

# Soirée Revue de presse de l'AERIO de septembre 2024

Rédigé par **Martin DUVAL**

## Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer ;

*T. Powles et al. ; NEJM 15/09/2024 ; DOI: 10.1056/NEJMoa2408154*



Actuellement, le traitement standard des tumeurs urothéliales de vessie infiltrant le muscle (TVIM) non métastatiques repose sur une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie d'une chirurgie radicale par cystectomie. Une option pour certains patients sélectionnés permet la conservation d'organe par traitement trimodal (exérèse locale par RTUV, radiothérapie et chimiothérapie). Des essais de phase 3 randomisés d'inhibiteurs du check point immunitaire PD-1/PD-L1 en adjuvant ont été réalisés et montrent des résultats contradictoires (amélioration de la DFS pour le Nivolumab et le Pembrolizumab mais en attente des résultats d'OS, étude négative pour l'Atezolizumab sur la DFS et l'OS).

L'étude NIAGARA est une étude de phase III randomisée qui évalue l'intérêt d'une immunothérapie par Durvalumab (anti-PD-L1) en péri-opération, associée à une chimiothérapie par Gemcitabine et Cisplatine en néoadjuvant.

Les patients ont été randomisés en deux groupes (ratio 1:1) : le bras standard (530 patients) recevant 4 cycles de Gemcitabine-Cisplatine avant cystecto-

mie, et le bras expérimental (533) recevant 4 cycles de Gemcitabine-Cisplatine-Durvalumab, suivis d'une cystectomie et de la poursuite du Durvalumab pendant 8 cycles. Le critère de jugement principal était composite : la survie sans événement (progression, récurrence, absence de chirurgie, décès toute cause) et réponse histologique complète.

La randomisation était stratifiée sur le stade (T2N0 ou > T2N0), la clairance de la créatinine et l'expression de PD-L1 (haute définie par >25 % des cellules tumorales et immunitaires exprimant PD-L1). Les patients étaient PS 0 ou 1 et avaient une TVIM de T2 à T4a, N0 ou N1, M0. L'inclusion des T2N0 était limitée à 40 % des patients et la grande majorité des patients étaient N0 (94 % dans chaque groupe). La plupart des patients avaient une forte expression de PD-L1 (73 %). Le suivi médian était de 46 mois.

Les résultats ont montré à 2 ans une amélioration significative de la survie sans événements à 67.8 % (95% confidence interval [CI], 63.6 to 71.7) dans le groupe Durvalumab contre 59.8 % (95 % CI, 55.4 to 64.0) dans le groupe

standard (HR 0.68; 95 % CI, 0.56 to 0.82;  $P < 0.001$ ). La réponse complète histologique n'était pas significative (RR 1.30,  $p = 0.004$  pour une significativité pour  $p < 0.001$ ) mais était en faveur du Durvalumab 33.8 % vs 25.8 %. La survie globale à 2 ans est également améliorée significativement à 82.2 % (95 % CI, 78.7 to 85.2) contre 75.2 % (95 % CI, 71.3 to 78.8), (HR 0.75; 95 % CI, 0.59 to 0.93;  $P < 0.001$ ). Les résultats de sous-groupe montrent que l'intérêt du Durvalumab est maintenu même en cas d'expression faible de PD-L1. La tolérance était similaire dans les deux groupes avec environ 40 % d'événements de grade 3-4.

Ces résultats impactants vont très certainement amener à une évolution des pratiques dans un futur proche. Les points de discussion à soulever restent la place de l'immunothérapie pour la préservation d'organe, l'utilisation de l'ADN tumoral circulant après cystectomie pour déterminer les patients les plus à risque de récurrence, l'intérêt d'un traitement péri-opératoire (quelle est la part d'efficacité du traitement néoadjuvant ? adjuvant ?)

## Stepped Palliative Care for Patients With Advanced Lung Cancer : A Randomized Clinical Trial

*J S.TEMEL et al. ; JAMA 02/06/2024 ; DOI : 10.1001/jama.2024.10398*

Le bénéfice de l'introduction des soins palliatifs précoces en oncologie est désormais une donnée bien établie et largement démontrée dans la littérature scientifique. Se pose aujourd'hui la question de l'accessibilité générale aux soins palliatifs avec : des besoins grandissants mais un déploiement qui reste limité par les ressources humaines dans le contexte d'une discipline très chronophage et un parcours peu protocolisé centré sur l'expertise du clinicien.

Cet essai académique, prospectif, multicentrique américain, contrôlé en ouvert avait pour objectif de démontrer la non infériorité, en qualité de vie auto-évaluée, d'un schéma évolutif vs systématique précoce d'introduction des soins palliatifs dans la prise en charge oncologique.

La population d'intérêt était composée de patients atteints d'un cancer du poumon (à petites cellules ou non à petite cellule) ou d'un mésothéliome métastatique/localement avancé inopérable avec prise en charge oncologique active, ECOG 0-2. Les patients étaient randomisés en 2 groupes (1:1 ; stratification sur centre et type de cancer [non à petites cellules vs autres]) : bras contrôle avec prise en charge palliative précoce systématique (consultation tous les mois + à l'admission si hospitalisation nécessaire ; 257 patients) ; bras expérimental avec schéma évolutif de prise en charge palliative

(étape 1 → consultation initiale puis si changement de traitement et/ou après une hospitalisation ; étape 2 → retour au schéma « contrôle » si perte d'au moins 10 points sur échelle FACT-L /6 semaines ; 250 patients).

Les auteurs ont choisi comme critère de jugement principal (CJP) l'écart en qualité de vie sur l'échelle spécifique FACT-L à 24 semaines et comme critères de jugements secondaires (CJS) : la quantification du recours aux soins palliatifs en nombre de consultation, le taux de discussion abordant la prise en charge de la fin de vie, et la durée de séjour en unité de soins palliatifs.

La lecture de la table 1 indique une bonne comparabilité des deux groupes avec en particulier : une qualité de vie par le FACT-L à la randomisation similaire (93,6 vs 95,7) ; un âge médian de 66 ans et environ 80 % des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.

L'étude est positive sur son CJP avec une différence de 2,9 points [différence des bornes inférieures des intervalles de confiance : -0,1] sur le FACT-L à 24 semaines (seuil de non infériorité retenu : -4,5 points ; pour rappel : seuil de significativité clinique : -6 points et bénéfice des soins palliatifs précoces vs soins « standards » = +7,5 points). Concernant les CJS, la supériorité était respectée pour le nombre de consultation de soins palliatif/patient (-2,7 à -1,8) mais la non infériorité n'était

pas respectée pour la durée de prise en charge en USP (-25,1j pour un seuil à -7j) ni pour le taux de discussion abordant la prise en charge de la fin de vie (-10,4 % pour un seuil à -10 %).

Cette étude est la 1<sup>ère</sup> étude contrôlée/randomisée démontrant la non-infériorité d'une stratégie d'introduction des soins palliative guidée par une auto-évaluation de qualité de vie. La rationalisation et la maximisation de l'efficacité d'un système sous tension liés aux ressources est un sujet d'actualité mais les études coûts/efficacité sont encore à faire dans ce cas de figure. Il existe des limites intrinsèques de la nature des critères de jugements... bien que pertinents (Robustesse ? Monitoring en vie réelle ?) et des questionnements autour de la validité externe (autres cancers, biais ethniques, gros centres académiques...). Cynisme ou pragmatisme ? Quoiqu'il en soit, les progrès de la prise en charge palliative passeront probablement plus par l'optimisation du parcours patient que par une approche purement médicale/médicamenteuse.

## Assessment of the Addition of Oxaliplatin to Fluoropyrimidine-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients With High-Risk Stage II Colon Cancer: An ACCENT Pooled Analysis

B. Chibaudel et al. ; JCO 04/09/2024 ; DOI : 10.1200/JCO.24.00394

Depuis 20 ans, le standard de la prise en charge adjuvante des cancer du côlon de stade II/III est un doublet de chimiothérapie à base de 5FU et d'Oxaliplatine dont l'indication et la durée (3 ou 6 mois) repose sur la mise en évidence de facteurs de gravité dont la liste exhaustive n'est pas formellement établie mais regroupant de manière consensuelle le stade T4, la présentation initiale perforatrice, le stade N2 et le curage ganglionnaire < 12 ganglions. Le bénéfice en survie globale du doublet est indiscutable pour les stades III mais reste très débattu dans les stades II qui est une population très hétérogène avec une notion de haut risque/bas risque (cf. facteurs de gravité). Un consensus récent semble se dégager pour valider l'absence d'intérêt de l'ajout de l'Oxaliplatine au 5FU seul en adjuvant dans les stades II à bas risque. Les données semblent aussi indiquer la même tendance pour les stades II à haut risque mais manquent de puissance.

L'objectif de cette étude était de faire une méta-analyse des 2 plus importantes pivotales (MOSAIC et NSABP C-07) ayant évalué l'intérêt de l'ajout de l'Oxaliplatine à la chimiothérapie adjuvante par 5FU seul, en se focalisant sur l'étude du bénéfice au sein de la sous-population des stade II à haut risque. Sur un total de 6541 patients *poolés*, 4946 patients ont été exclus car présentant un cancer de stade III laissant 1595

patients avec un cancer du colon de stade II répartis en 1 : 1 entre le bras 5FU seul (797 patients) et le bras 5FU + Oxaliplatine (798 patients).

Alors que les analyses individuelles de chacune des 2 études n'avaient pas mis en évidence d'interaction entre le stade (II/III) et l'ajout de l'Oxaliplatine en termes de survie globale, l'augmentation de la puissance grâce à l'analyse *poolée* a permis de la faire émerger avec un HR à 1,03 [95% CI 0,82 – 1,29 ; p=0,813] chez les stades II versus un HR à 0,82 [95 % CI 0,73 – 0,92 ; p=0,001] chez les stades III. Des analyses univariées ont fait émerger l'âge > 70 ans, le stade T4, la présence de perforation/obstruction, le sexe masculin et la latéralité gauche comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic vis-à-vis de la survie globale ; toutefois, aucune des analyses multivariées ou de sous-groupes (facteurs de haut risque isolés ou combinés) n'a mis en évidence de bénéfice à l'ajout d'Oxaliplatine que ce soit en survie globale ou en survie sans rechute. De plus, le caractère substitutif de la survie sans rechute pour la survie globale qui avait été très fortement suggéré ne semble pas du tout retrouvé dans les stades II (qui ne composaient que 33 % des patients de l'étude en question).

Bien que certaines études récentes aient pu émettre l'idée qu'un doublet à base de 5FU et

d'Oxaliplatine vs du 5FU seul soit bénéfique dans les stades II mais avec une durée limitée (3 mois vs 6 mois en standard), ce bénéfice n'est pas retrouvé dans la population *poolée* des stades II dans son ensemble et en particulier chez les stades à haut risque. Des précisions sur la séquence optimale pourrait être apportée par une étude de non infériorité comparant des durées différentes de schémas de 5FU seul dans ce sous-groupe, mais celle-ci ne sera probablement jamais réalisée du fait des contraintes organisationnelle d'une telle étude.

Il est à noter qu'un certain nombre de données cliniques pertinentes en termes de pronostic (statut micro satellitaire, T4a/b) n'étaient pas disponibles et non pris en compte dans les analyses multivariées.

L'arrivée en routine clinique de nouveaux outils tels que l'ADN tumoral circulant permettront aussi sans doute d'affiner la sélection des patients au sein des stades II, au-delà des critères « classiques » actuels, qui bénéficieront d'un maintien d'une chimiothérapie adjuvante dans une optique de désescalade thérapeutique (5FU vs 5FU + OXALIPLATINE vs surveillance selon positivité résiduelle d'ADN tumoral circulant).

## Doxorubicin–Trabectedin with Trabectedin Maintenance in Leiomyosarcoma

P. Pautier et al. ; NEJM 05/09/2024 ; DOI : 10.1056/NEJMod2403394

Le léiomyosarcome, qui représente environ 25 % des sarcomes des tissus mous, est une maladie rare (incidence en France : 9,7/10<sup>6</sup> personnes-années) et au pronostic sombre au stade métastatique avec une survie globale médiane d'environ 20 mois. Le standard de traitement en première ligne métastatique par Doxorubicine seule (datant de 1973 !) n'a été challengé que très récemment, avec la démonstration dans la phase III LMS04, d'un gain en survie sans progression (objectif principal de l'étude) avec l'adjonction de Trabectedine (médiane : 12.2 vs. 6.2 mois ; HR ajusté : 0.41; 95 % confidence interval [CI], 0.29 to 0.58; P<0.001) au prix d'une toxicité plus importante mais gérable. Le papier présenté rapporte les résultats à long terme (survie globale et temps avant seconde rechute ; objectifs secondaires) de l'étude princeps LMS04.

Dans cette étude de supériorité de phase III, multicentrique (20 centres), randomisée en ouvert, des patients non prétraités atteints d'un leiomyosarcome localement avancé ou métastatique étaient répartis en 2 bras (randomisation 1 : 1 ; stratification sur l'origine du primitif [utérin vs autre] et stade de la maladie) : bras contrôle (76 patients) → Doxorubicine 75mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles ; bras expérimental (74 patients) → Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines + Trabectedine 1,1mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles puis entretien par Trabectedine 1,1mg/m<sup>2</sup> seul jusqu'à 17 cycles. Chirurgie de

maladie résiduelle possible dans les 2 bras.

Population comparable et équilibrée entre les 2 groupes avec : suivi médian de 55 mois, âge médian de 62 ans, 55 % de femmes, 45 % de léiomyosarcomes utérins, 90 % de maladies métastatiques, nombre de cycles de chimiothérapie reçues de 6 en induction dans les 2 groupes et 10,5 cycles d'entretien par Trabectedine dans le bras expérimental.

Les résultats mettent en évidence une amélioration significative de la survie globale médiane qui passe de 22 mois dans le bras contrôle à 33 mois dans le bras expérimental (HR = 0,65 ; [95 % CI 0,44-0,95]. La survie globale à 2 ans passe ainsi de 49 % à 68 %. Au total, 59 % des patients du bras expérimental ont reçu à un moment de leur histoire oncologique de la Trabectedine. Malgré ce cross-over, le délai avant seconde progression était plus long dans le bras expérimental (26 vs 13 mois ; HR 0,46 [95% CI 0,32-0,65]) laissant présager d'une amplitude de bénéfice maximale de l'ajout de la Trabectedine en ligne précoce (si possible L1). Le profil de toxicité est en défaveur nette de l'association avec 97 vs 56 % d'effets secondaires de grade III-IV tout confondu (principalement hémato-hépatotoxicité ; malgré GCSF préventif systématique). Toutefois, cela n'a pas affecté la dose intensité de chimiothérapie dans le bras expérimental et 20 % des patients ont eu un geste chirurgical dans le bras expérimental vs 8 % dans le bras contrôle.

Dans cette étude avec une population assez raffinée de léiomyosarcomes (vs autres études mélangeant les différents types de sarcomes des tissus mous pouvant expliquer l'absence d'amélioration statistiquement significative des différents protocoles testés), le bénéfice global de l'ajout de Trabectedine à la Doxorubicine dès la 1<sup>ère</sup> ligne métastatique est indéniable et plaide pour un changement de pratique. Des études sont en cours pour étudier l'intérêt des inhibiteurs de checkpoint en association à la Doxorubicine ou bien encore du ciblage spécifique de la voie PI3K en lignes ultérieures.



## Induction-concurrent chemoradiotherapy with or without sintilimab in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in China (CONTINUUM): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial

X. Liu et al. ; LANCET 30/05/2024 ; DOI : 10.1016/ S0140-6736(24)00594-4

Dans un contexte de maladie loco-régionale à haut risque, la prise en charge standard des carcinomes naso-pharyngés repose sur une séquence d'induction par radio chimiothérapie concomitante suivie d'une chirurgie. Malgré ce traitement, 20-30 % des patients rechutes. La forte expression de PD-L1 par ce type de tumeur a déjà permis de donner une place en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ou à rechute post-chirurgie à l'association bi-chimiothérapie + inhibiteur de checkpoint. L'objectif de cette étude est d'étudier l'ajout du Sintilimab (anti-PD1) à la séquence d'induction de référence dans le cas d'une maladie localement avancée.

Cette étude de supériorité de phase III, multicentrique (exclusivement chinoise), contrôlée, randomisée en ouvert, a donc comparé 2 bras au sein d'une population nouvellement diagnostiquée d'un carcinome nasopharyngé de stade III-IVa indépendamment du statut PD-L1 (randomisation 1 : 1 ; randomisation sur le centre et sur le stade de la maladie) : bras contrôle (215 patients) → chimiothérapie d'induction 3 cycles (Cisplatine 80mg/m<sup>2</sup> J1 + Gemcitabine 1g/m<sup>2</sup> J1-J8 toutes les 3 semaines) puis RCMI (69,96 Gy en 33 fractions 1x/j, 5/7j) avec Cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> à J1 et J22 ; bras expérimental (210 patients) → chimiothérapie d'induction 3 cycles (Cisplatine 80mg/m<sup>2</sup> J1 + Sintilimab 200mg J1 + Gemci-

tabine 1g/m<sup>2</sup> J1-J8 toutes les 3 semaines) puis RCMI (69,96 Gy en 33 fractions 1 fois par jour) avec Cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> à J1 et J21 + Sintilimab 200mg à J1/J21/J42 puis entretien par Sintilimab 200mg/3 semaines pour 6 cycles. Le critère de jugement principal était la survie sans rechute (métastases à distance ou loco-régionale). Les critères de jugements secondaires étaient la survie globale, la survie sans rechute métastatique à distance, la survie sans rechute loco-régionale et le profil de tolérance. Les analyses ont été menées en intention de traiter.

Les populations étaient globalement comparables dans les 2 groupes avec : un âge médian de 46 ans, 73 % d'hommes, 70 % de stade IVa, 50 % de score PD-L1 ≥ 1 et 40 % de fumeurs. Les doses intensités de chimiothérapie et de radiothérapie étaient globalement autour de 90-95 % et comparables dans les 2 groupes. Après un suivi médian de 41,9 mois, la survie sans rechute à 36 mois était significativement améliorée dans le bras Sintilimab (86% vs 76 % ; HR 0,59 [0,38-0,92], p=0,019). Pour ce qui concerne les critères secondaires, jugés à 36 mois : il y avait une amélioration significative de la survie sans rechute à distance (90 % vs 83 %, HR 0,57 [0,33-0,98] ; p=0,041) ou loco-régionale (93% vs 86 % ; HR 0,54 [0,30-0,99], p=0,043) mais pas de gain en survie globale (92 %

vs 92 % ; HR 0,86 [0,50-1,49], p=0,60). Concernant le profil de tolérance, les toxicité de grade III-IV étaient retrouvées dans 74 % des cas dans le groupe Sintilimab vs 65 % (principalement d'ordre hématologique + mucite + nausées/vomissements), 10 % de toxicité grade III-IV immuno-médiée et 2 décès toxiques dans le bras expérimental. Il est à noter que malgré une baisse de la qualité de vie durant le traitement, elle revient à baseline à la fin de celui-ci, sans différence significative entre les 2 bras.

2 précédentes phase III dans les tumeur de la tête et du cou n'avaient pas réussi à montrer de bénéfices à l'adjonction d'immunothérapie dans ce cas de figure. L'immunogénicité intrinsèque des carcinomes pharyngés ainsi que l'optimisation de la séquence d'immunothérapie (induction avec chimiothérapie avant l'irradiation des réseaux ganglionnaires) pourraient expliquer ces résultats. Des études supplémentaires sont nécessaires pour renforcer de manière globale ces résultats (validité externe ?) notamment en termes de survie globale avant d'en faire un standard de traitement.

## Effect of group online-based peer support intervention on psychological distress of adolescent and young adult cancer patients: a randomized controlled trial

L. Li et al ; *Supportive Care in Cancer* 01/08/2024 ; DOI : 10.1007/s00520-024-08765-z

La période de l'adolescence et de la transition vers l'âge adulte sont des moments charnières de la vie pouvant être à la source d'une détresse/fragilité psychologique plus ou moins importante en lien avec les enjeux et difficultés qui jalonnent ces étapes. Ces enjeux émotionnels sont d'autant plus exacerbés dans le contexte surajouté d'une maladie grave comme un cancer et nécessite une prise en charge active et optimisée.

Cette étude randomisée en 1 :1, observationnelle, de supériorité, avait pour objectif de comparer un accompagnement psychologique conventionnel (bras contrôle ; 45 patients ; accompagnement psychologique individuel et professionnel toutes les 2 semaines) à un accompagnement psychologique selon la méthode du pair-aidant (bras expérimental ; 45 patients en répartis en 5 groupes ; accompagnement 1x/semaine pendant 8 semaines par groupes de pair-aidants formés et regroupés par type de primitif avec rencontres en présentiel et distanciel via outils numériques). Les 2 objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'amélioration de la détresse psychologique des patients dans le bras pair-aidant et d'évaluer l'apport de cette démarche sur les symptômes dépressifs, le sentiment d'être soutenu par ses pairs et le fait de se sentir prêt au retour à l'emploi.

La population éligible était toute personne diagnostiquée d'une tumeur maligne histologiquement prouvée, âgé de 15 à 39 ans, apte physiquement et psychologiquement à suivre le programme et à se servir d'outil numérique, non déjà suivie sur le plan psychologique/psychiatrique. Les outils de mesure retenus par les auteurs (avec mesure en post-intervention immédiat, 1 mois et 3 mois) étaient : le « *Distress Thermometer* », la « *Hospital Anxiety and Depression Scale* », la « *Cancer Peer Support Scale* » et le score de « *Readiness to Return-To-Work* ».

Les caractéristiques populationnelles étaient globalement bien équilibrées dans les 2 groupes avec en particulier : un âge médian à 30 ans, 73 % de femmes, 53 % de cancers hématologique ou ORL, 60 % des patients diagnostiqués dans les 6 mois précédents l'étude et 50 % des patients ayant reçu un traitement (chirurgie + radiothérapie ou chimiothérapie).

L'ensemble des unités de mesures sélectionnées étaient statistiquement meilleures ( $p < 0,05$ ) dans le bras pair-aidant vs accompagnement standard, avec notamment un maintien du bénéfice à 1 et 3 mois.

Ces résultats sont cohérents avec de précédentes études semblant démontrer l'intérêt d'une approche de soutien par

les pair-aidants à laquelle cette population spécifique pourrait être plus ouverte et sensible avec notamment l'utilisation d'outils numériques.

Certaines limites peuvent malgré tout être soulevées comme le processus d'évaluation du bénéfice avec des échelles pas forcément évidentes à manier en routine clinique et à l'objectivité questionable, une absence d'évaluation du bénéfice d'une telle approche au long cours (arrêt de l'évaluation à 3 mois) ou encore une exclusion des 2/3 des patients éligibles (biais de sélection des patients les plus enclins à tirer un bénéfice d'une telle approche ?).