

Claude Leroy

Dans cette rubrique, la rédaction présente brièvement des études significatives parues dans les grandes revues médicales internationales.

Le nirogacestat, un inhibiteur de la γ -sécrétase, se montre efficace et sûr dans les tumeurs desmoïdes

Les tumeurs desmoïdes, ou fibromatoses agressives, sont des tumeurs rares des tissus mous qui sont diagnostiquées chez environ 3 à 5 personnes par million chaque année.

Elles ne métastasent pas, mais elles sont localement agressives et invasives, pouvant déboucher sur des complications (sérieuses, mais rarement mortelles). La compression des structures vitales peut entraîner des douleurs intenses, des troubles fonctionnels, des lésions nerveuses et une obstruction ou une perforation intestinale. La prise en charge des tumeurs desmoïdes est difficile en raison de leur présentation variable et de l'évolution imprévisible de la maladie, avec une régression spontanée observée chez 20 à 30% des patients au fil du temps. Aucun traitement n'est approuvé actuellement.

Les tumeurs desmoïdes expriment fortement le gène Notch1. La suractivation conséquente de la voie Notch peut être régulée en inhibant la γ -sécrétase. Des études non cliniques ont montré que cette inhibition empêche la libération du domaine intracellulaire de Notch, ce qui bloque la signalisation de la voie Notch et la croissance cellulaire. Dans des études de phase I et II, le nirogacestat, un inhibiteur sélectif de la γ -sécrétase, a montré une activité antitumorale chez des patients atteints de tumeurs desmoïdes. Une équipe de chercheurs a réalisé une étude randomisée versus placebo de phase III sur cet inhibiteur, incluant 142 patients atteints de tumeurs desmoïdes en progression. Ils ont été randomisés pour recevoir deux fois par jour soit du nirogacestat (150mg), soit un placebo. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression.

Le nirogacestat a présenté un avantage significatif en termes de survie sans progression par rapport au placebo (*hazard ratio* pour la progression de la maladie ou le décès: 0,29; IC 95%: 0,15-0,55; $p < 0,001$). La probabilité d'absence de nouvel événement à 2 ans était de 76% avec le nirogacestat et de 44% avec le placebo. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse objective était significativement plus élevé avec le nirogacestat qu'avec le placebo (41% contre 8%; $p < 0,001$), avec un délai médian de réponse s'élevant à respectivement 5,6 mois et 11,1 mois. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète était de respectivement 7% et 0%. Des différences significatives ont été observées dans les résultats secondaires rapportés par les patients, dont la douleur, la charge symptomatique, le fonctionnement physique et la qualité de vie liée à la santé ($p \leq 0,01$). Par ailleurs, si les effets indésirables étaient fréquents, ils étaient également peu sévères: diarrhée (chez 84% des patients), nausées (54%), fatigue (51%), hypophosphatémie (42%) et éruptions maculopapuleuses (32%).

Gounder M, Ratan R, Alcindor T, et al. Nirogacestat, a γ -secretase inhibitor for desmoid tumors. *N Engl J Med* 2023;388:898-912.

Le pembrolizumab en traitement adjuvant seul ou néoadjuvant + adjuvant dans le mélanome avancé

On sait que les patients atteints d'un mélanome de stade III ou IV ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale restent exposés à un risque élevé de rechute.

Trois études randomisées ont montré que ces patients bénéficiaient d'un traitement adjuvant par un anticorps anti-PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab) par rapport à l'absence de traitement ou aux thérapies adjuvantes standard précédentes (interféron- α 2b ou ipilimumab). La question s'est posée de savoir si l'administration d'un anti-PD-1 avant même l'exérèse chirurgicale serait encore plus bénéfique. De fait, l'administration d'un traitement anti-PD-1 avant l'intervention (traitement dit néoadjuvant) s'est avérée supérieure à l'administration après l'intervention (traitement adjuvant) dans deux modèles murins de cancer du sein.

Pour vérifier si l'administration d'un traitement anti-PD-1 (pembrolizumab) chez l'humain avant ainsi qu'après la chirurgie donnerait de meilleurs résultats que son administration uniquement après la chirurgie dans le mélanome, une équipe de chercheurs a mis sur pied une étude de phase II incluant des patients porteurs d'un mélanome de stade IIIB à IVC résecable. Le principal critère d'évaluation était la survie sans événement (survie sans récurrence post-chirurgicale, sans progression tumorale et sans effets toxiques) avant l'instauration du traitement adjuvant. Les 313 patients ont été randomisés entre un groupe néoadjuvant + adjuvant (3 doses de pembrolizumab [200mg IV] avant l'intervention chirurgicale, cette dernière étant suivie par 15 doses de pembrolizumab) et un groupe adjuvant seul (intervention chirurgicale, suivie par 18 doses de pembrolizumab) pendant environ 1 an, ou jusqu'à ce que la maladie réapparaisse, ou encore jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables.

Les résultats observés par les chercheurs se sont révélés positifs pour la stratégie combinée: après un suivi médian de 14,7 mois, le groupe néoadjuvant + adjuvant affichait une probabilité de survie sans événement significativement supérieure à celle du groupe adjuvant seul ($p = 0,004$). Dans l'analyse par *landmark**, le taux de survie sans événement à 2 ans s'élevait à 72% (intervalle de confiance [IC] à 95%: 64-80) dans le groupe néoadjuvant + adjuvant et à 49% (IC 95%: 41-59) dans le groupe adjuvant seul.

Sur le plan de la sécurité, le pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables liés au traitement \geq grade 3 pendant le traitement était de 12% dans le groupe néoadjuvant + adjuvant et de 14% dans le groupe adjuvant seul.

* Cette méthode permet de prendre en compte les variables d'exposition dépendantes du temps.

Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2023;388:813-23.

Le dostarlimab améliore la survie dans le cancer de l'endomètre primaire ou récidivant

Si l'association carboplatine/paclitaxel est le traitement chimiothérapeutique standard de 1^{ère} intention dans le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, les résultats à long terme n'en sont pas moins médiocres, avec une survie médiane globale inférieure à 3 ans.

Les tumeurs présentant un déficit de réparation des mésappariements (*mismatch repair deficiency*, dMMR) et une forte instabilité des microsatellites (*microsatellite instability-high*, MSI-H) représentent 25 à 30% des cancers de l'endomètre. L'expression accrue de PD-1 et de ses ligands (PD-L1 et PD-L2) ainsi que la charge mutationnelle tumorale élevée associée aux tumeurs dMMR/MSI-H les rendent potentiellement sensibles aux traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1.

Le dostarlimab, un inhibiteur actif du point de contrôle immunitaire ciblant le récepteur PD-1, est approuvé dans l'Union européenne pour le traitement du cancer de l'endomètre avancé ou récidivant dMMR/MSI-H. Et comme l'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie peut exercer un effet synergique, des chercheurs ont entrepris de comparer l'efficacité et la sécurité du dostarlimab versus placebo, combinés à l'association carboplatine + paclitaxel, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant. Cette étude de phase III incluait 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre primaire avancé de stade III ou IV ou en première récurrence, dont 118 (23,9%) présentant une tumeur dMMR/MSI-H. Elles ont été randomisées pour recevoir soit du dostarlimab (500mg), soit un placebo, plus l'association carboplatine + paclitaxel, puis du dostarlimab (1.000mg) ou un placebo toutes les 6 semaines pendant 3 ans maximum.

Dans la population dMMR/MSI-H, le taux de survie sans progression estimée à 24 mois s'élevait à 61,4% (intervalle de

confiance [IC] à 95%: 46,3-73,4) dans le groupe dostarlimab et à 15,7% (IC 95%: 7,2-27,0) dans le groupe placebo (*hazard ratio* [HR] pour la progression ou le décès: 0,28; IC 95%: 0,16-0,50; $p < 0,001$). Dans la population globale, le taux de survie sans progression à 24 mois était de 36,1% (IC 95%: 29,3-42,9) dans le groupe dostarlimab et de 18,1% (IC 95%: 13,0-23,9) dans le groupe placebo (HR: 0,64; IC 95%: 0,51-0,80; $p < 0,001$). Quant au taux de survie globale à 24 mois, il s'élevait à 71,3% (IC 95%: 64,5-77,1) avec le dostarlimab et à 56,0% (IC 95%: 48,9-62,5) avec le placebo (HR pour le décès: 0,64; IC 95%: 0,46-0,87).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées (53,9% des patientes du groupe dostarlimab et 45,9% de celles du groupe placebo), l'alopécie (53,5% et 50,0%) et la fatigue (51,9% et 54,5%).

En résumé, le schéma combinant le dostarlimab et l'association carboplatine + paclitaxel a augmenté de manière significative la survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, avec un bénéfice plus marqué dans la population dMMR/MSI-H.

Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2216334

Résultats à 15 ans de la surveillance, de la chirurgie ou de la radiothérapie du cancer de la prostate

Malgré les progrès récents dans la détection précoce et le traitement du cancer de la prostate localisé, sa prise en charge reste controversée, avec un risque non négligeable de surtraitement ou de sous-traitement.

Entre 1999 et 2009, au Royaume-Uni, 82.429 hommes âgés entre 50 et 69 ans ont subi un dosage du PSA (*prostate-specific antigen*) dans le cadre de l'étude ProtecT (*Prostate Testing for Cancer and Treatment*). Les chiffres de l'évolution de ces hommes après un suivi médian de 15 ans viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* (1).

Un cancer de la prostate localisé a été diagnostiqué chez 2.664 hommes. Parmi eux, 1.643 ont été enrôlés dans une étude visant à évaluer l'efficacité des traitements, dont 545 ont été randomisés pour ne bénéficier que d'une surveillance active, 553 pour subir une prostatectomie et 545 pour subir une radiothérapie. Les auteurs ont comparé les résultats en ce qui concerne le décès dû au cancer de la prostate (critère principal), ainsi que le décès toutes causes confondues, les métastases, la progression de la maladie et l'instauration d'une thérapie de privation androgénique au long cours (critères secondaires). Le suivi a été complet pour 1.610 patients (98%).

Une analyse de stratification des risques a montré que plus d'un tiers des patients présentaient une maladie à risque intermédiaire ou élevé au moment du diagnostic. 45 patients (2,7%) sont décédés des suites de leur cancer: 17 (3,1%) dans le groupe surveillance active, 12 (2,2%) dans le groupe prostatectomie et 16 (2,9%) dans le groupe radiothérapie ($p = 0,53$ pour la comparaison globale). Un décès toutes causes confondues est survenu chez 356 patients (21,7%), avec une proportion similaire dans les 3 groupes. Des métastases sont apparues chez 51 patients (9,4%) du groupe surveillance active, chez 26 (4,7%) du groupe prostatectomie et chez 27 (5,0%) du groupe radiothérapie. Une privation androgénique au long cours a été initiée chez respectivement 69 (12,7%), 40 (7,2%) et 42 patients (7,7%). Une progression clinique a été observée chez 141 (25,9%), 58 (10,5%) et 60 patients (11,0%). Dans le groupe surveillance active, 133 patients (24,4%) étaient en vie

sans traitement du cancer de la prostate à la fin du suivi. Aucun effet différentiel sur la mortalité spécifiquement liée au cancer n'a été observé en relation avec le niveau initial du PSA, le stade ou le grade de la tumeur, ou le score de stratification des risques.

En résumé, après 15 ans de suivi, la mortalité spécifique du cancer de la prostate était faible, quelle que soit la stratégie choisie. Pour les auteurs, le choix du traitement du cancer de la prostate localisé implique de déterminer un compromis entre ses avantages et ses inconvénients.

Dans un commentaire associé à l'article (2), le professeur Oliver Sartor (Nouvelle-Orléans) avance qu'aujourd'hui comme hier, des approches moins intensives du traitement du cancer de la prostate sont manifestement nécessaires: «Lorsque l'étude ProtecT a été lancée, l'approche typique du dépistage consistait à doser le PSA, à effectuer une biopsie en cas de PSA élevé, pour ensuite traiter le cancer éventuel. Cette approche simpliste a radicalement changé à la suite des données recueillies depuis 1999. Le dosage du PSA n'est plus la norme. Aujourd'hui, en présence d'un PSA élevé, les données suggèrent d'utiliser l'IRM multiparamétrique pour effectuer une biopsie sélective uniquement en présence d'un score PI-RADS 3-5.»

L'éditorialiste cite d'autres limites à l'étude ProtecT, mais ajoute que «ses résultats fournissent des données précieuses pour éclairer la prise de décision dans le grand groupe d'hommes atteints d'un cancer de la prostate à risque faible ou intermédiaire».

1. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023; 388:1547-58.
2. Sartor O. Localized prostate cancer — Then and now. *N Engl J Med* 2023; 388:1617-8.

Traitement adjuvant par nivolumab et ipilimumab dans le carcinome rénal localisé après néphrectomie: analyse intermédiaire de CheckMate 914

Le traitement standard actuel du carcinome rénal localisé et non métastatique (stade I-III) est la néphrectomie partielle ou radicale. Cependant, jusqu'à 40% des patients de stade II ou III ayant subi une néphrectomie finissent par rechuter, et la plupart d'entre eux mourront d'une maladie métastatique.

Les options de traitement adjuvant sûres et efficaces qui permettent un contrôle durable de la maladie et des bénéfices de survie à long terme sont peu nombreuses pour les patients atteints d'un carcinome rénal. Les études sur les traitements adjuvants à base de cytokines, de radiothérapie et de vaccins n'ont pas montré de bénéfices, et des résultats incohérents ont été rapportés avec les thérapies ciblant le VEGFR. Par contre, malgré des effets toxiques notables et des résultats contradictoires, le sunitinib adjuvant est autorisé aux États-Unis pour les patients atteints de carcinome rénal à haut risque, en raison de l'amélioration de la survie sans maladie par rapport au placebo dans l'étude S-TRAC.

Dans ce contexte, l'étude randomisée de phase III CheckMate 914 vise à évaluer un traitement adjuvant par nivolumab + ipilimumab par rapport à un placebo. Ses auteurs viennent de publier les résultats de la partie A (analyse intermédiaire). La partie A de cette étude internationale et multicentrique incluait 816 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires localisé et présentant un risque élevé de récurrence après une néphrectomie radicale ou partielle effectuée entre 4 et 12 semaines avant la randomisation. Les patients ont été randomisés vers un groupe placebo et un groupe nivolumab (240mg IV toutes les 2 semaines; 12 doses) + ipilimumab (1mg/kg IV toutes les 6 semaines; 4 doses). La randomisation a été stratifiée en fonction du stade TNM et de la néphrectomie (partielle ou radicale).

Avec un suivi médian de 37,0 mois, la survie médiane sans maladie n'a pas été atteinte dans le groupe traitement et s'élevait à 50,7 mois (IC 95%: 48,1 à non estimable) dans le groupe placebo (*hazard ratio*: 0,92; intervalle de confiance à 95%: 0,71-1,19; $p = 0,53$). Le nombre d'événements requis pour l'analyse

intermédiaire prévue sur la survie globale n'a pas été atteint au moment de l'analyse. 155 (38%) des 404 patients du groupe traitement et 42 (10%) des 407 patients du groupe placebo ont présenté des effets indésirables de grade 3 à 5. Les effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement chez 129 (32%) patients du premier groupe et à l'arrêt du placebo chez 9 (2%) patients du groupe contrôle. Quatre décès ont été attribués au traitement à l'essai, aucun ne l'a été au placebo.

Au terme de cette analyse, les auteurs concluent que le traitement adjuvant par nivolumab + ipilimumab n'a malheureusement pas amélioré la survie sans maladie chez les patients atteints d'un carcinome rénal localisé qui présentent un risque élevé de récurrence après néphrectomie.

Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:821-32.

L'hyperfractionnement de la radiothérapie avec modulation d'intensité serait bénéfique dans le carcinome nasopharyngé localement avancé et récurrent

Chez les patients présentant un carcinome nasopharyngé résecables, des études antérieures ont montré que la chirurgie endoscopique était associée à de meilleurs résultats en termes de survie que la ré-irradiation, et elle est ainsi devenue la norme thérapeutique.

Par contre, la ré-irradiation reste la seule option de sauvetage possible avec un objectif curatif chez les patients qui présentent des lésions localement plus avancées, non résecables. Cependant, la ré-irradiation en fractionnement standard du carcinome nasopharyngé localement avancé et récurrent après radiothérapie antérieure à haute dose est souvent associée à une toxicité tardive substantielle, qui annule son bénéfice global. Dans ce cadre, la question se pose de savoir si un hyperfractionnement pourrait améliorer le pronostic. Une équipe de chercheurs a donc voulu comparer l'efficacité et la sécurité de l'hyperfractionnement et du fractionnement standard dans le cadre de la radiothérapie avec modulation d'intensité (RTMI).

Dans leur étude multicentrique de phase III, 144 patients porteurs d'un carcinome nasopharyngé indifférencié ou différencié, non kératinisant, avancé et localement récurrent, ont été randomisés pour recevoir soit un hyperfractionnement (65Gy en 54 fractions, administrées 2 fois par jour avec un intervalle de temps interfractionnel d'au moins 6 heures), soit un fractionnement standard (60Gy en 27 fractions, administrées 1 fois par jour). La RTMI a été utilisée dans les deux groupes. Les critères d'évaluation primaires étaient l'incidence des complications tardives sévères (définie comme l'incidence des complications tardives radio-induites de grade ≥ 3 survenant 3 mois après la fin de la radiothérapie jusqu'au dernier suivi) et la survie globale (définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès toutes causes confondues).

Après un suivi médian de 45,0 mois, l'incidence de la toxicité tardive radio-induite de grade ≥ 3 était significativement plus faible dans le groupe hyperfractionnement (23 [34%] des 68 patients) que dans le groupe fractionnement standard (39 [57%] des 68 patients; différence entre les groupes: -23%; intervalle de confiance [IC] à 95%: -39 à -7; $p = 0,023$). Les patients du groupe hyperfractionnement ont bénéficié d'une meilleure survie globale à 3 ans (74,6% [IC 95%: 64,4 à 84,8] versus 55,0% [IC 95%: 43,4-66,6]; hazard ratio pour le décès: 0,54; IC 95%: 0,33-0,88; $p = 0,014$).

Sur le plan des effets indésirables, il y a eu moins de complications tardives de grade 5 dans le groupe hyperfractionnement (5 [7%] cas d'hémorragies nasales) que dans le groupe fractionnement standard (16 [24%], dont 2 [3%] nécroses nasopharyngées, 11 [16%] hémorragies nasales et 3 [4%] nécroses du lobe temporal).

En conclusion, pour les auteurs, la radiothérapie hyperfractionnée avec modulation d'intensité pourrait être utilisée comme norme de soins dans cette population de patients.

Rui You, You-Ping Liu, Yu-Long Xie, et al. Hyperfractionation compared with standard fractionation in intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:917-27.

Reçu: 15/05/2023 – Accepté: 20/05/2023