

ACTUALITÉS BIBLIOGRAPHIQUES

ACTUALITÉS
BIBLIOGRAPHIQUES

Newsletter SFjRO

Sélection, résumés, conception et illustrations : **ABOUELFATTAH Yazid**

Sélection des articles : **LARNAUDIE Audrey, ZHOU Yuedan**

Relecture : **LARNAUDIE Audrey, CAMPS – MALEA Alizée**

Moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: 3-year toxicity results of a multicenter randomized phase 3, non-inferiority trial, Fonteyne et al

Population

N=346

Âge médian = 72 ans (49-89)

Patients atteints d'adénocarcinome prostatique non métastatique avec preuve histologique

53 % de haut risque, 41% de risque intermédiaire, 6% de bas risque

86% ont bénéficié d'hormonothérapie à un moment dans leur parcours de soins

Intervention

Randomisation en deux bras :

A) 67 Gy/25f de 2,68 Gy à la prostate en totalité et aux vésicules séminales

B) 56 Gy /16f de 3,5 Gy à la prostate en totalité et aux vésicules séminales, 4 jours par semaine (bras expérimental)

170 Patients attribués au bras A

172 Patients attribués au bras B



Critère de jugement principal

H0 : Équivalence des deux schémas de traitement **sur la toxicité gastrointestinale aiguë de grade II+** avec une marge de non infériorité de 10%.

Résultats

Non infériorité du protocole de traitement hypofractionné en 16 séances en terme de toxicité digestive de grade II+.

Bras A :

Toxicité Génitourinaire :

Aiguë : 52 % de grade II, 9% de grade III.

Tardive : 37% de grade II, 10% de grade III+

Toxicité Gastrointestinale :

Aiguë : **24% de grade II+**

Tardive : 19% de grade II, 4% de grade III+

Bras B :

Toxicité Génitourinaire :

Aiguë : 53 % de grade II, 7% de grade III.

Tardive : 36% de grade II, 6% de grade III+

Toxicité Gastrointestinale :

Aiguë : **24% de grade II+**

Tardive : 15% de grade II, 4% de grade III+

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38278333/>



Induction Chemotherapy Followed by Radiotherapy vs Chemoradiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma, A Randomized Clinical Trial, Jinxuan Dai et al

Population

N=383
 Patients avec diagnostic confirmé d'UNCT de stade III-IVB non pré-traités
 KPS >70%
 Âge <70 ans
 Sex Ratio = 2.8 H/F

Critère de jugement principal

H0 : Équivalence des deux schémas de traitement sur la **PFS à 3 ans**, avec une marge de non infériorité de 10%

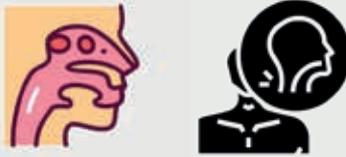
Intervention

Randomisation en deux bras :
 A) Chimiothérapie d'induction, puis radiothérapie seule (IC-RT)
 B) Chimiothérapie d'induction, puis radiochimiothérapie (IC-CCRT)

Chimiothérapie d'induction par 3 cycles de TPF

Chimiothérapie concomitante par CDDP 30mg/m² hebdomadaire (NB : les recommandations européennes préconisent l'utilisation de cisplatine à la dose de 100mg/m² /3 semaines ou 40 mg/m² hebdomadaire <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943210-7>)

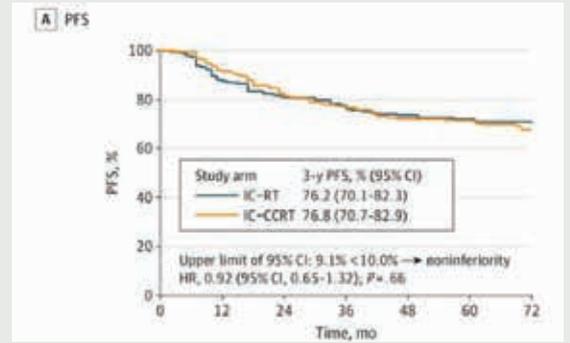
193 Patients attribués au bras A
 190 Patients attribués au bras B



Résultats

Pas de différence significative de PFS à 3 ans (IC-CCRT = 76.8%, IC-RT = 76.2%)
 Pas de différence significative d'OS à 3 ans (IC-CCRT = 86.8%, IC-RT = 86%)

↳ Incidence des effets secondaires de grade III/IV aigus dans le groupe avec radiothérapie seule (54% vs 73%, p<0,001)



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38329737/>



Reduced-Volume Irradiation of Uninvolved Neck in Patients With Nasopharyngeal Cancer: Updated Results From an Open-Label, Noninferiority, Multicenter, Randomized Phase III Trial, Huang et al

Population

N= 446
 Patients avec diagnostic confirmé d'UNCT T1-T4 N0 ou N1 M0
 KPS >=70%.
 Âge <65 ans
 Sex Ratio = 2.4 H/F

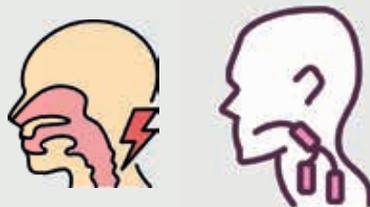
Critère de jugement principal

H0 : Équivalence des deux schémas de traitement sur la **survie sans récurrence locorégionale à 3 ans**, avec une marge de non infériorité de 8%

Intervention

Randomisation en deux bras :
 A) Irradiation totale des aires ganglionnaires = WNI : Aires II, III, IV, Va Vb , ganglions rétropharyngés (=VIIa) de façon bilatérale
 B) Irradiation des aires ganglionnaires de l'hémicou indenne = UNI : Aires II, III, Va, ganglions rétropharyngés (=VIIa), (désescalade avec omission de traitement de l'aire IV et Vb)

222 Patients attribués au bras WNI
 224 Patients attribués au bras UNI

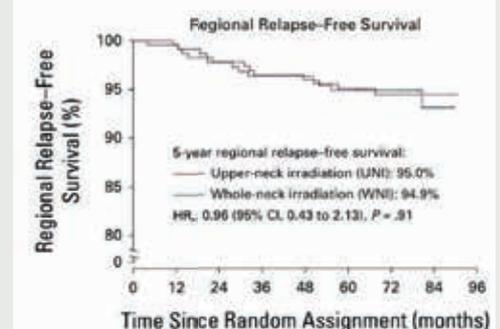


Résultats

Update des résultats à 5 ans de suivi (premiers résultats publiés en Février 2022)

Pas de différence significative de survie sans récurrence locorégionale à 5 ans (95 % dans UNI vs 94.9% dans WNI)

↳ Incidence des effets secondaires tardifs à 5 ans : hypothyroïdie (34 vs 48%), dysphagie (14 vs 27%), séquelles cutanées (29 vs 46%), sténose carotidienne (15 vs 26%)



<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.23.02086?af=R>



Testosterone recovery after androgen deprivation therapy in localised prostate cancer: Long-term data from two randomised trials, Nabid et al

Population

Regroupement de données issues de 2 essais randomisés de phase III :

1) Androgen deprivation therapy and radiotherapy in Intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial, Nabid et al

2) Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial, Nabid et al

Essai n° 1 = ADK de risque intermédiaire

Essai n° 2 = ADK de haut risque

Design

Bras de l'essai clinique n° 1 :

- Radiothérapie prostatique seule à 76 Gy (= groupe contrôle)
- Radiothérapie prostatique à 76 Gy + Hormonothérapie de 6 mois
- Radiothérapie prostatique à 70 Gy + Hormonothérapie de 6 mois

Bras de l'essai clinique n°2:

- Radiothérapie pelvienne + hormonothérapie longue de 18 mois
- Radiothérapie pelvienne + hormonothérapie longue de 36 mois

Au total :

N = 191 dans le groupe **sans hormonothérapie** (=contrôle)

N = 386 dans le groupe **6 mois d'hormonothérapie**

N = 330 dans le groupe **18 mois d'hormonothérapie**

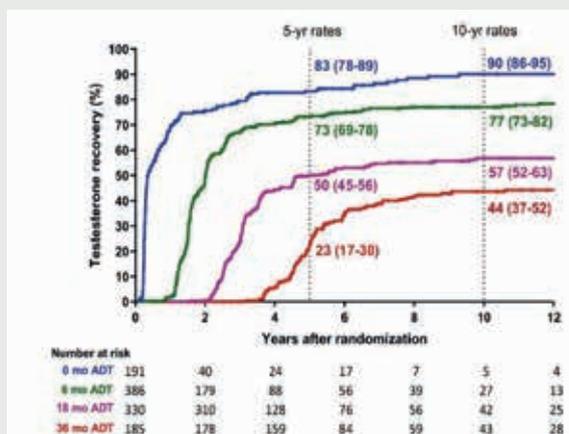
N = 185 dans le groupe **36 mois d'hormonothérapie**



Résultats

Facteurs influençant significativement la récupération:

- **L'âge** (71.6% de récupération <70 ans vs 62,3% >70 ans)
- **Le taux basal de testostérone**
- **La durée d'hormonothérapie** (cf graphique)
- **Autres comorbidités** : diabète, BPCO



"Paramètres étudiés"

Facteurs prédictifs de récupération

Taux et cinétique de récupération de la production de testostérone endogène

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38552845/>



Late urinary toxicity and QOL with pelvic radiotherapy for high-risk prostate cancer: Dose-effect relations in the POP-RT randomized phase III trial, Maitre et al

Population

Utilisation des données de l'étude POP-RT publiée en 2021 afin de **rechercher un effet dose/toxicité sur les EI tardifs urinaires**

N= 224

Patients atteints d'adénocarcinome prostatique non métastatique avec preuve histologique.

ADK prostatique de risque élevé ou très élevé

Risque d'atteinte ganglionnaire >20% (Roach)

Âge médian = 66 ans

Critère de jugement principal

Survie sans récurrence biochimique (= bRFS) à 5 ans

Relation dose/toxicité urinaire

Intervention

Randomisation en deux bras :

A) **Radiothérapie prostatique seule** : 68 Gy/ 25f (=PORT Prostate Only RT)

B) **Radiothérapie pelvienne**: 68Gy/25f dans la prostate, 50Gy/25f dans les aires de drainage pelviennes (**WPRT** : Whole Pelvic RT)

114 Patients attribués au bras PORT

110 Patients attribués au bras WPRT

Etude de la dose reçue à la vessie par incrément de 5 Gy (V5,V10,V15 ...) et corrélation à l'incidence des EI urinaires tardifs GII+



Résultats

Données dosimétriques entièrement disponibles pour 193/224 patients

Après un suivi médian de 68 mois :

- **Amélioration de la bRFS et de la survie sans maladie dans le groupe WPRT (95.0% vs 81.2% p<0,0001, données publiées en Avril 2021)**

Après un suivi médian de 75 mois :

- **Incidence de toxicité urinaire grade III+ équivalente dans les 2 groupes et faible** (environ 5%)

- **↑Toxicité urinaire grade II+ dans le groupe WPRT (31,3% vs 22,7%)** (bien que **non statistiquement significative**)

- **Scores de qualité de vie similaire entre les deux groupes**

Aucun des paramètres dosimétriques/cliniques étudiés n'a été mis en corrélation de façon significative à l'augmentation de la toxicité urinaire tardive (Vx urinaire, ATCD RTUP, âge, diabète, toxicité aigue urinaire, TNM initial..)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38552989/>



Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial, Machiels et al

Population

N=804 ; Sex Ratio = 4,6 H/F

PS 0-1

Âge moyen = 58.7 ans

Pas de sélection selon le score CPS.

Patients avec diagnostic prouvé de carcinomes épidermoïdes ORL localement avancés :
 - Tumeur oropharynx P16+ : T4NX ou TXN3 minimum
 - Tumeur de la cavité orale: récusée chirurgicalement
 - Autres tumeurs P16-: T3NX ou TXN2a minimum.

Critère de jugement principal:

Survie sans événements (survie sans récurrence, progression locorégionale, métastases à distance, chirurgie de rattrapage, décès).

Intervention

Randomisation en deux bras :

- A) Radiochimiothérapie standard + placebo (402 patients)
- B) Radiochimiothérapie + Pembrolizumab (402 patients)

C1 Pembrolizumab (ou placebo) 1 semaine avant début de la radiothérapie, puis /3 semaines

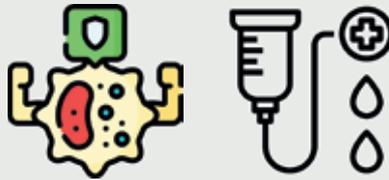
Chimiothérapie concomitante par Cisplatine (100 mg/m²) / 3 semaines

Radiothérapie délivrée en 35 fractions:

70 Gy : lésion primitive tumorale et ganglions avec atteinte macroscopique

63 Gy : volume à risque intermédiaire (optionnel)

56 Gy : volume à faible risque (= volume prophylactique tumoral et ganglionnaire)

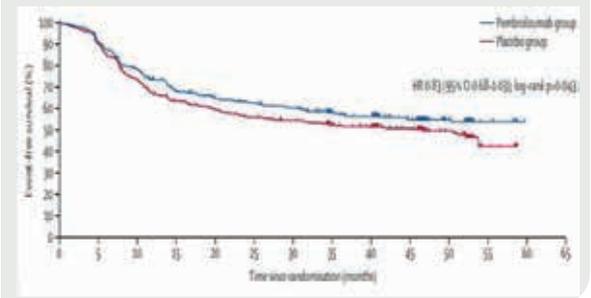


Résultats

Pas d'amélioration de survie sans événements significative dans le groupe immunothérapie après 47.7 mois de suivi médian (HR = 0.83 [0.68-1,03])

↗ **Incidence d'effets secondaires graves dans le groupe immunothérapie** (62 vs 49%, principalement à type de pneumopathie, insuffisance rénale aiguë, neutropénie fébrile)

Pas de bénéfice à l'adjonction d'immunothérapie retrouvé chez cette population (sans sélection sur score CPS)



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38561010/>



A multicentric randomized controlled phase III trial of adaptive and 18F-FDG-PET-guided dose-redistribution in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (ARTFORCE), de Leeuw et al

Population

Evaluation de la redistribution de dose guidée par TEP-TDM avec hotspot dans les zones hypermétaboliques

Essai comportant 4 bras initialement avec objectif de comparaison entre cetuximab/cisplatine en traitement concomitant, design modifié à cause de pénuries de distribution de cetuximab

N=221 ; Sex Ratio = 3.1 H/F

PS 0-1

Diagnostic de carcinome épidermoïde de l'oropharynx, hypopharynx ou cavité orale localement avancé (>T3NX M0)

Critère de jugement principal:

Contrôle locorégional à 2 ans

Toxicité à 2 ans

Intervention

Randomisation en deux bras :

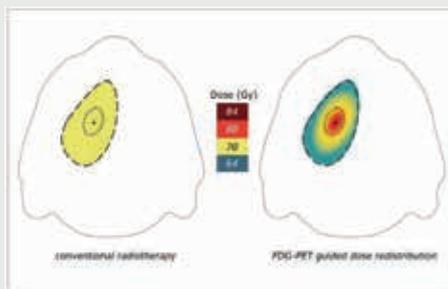
A) **Radiothérapie conventionnelle (=cRT) = 116 patients**
 GTVp (volume tumoral principal) = GTVp + 10 mm
 PTVp (=GTVp + 3mm) = 70 Gy/35f

B) **Radiothérapie guidée par TEP (=rRT) = 110 patients**
 GTVpet = 50% SUVmax délimité sur fusion TEP
 GTVp = GTVp + 10 mm

PTVpet (=GTVpet + 3mm) = **escalade de dose jusqu'à 84 Gy dans 2% du PTV au maximum.**

PTVp (=GTVp + 3mm - PTV PET) = dose minimale à 64 Gy

Replanification systématique à la 3ème semaine de t



Résultats

Recrutement incomplet (84% de l'objectif NSN atteint)

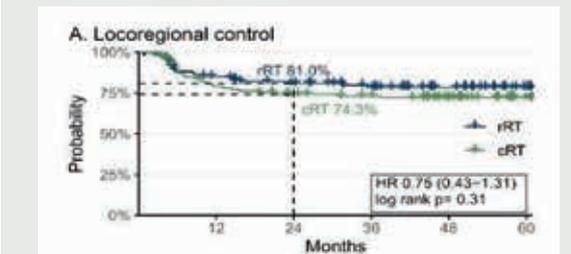
Dose moyenne délivrée dans le PTV-PET = 77 Gy (70-84)

Contrôle locorégional similaire dans les 2 groupes à 2 ans :
 rRT = 81 % [74-89] vs cRT = 74 % [66-83] p=0.31

Pas de surtoxicité significative moyennant une désescalade à 64 Gy en périphérie de PTV et une replanification à la 3ème semaine

En analyse post-hoc : bénéfice potentiel en **contrôle local** pour les tumeurs de l'oropharynx (HR= 0.31 [0.10-0.95]) et les tumeurs N0/N1 (HR=0.21 [0.05-0.93])

NB : Résultats à interpréter dans les limites d'un échantillon de patients faible (N=63 pour les N0, N=147 pour les tumeurs de l'oropharynx)



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38636708/>



Dose-intensified stereotactic body radiotherapy for painful vertebral metastases: A randomized phase 3 trial, Guckenberger et al

Population

N=63, sex ratio = 1.7 H/F

KPS>60%, espérance de vie > 1 an

Âge médian = 66 ans (21-86)

Tumeurs solides avec métastases vertébrales douloureuses (2 sites distincts maximum)

Primitifs inclus dans l'étude : poumon (≈33.5%) prostate (≈17.5%) sein (≈14.5%) ORL (≈8%), colorectal (5%), mélanome (≈3%), rein (3%), foie (≈1,5%), sarcome (≈3%), autre (≈11%)

Exclusion des fractures instables, et des patients avec déficit neurologique

Pas de traitement systémique concomitant

Critère de jugement principal:

Amélioration >2 points de la douleur sur EVA 0-10 à 6 mois

Suivi de la consommation en équivalent morphine/jour

Intervention

Randomisation en deux bras :

- A) Patients traités par SBRT
- B) Patients traités par RTE conventionnelle

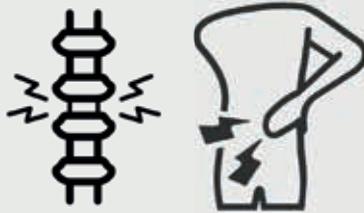
Dans le groupe SBRT:

Pour les lésions sans épidurite : 40 Gy/5f
Pour les lésions avec épidurite : 48.5 Gy/10f

Dans le groupe radiothérapie standard:

Pour les lésions sans épidurite : 20 Gy/5f
Pour les lésions avec épidurite : 30 Gy/10f

33 patients attribués au groupe SBRT
30 patients attribués au groupe RTE standard



Résultats

Meilleure analgésie dans le groupe SBRT à 6 mois (69.4% vs 41.9 %, soit un bénéfice d'environ 65% [20-86%] (p=0,02)

Consommation en équivalent morphine similaire entre les deux groupes

Pas de différence d'incidence de fracture vertébrale entre les deux groupes

Cette amélioration significative pourrait être expliquée par une meilleure consolidation osseuse du fait d'un contrôle local plus durable dans le temps, grâce à l'escalade de dose permise par la radiothérapie en condition stéréotaxique

NB : Les recommandations européennes actuelles (ESTRO) préconisent l'utilisation d'un protocole en 1 fraction unique de 8 Gy dans le traitement des métastases osseuses douloureuses non compliquées

<https://www.thegreenjournal.com/action/showPdf?pii=S0167-8140%2822%2904130-5>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38581694/>



Efficacy and Toxicity of Moderately Hypofractionated Radiotherapy with Helical TomoTherapy versus Conventional Radiotherapy in Patients with Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemotherapy: A Multicentre, Randomized Phase III Trial, Zhang et al

Population

N=146, Sex ratio = 4,6 H/F

Patients avec diagnostic prouvé histologiquement de CPNPC

PS 0-2, sans dénutrition sévère

Âge médian = 65 ans

Population asiatique : 45% de non fumeurs, 31% d'adénocarcinome pulmonaire (dont 43% mutés EGFR/ALK et 9% mutés KRAS/MET/ROS1).

NB : l'effet recherché ici est bien une escalade de dose relative biologique, il s'agit donc d'un essai de supériorité

Critère de jugement principal:

Survie globale à 3 ans

Suivi de la toxicité

Intervention

Randomisation en deux bras :

- A) Radiothérapie conventionnelle (=Con-RT) : 60 Gy/30f = 73 patients
- B) Radiothérapie hypofractionnée (Hypo-RT) : 60 Gy/20f = 73 patients

CTV tumoral = GTVt + 6-8 mm.

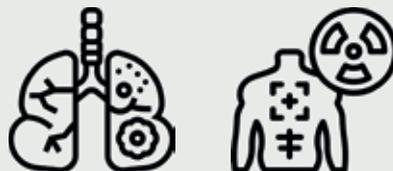
CTV nodal = GTVn + aire correspondante

Traitement délivré par un accélérateur linéaire type Tomotherapy dans le groupe HypoRT

Marge de 1-1,5 cm pour mouvements respiratoires

NB : Les recommandations françaises (RECORAD) préconisent l'utilisation d'un protocole de 66Gy/33f. Ce dernier est équivalent en EQD2 au protocole de 60Gy/30f en se basant sur un $\alpha/\beta=10$.

2 cycles de chimiothérapie concomitante par doublet de platine, puis 2 cycles de consolidation

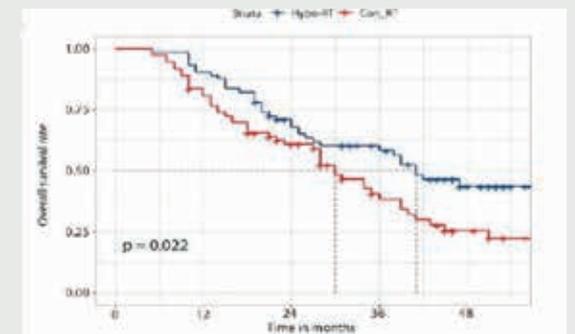


Résultats

↑ survie globale à 3 ans de façon significative dans le groupe Hypo-RT (58.4 vs 38.4%) après un suivi médian de 46 mois p=0.02

Pas de différence de toxicité significative

L'utilisation du Durvalumab dans le traitement des CPNPC localement avancés non résectables (essai PACIFIC) n'était pas encore approuvée lors de l'élaboration du protocole de cet essai clinique, aucun patient n'a donc reçu d'immunothérapie.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38631536/>



Involved-site radiotherapy is equally effective and less toxic than Involved-field radiotherapy in patients receiving combined modality treatment for early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma - an analysis of the randomized phase III HD17 trial of the German Hodgkin Study Group, Rosenbrock et al

Population

N=311

Patients avec diagnostic prouvé de maladie de Hodgkin de stade précoce, de pronostic défavorable

Âge médian ≈ 28 ans

Sex Ratio : 0.89 H/F

IFRT : irradiation extensive de l'ensemble de l'aire ganglionnaire initialement atteinte.

ISRT : irradiation du volume ganglionnaire initialement atteint, en prenant en compte les différences de positionnement lors des différents examens d'imagerie (= marges dans PTV) et les éventuelles modifications anatomiques

Critère de jugement principal:

Survie sans progression

Toxicité

Intervention

Randomisation en deux bras :

A) Traitement multimodal standard (CMT) : 2 eBEACOPP + 2 ABVD + IFRT de clôture
B) Traitement expérimental : 2 eBEACOPP + 2 ABVD puis RTE guidée par TEP

Dose de traitement : 30-30.6 Gy/ 1,8-2 Gy
Techniques utilisées : 45% 3DCRT - 55% IMRT

Autres détails : <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101169>

Volumes :

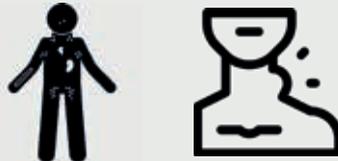
- IFRT : selon recommandations historiques ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0959-7534\(20\)31234-5/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0959-7534(20)31234-5/pdf))

- ISRT :

CTV = ADP pré-chimiothérapie
PTV = CTV + expansion géométrique de 1-2 cm dans toutes les directions, et 3 cm d'expansion en crano-caudal.

156 patients dans le groupe IFRT

155 patients dans le groupe ISRT

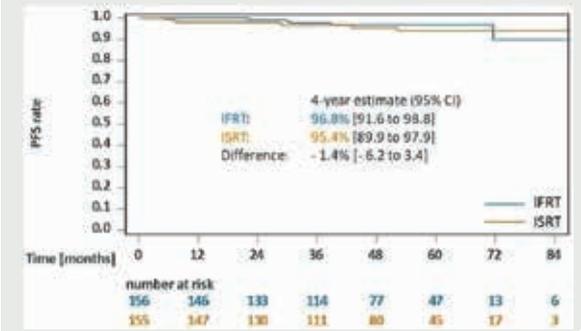


Résultats

Survie sans progression équivalente entre les deux groupes (95.4% ISRT vs 96.8% IFRT) après un suivi médian de 49 mois

↳ significative de la toxicité aiguë (2.6% d'EI grade III+ vs 8.5%). Aucune mucite de grade III+ dans le groupe ISRT vs 4.6% dans le groupe IFRT.

Le traitement par ISRT est non inférieur et moins toxique que le traitement par IFRT. Bien que la technique IFRT soit obsolète, il s'agit là de la première comparaison directe entre les 2 techniques montrant une non infériorité statistique.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38631539/>



Phase III randomized trial of intensity-modulated proton therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for the treatment of head and neck oropharyngeal carcinoma (OPC), Frank et al

Population

N=440 ; PS : 0 - 2

Patients avec diagnostic confirmé de carcinome épidermoïde de l'oropharynx

Tumeurs de stade III-IVab selon la classification AJCC 7ème édition

Âge médian = 61 ans

Tumeur P16+ chez 95% des patients

13% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction

Critère de jugement principal

H0 : Équivalence des deux techniques de traitement sur la survie sans progression (PFS) à 3 ans avec une marge de non infériorité de 53.5%

Design

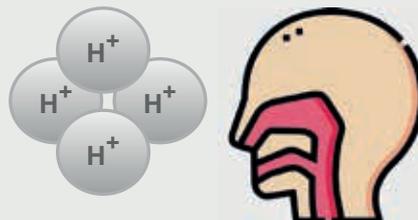
Randomisation en deux bras :

A) 70 Gy/33f + une dose prophylactique ganglionnaire bilatérale avec un traitement en IMRT par photons

B) 70 Gy/33f + une dose prophylactique ganglionnaire bilatérale avec un traitement en IMPT (Global) par protons

219 Patients attribués au bras A

221 Patients attribués au bras B



Résultats

Après un suivi médian de 3.14 ans, en analyse en intention de traiter:

Survie sans progression et globale à 3 ans : HR = 0,87 [IC95% 0.56-1.35] p de non infériorité = 0,006

Pour la survie globale à 3 ans : HR = 0.63 [IC95% 0.36-1.1] p de non infériorité = 0.009

Dépendance à la nutrition entérale significativement diminuée dans le groupe IMPT par rapport au groupe IMRT (42 vs 28% p de supériorité=0.019)

Meilleur statut nutritionnel en fin de traitement avec l'IMPT : 24% des patients ont perdu <5% de leur poids de base vs 14% avec l'IMRT (p de supériorité =0.037).

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6006



ADRIATIC: Study of Durvalumab + Tremelimumab, Durvalumab, and Placebo in Limited Stage Small-Cell Lung Cancer in Patients Who Have Not Progressed Following Concurrent Chemoradiation Therapy, Spigel et al

Population

N= 730 ; PS = 0 ou 1

Patients avec diagnostic confirmé de carcinome pulmonaire à petites cellules (CPC) inopérable de stade I-III

Traitement préalable par radiochimiothérapie concomitante avec sels de platine + étoposide

Pas de progression à la fin de la RCC

EIT prophylactique autorisé avant randomisation

Résultats d'une analyse intermédiaire du Durvalumab vs Placebo

Critère de jugement principal

Survie globale (OS)

Survie sans progression (PFS)

Design

Randomisation en 3 bras (à la fin de la RCC):

A) Durvalumab (D) 1500 mg + placebo (PBO) toutes les 4 semaines (Q4W) pour 4 cycles, suivi de Durvalumab seul Q4W.

B) Durvalumab 1500 mg + Tremelimumab 75 mg Q4W pour 4 cycles, suivi de Durvalumab seul Q4W.

C) Placebo + placebo Q4W pour 4 cycles, suivi de placebo (PBO) seul Q4W.

264 Patients attribués au bras A
 ??? Patients attribués au bras B (bras en aveugle jusqu'à la prochaine analyse planifiée)
 266 Patients attribués au bras C



Résultats

Après un suivi médian de 37.2 mois pour l'OS et 27.6 mois pour la PFS (sont présentés ici les résultats d'une analyse intermédiaire Durvalumab (D) vs Placebo (PBO) uniquement):

Amélioration significative de la survie globale :
 HR = 0.73 [IC95% 0.57-0.93] p = 0,0104
 Médiane OS = 55.9 mois (D) vs 33.4 mois (PBO)

Amélioration significative de la survie sans progression :
 HR = 0.76 [IC95% 0.61-0.95] p = 0.0161
 Médiane PFS = 16.6 mois (D) vs 9.2 mois (PBO)

Les événements indésirables de grade III-IV étaient similaires entre les bras D et PBO (24.3% vs 24.2%)

Les événements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement chez 16.3% des patients dans le bras D contre 10.6% dans le bras PBO.

38% de pneumopathies (tous grades confondus) ont été rapportées dans le groupe D vs 30.2% dans le groupe PBO avec des taux de grade III-IV de 3% (D) et 2.6% (PBO)

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA5



Total neoadjuvant treatment with long-course radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in local advanced rectal cancer with high risk factors (TNTCRT): A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial, Wang et al

Population

N= 458

PS = 0 ou 1

Âge = 18-70 ans

Patients avec diagnostic confirmé d'adénocarcinome rectal de stade II-III avec au moins un des paramètres suivants:

- cT4a/b (résécable)
- envahissement veineux extramural
- cN2
- envahissement mésorectal

Critère de jugement principal

Survie sans maladie (=DFS)

Critères de jugement secondaires :
 survie globale (OS), survie sans métastases (MFS), taux de pCR (réponse complète histologique)

Design

Randomisation en 2 bras :

A) Traitement néoadjuvant total (TNT) :
 Radiothérapie "long course" 50-50.4Gy/25-28f (LCRT) + 6 cycles de CAPOX (1 cycle d'induction, 2 cycles concomitants, 3 cycles adjuvants) suivis d'une excision totale du mésorectum (TME)

B) Radiochimiothérapie néoadjuvante (NCRT):
 LCRT 50-50.4Gy/25-28f + chimiothérapie concomitante par capécitabine suivie d'une excision totale du mésorectum et 6 cycles CAPOX adjuvants

232 Patients attribués au bras A
 226 Patients attribués au bras B



Résultats

Après un suivi médian de 44 mois :

Amélioration significative de la survie sans maladie :
 HR = 0.623 [IC95% 0.435-0.892] p = 0.009
 DFS à 3 ans = 77% (TNT) vs 67.9% (NCRT)

Amélioration significative de la survie sans métastases:
 HR = 0.595 [IC95% 0.392-0.903] p = 0.013
 MFS à 3 ans = 83% (TNT) vs 74.2% (NCRT)

Pas d'amélioration significative de la survie globale :
 HR = 0.747 [IC95% 0.441-1.266] p = 0.276
 OS à 3 ans = 90.3% (TNT) vs 87.9% (NCRT)

Amélioration significative du taux de pCR:
 OR = 3.436 [IC95% 1.941-6.084] p = 0.0001
 Taux de pCR = 27.5% (TNT) vs 9.9% (NCRT)

Pas de différence significative pour la morbidité sévère dans les 30 jours suivant l'opération entre les deux bras.

10,3% de thrombopénie de grade III-IV dans le groupe TNT

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3511



Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC, Lu et al

Population

N= 216 ; PS = 0 ou 1

Patients avec diagnostic confirmé de CPNPC de stade III non résécable

Mutés EGFR (Ex19del ou L858R)

Traitement préalable par radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle

Dose totale de radiothérapie = 54-66 Gy, avec au moins 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine

Pas de progression à la fin de la RCC

Design

Randomisation en 2 bras après radiochimiothérapie:

A) Osimertinib d'entretien :

Traitement par osimertinib à la dose de 80 mg (ou 40 mg selon tolérance) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

B) Placebo :

Traitement par placebo selon les mêmes modalités, jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

143 Patients attribués au bras A

73 Patients attribués au bras B



Résultats

Amélioration significative de la survie sans progression:

HR = 0.16 [IC95% 0,10 à 0,24] p <0.001

PFS à 1 an = 74% (Osimertinib) vs 22% (Placebo)

PFS à 2 ans = 65% (Osimertinib) vs 13% (Placebo)

Pas d'amélioration significative de la survie globale (analyse intermédiaire avec faible maturité des données):

HR = 0.81 [IC95% 0,42 à 1,56] p =0.53

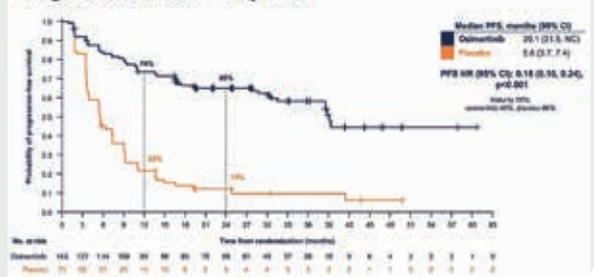
OS à 3 ans = 84% (Osimertinib) vs 74% (Placebo)

Incidence des effets secondaires:

Tout Grade III+ = 35% (Osimertinib) vs 12% (Placebo)

Pneumopathie radique = 48% (Osimertinib) vs 38% (Placebo)

Progression-free survival by BICR



<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2402614>



Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study, Solomon et al

Population

N= 296 ; PS = 0-2

Patients avec diagnostic confirmé de CPNPC de stade avancé ou métastatique

Patients naïfs de tout traitement

Présence d'un réarrangement ALK

Update de données à 5 ans : cet essai avait déjà démontré une supériorité du lorlatinib au crizotinib à 1 an en Novembre 2020 (confirmé par une analyse post-hoc à 3 ans en 2023)

Design

Randomisation en 2 bras :

A) Traitement par Lorlatinib:

100 mg/jour en une seule prise jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

B) Traitement par Crizotinib:

250 mg x2/jour jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

149 Patients attribués au bras A

147 Patients attribués au bras B



Résultats

Après un suivi médian de 60.2 mois dans le groupe lorlatinib, et 55.1 mois dans le groupe crizotinib :

Amélioration significative de la PFS à 5 ans:

HR = 0.19 [IC95% 0.13 to 0.27]

PFS à 5 ans = 60% [51-68] (Lorlatinib) vs 8%[3-14] (Crizotinib)

↗ significative de la PFS chez les patients avec atteinte cérébrale:

HR = 0.08 [IC95% 0.04-0.19]

Médiane PFS = non atteinte (Lorlatinib) vs 6 mois [3.7-7.6] (Crizotinib)

↗ significative du taux de réponse objective:

OR = 2.43 [IC95% 1.43-4.43]

↗ significative du taux de réponse intracrânienne:

OR = 12.02 [IC95% 3.23-54.92]

↗ du taux d'effets secondaires grade III/IV:

77% (Lorlatinib) vs 57% (Crizotinib), principalement : dyslipidémie, prise de poids, HTA.

42% d'effets secondaires du SNC dans le groupe Lorlatinib, dont 86% de grade I/II.

Critère de jugement principal

Survie sans progression (PFS)

Critères de jugement secondaires rapportés : survie globale (OS), taux de réponse objective (ORR), taux réponse intracrânienne, données de sécurité

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00581>



Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial), Hoepfner et al

Population

N= 438
 PS : 0 - 2
 Ratio H/F = 8.9
 Âge médian = 63 ans
 Patients avec diagnostic confirmé d'adénocarcinome oesophagien
 Stade TNM: cT1-4a N+, ou cT2-4aN0 (T4b exclus)
 Fonctions cardiaque, respiratoire, et rénale satisfaisantes

Critère de jugement principal

Survie Globale (OS)

Critères de jugement secondaires notables: survie sans progression (PFS), morbidité post-opératoire, données de sécurité, taux de réponse complète histologique (pCR)

Design

Randomisation en 2 bras :

A) Groupe FLOT :
 Chimiothérapie périopératoire (4 cycles néoadjuvants et 4 cycles adjuvants) par FLOT (5-FU, lévofoline, oxaliplatine, docétaxel / 15 jours) encadrant la chirurgie

B) Groupe CROSS :
 Radiothérapie néoadjuvante : 41.4Gy/23f avec chimiothérapie concomitante par Carboplatine-Paclitaxel puis chirurgie

221 Patients attribués au bras A
 217 Patients attribués au bras B



Résultats

Après un suivi médian de 55 mois :

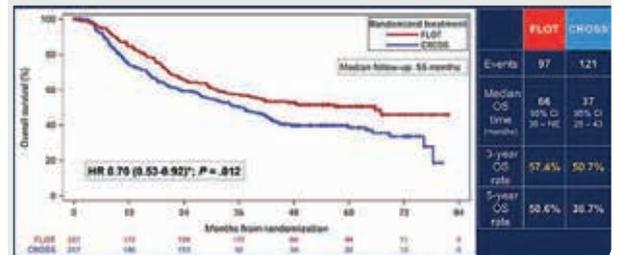
Amélioration significative de la survie globale:
 HR = 0.7 [IC95% 0.53-0.92] p=0.012
 OS à 3 ans = 57.4% [50.1-64] (FLOT) vs 50.7% [43.5-57.5] (CROSS)
 Médiane OS = 66 mois (FLOT) vs 37 mois (CROSS)

↑ du taux de réponse histologique complète (non significatif)
 pCR = 19.3% [13.9-25.9] (FLOT) vs 13.5% [8.8-19.4] (CROSS)

Taux de résection R0:
 180/221 = 94.7% (FLOT) vs 171/80 = 95% (CROSS)

Mortalité post-opératoire à 90 jours : 3.2% (FLOT) vs 5.6% (CROSS)

Taux de complétion du traitement néoadjuvant:
 87.3% (FLOT) vs 67.7% (CROSS)



https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1



SU2C-SARCo32: A randomized trial of neoadjuvant RT and surgery with or without pembrolizumab for soft tissue sarcoma, Mowery et al

Population

N= 143 ; PS : 0 - 1
 Âge > 12 ans
 Patients avec diagnostic confirmé de sarcome des tissus mous (sarcomes indifférenciés pléomorphes ou liposarcomes pléomorphes/dédifférenciés) des membres ou des ceintures
 Tumeur > 5 cm résécable chirurgicalement, sans atteinte métastatique, de grade II ou III
 85% de sarcomes indifférenciés pléomorphes
 15% de liposarcomes pléomorphes/dédifférenciés
 Grade III = 64 % ; Grade II = 36%

Critère de jugement principal

Survie sans maladie à 2 ans (DFS)

Critères de jugement secondaires rapportés: survie sans récurrence locale (LRFS), survie sans métastases à distance (DDFS), survie globale (OS)

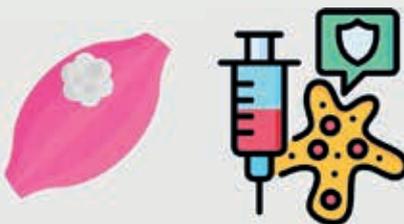
Design

Randomisation en 2 bras :

A) Groupe traitement standard (SOC)
 Radiothérapie néoadjuvante : 50 Gy/25f, puis résection chirurgicale

B) Groupe Pembrolizumab (Pembro)
 Radiothérapie néoadjuvante : 50 Gy/25f
 Pembrolizumab concomitant : 200 mg/3s pour 3 cycles suivi d'une résection chirurgicale, puis d'un traitement par pembrolizumab adjuvant administré jusqu'à 14 cycles

72 Patients attribués au bras A
 71 Patients attribués au bras B



Résultats

Après un suivi médian de 24.1 mois :

Amélioration significative de la survie sans maladie :
 HR = 0.57 [IC95% 0.35-0.91] p=0.023
 DFS à 2 ans = 70% [61-81] (Pembro) vs 53% [43-66] (SOC)

Pas d'amélioration significative de la survie sans récurrence locale:
 HR = 0.55 [IC95% 0.21-1.42]

Pas d'amélioration significative de la survie sans métastase:
 HR = 0.57 [IC95% 0.32-1.01]

Pas d'amélioration significative de la survie globale:
 HR = 0.39 [IC95% 0.14-1.12]

Analyse par grade histologique :

Grade III :
 Amélioration significative de la survie sans maladie:
 HR = 0.47 [IC95% 0.25-0.89]

Grade II :
 Pas d'amélioration significative de la survie sans maladie:
 HR = 1.21 [IC95% 0.35-4.18]

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11504

