait l'objet d'étude. L'étude Checkmate 204 a démontré que l'association ipilimumab/nivolumab permet d'obtenir un bénéfice clinique intra-

crânien, définit comme maladie stable pour au moins 6 mois, une réponse partielle ou complète chez 57% des patients asymptomatiques, non prétraités;<sup>51</sup> ce bénéfice diminue à 22% pour les patients symptomatiques. Ces résultats placent cette association comme le traitement de choix chez les patients asymptomatiques.

Finalement, l'analyse de l'étude Keynote 054<sup>43</sup> a démontré que le risque de récurrence diminue en cas d'apparition d'une complication liée à l'immunothérapie. Néanmoins, ce risque augmente en cas de complication de grade 3-4, potentiellement lié au traitement immunosuppresseur qui doit être administré dans ces situations.<sup>52</sup>

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'immunothérapie en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie est le traitement de premier choix pour les carcinomes pulmonaires métastatiques en première ligne
- L'association des inhibiteurs de CDK4/6 à l'hormonothérapie augmente la survie globale des patients atteints d'un cancer mammaire métastatique hormonosensible
- L'utilisation des inhibiteurs de la PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) comme traitement de maintenance augmente la survie sans progression du carcinome ovarien et ceci indépendamment du statut *BRCA*
- Le traitement de sunitinib peut être une alternative à la chirurgie de cytoréduction chez les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique et de mauvais pronostic
- L'immunothérapie montre un bénéfice clinique chez les patients atteints d'un mélanome métastatique au niveau cérébral

1 \*\*Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2019;30:suppl\_5: v851-934.

2 Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall survival for patients with advanced Non-Small-Cell Lung Cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2518-27.

3 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-46.

4 Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E, et al. KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemtrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2019;90:13.

5 Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic squamous NSCLC: final analysis and progression after the next line of therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *Ann Oncol* 2019;30:suppl;abstract LBA852.

6 Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. IMPower150: Analysis of efficacy in patients (pts) with liver metastases (mets). *J Clin Oncol* 2019;37:9012.

7 Mansfield AS, Herbst RS, Gastro J, et al. Outcomes with pembrolizumab monotherapy in patients with PD-L1-positive NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-001, 010, 024 and 042. *Ann Oncol* 2019;30(suppl5):v602-v660.

8 Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer JC, et al. Pembrolizumab plus platinum-based chemotherapy in NSCLC with brain metastases: pooled analysis of KEYNOTE-021, 189, and 407. *Ann Oncol* 2019;30(suppl5):v602-v660.

9 \*\*Hellmann, MD, Paz-Ares L, Caro RB,

et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;epub ahead of print.

10 \*\* Gray JE, Villegas AE, Daniel DB, et al. Three-year overall survival update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 2019;37:8526.

11 \*Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:2395-405.

12 Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-16.

13 Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer treated with fulvestrant +/- ribociclib. *Ann Oncol* 2019;30(suppl5):v851-v934.

14 Sledge G, Toi M, Neven P, et al. MONARCH-2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(suppl5):v851-v934.

15 \*\*André F, Ciruelos E, Rubovskij G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-40.

16 Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-21.

17 Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol* 2019;30(suppl5):v851-934.

18 Tabernero J, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. KEYNOTE-062, Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or oesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl): abstrLBA4007.

19 Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al.

Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;epub ahead of print.

20 Kojima T, Muro K, Francois E, et al. KEYNOTE-181. Pembrolizumab versus chemotherapy as 1-line therapy for advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 4):abstr 2.

21 T Golan, P Hammel, M Reni, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381:317-27.

22 Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucicirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.

23 Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.

24 \*\*Boyer DJ, Cuthbert CA, O'Sullivan DE, et al. Association between adjuvant chemotherapy duration and survival among patients with stage II and III colon cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2:e194154.

25 Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177-88.

26 Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl):abstr 3508.

27 Ray-Coquard L, Pautier P, Pignata S, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. *Ann Oncol* 2019;30(suppl5):v851-934.

28 \*\*Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian

cancer. *N Engl J Med* 2019;epub ahead of print.

29 Falandry C, Savoye AM, Stefani L, et al. EWOC-1: a randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):5508.

30 Penson RT, Villalobos Valencia R, Cibula D, et al. Olaparib monotherapy versus (vs) chemotherapy for germline BRCA-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase III SOLO3 trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl. 15):5506.

31 Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:711-8.

32 Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2019;37:1470-8.

33 Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, et al. Efficacy and safety on nivolumab (Nivo) + ipilimumab (ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: results from CheckMate 358. *Ann Oncol* 2019;30(suppl5):v898.

34 Fizazi K, Tran NP, Frein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.

35 Armstrong A, Smulewicz RZ, Petrylak DP, et al. Phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: The ARCHES trial. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl7):687.

36 Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31.

37 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al.

- Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.
- 38 Mejean A, Thezenas S, Chevreau C, et al. Cytoreductive nephrectomy (CN) in metastatic renal cancer (mRCC) : Update on Carmena trial with focus on intermediate IMDC-risk population. *J Clin Oncol* 2019;35(suppl15):4508.
- 39 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
- 40 \*\*Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
- 41 Georgina V, Hauschild AH, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in Stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-23.
- 42 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in Resected Stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.
- 43 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in Resected Stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.
- 44 Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
- 45 Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
- 46 Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9.
- 47 Blank CU, Rozeman EA, Franchi L, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;24:1655-61.
- 48 Amaria R, Reddy SM, Tawbi HA, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018;24:1649-54.
- 49 Long G, Saw RPM, Lo S, et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAFV600 mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:961-71.
- 50 Menzies AM, Rozeman EA, Amaria RN, et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma. A pooled analysis from the international Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *ASCO Annual Meeting 2019:abstract 9503.*
- 51 \*\*Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018;379:722-73.
- 52 Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Prognostic and predictive value of an immune-related adverse event among stage III melanoma patients included in the EORTC 1325/KEYNOTE-054 pembrolizumab vs placebo trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):2517.

\* à lire

\*\* à lire absolument