


Société Algérienne d'Oncologie Médicale

5^{ème} post-ASCO

Hôtel Sheraton, Alger
Jeudi, 16 Juin 2011 



Comme chaque année depuis 5 ans la SAOM a organisé le 16 juin 2011, à l'hôtel Sheraton d'Alger son 5^{ème} post-ASCO placé sous le thème : *"Cancers : Actualités thérapeutiques & innovations"*.



Lors de la première séance, le **Pr. E. Kerboua** rapportera les points forts en matière de **cancers thoraciques**.

En matière de CBNPC localisé, l'oratrice rapportera l'actualisation à 9 ans de l'essai CALGB 9633 en matière de chimiothérapie adjuvante. Dans cet essai randomisé phase III qui comparait le Carboplatine AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m² à un placebo chez les patients Stade IB pT2NOMO après chirurgie et dont l'objectif principal était la survie globale, celle -ci était à 8 ans : 51% vs 45% (médiane de survie : 8,2 vs 6,6 ans). La radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques pour les CBNPC de stade I a également été rapportée en particulier avec les travaux de Jeppesen JE. *Et al.* ASCO 2011 (Abstract 7049) ; Bibault J. *et al.* ASCO 2011 (Abstract 7050) et Senan S. *et al.* ASCO 2011 (Abstract 7051). L'Essai randomisé hollandais a montré une faible toxicité et des résultats intéressants (temps machine).

Dans les CBNPC métastatiques, l'essai PARAMOUNT a montré un intérêt de la maintenance par Pemetrexed (PEM) après chimiothérapie par Pemetrexed et Cisplatine. En thérapie ciblée, l'essai ECOG PS 0-2 a montré qu'il faut un échantillon tissulaire suffisant pour analyse, un consentement éclairé et une analyse des mutations, un laboratoire certifié CLIA sur site LCMC, KRAS, EGFR, EML4-ALK, BRAF, HER2, PIK3CA, NRAS, MEK1, AKT1, une amplification MET, une confirmation centralisée du diagnostic d'Adénocarcinome (1 lame) et un compte-rendu sur la base de donnée LCMC ; l'utilisation des données pour sélectionner un traitement (Erlotinib pour les EGFR-mutés) et recommander un essai clinique portant sur une drogue spécifique de la cible identifiée.

Dans le mésothéliome, l'essai "Phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by surgery and radiation in the treatment of malignant pleural mesothelioma (MPM)" de F. Rea, 7090a été rapporté. **En matière de thymome**, c'est l'essai 7091 de C. Buonerba sur la Surexpression Ckit ; Etude de phase II imatinib 400 mg /j (n=15 Mars 2008 à juillet 2010) avec évaluation tous les 03 mois par TDM thoracique selon RECIST. Cet essai négatif n'a pas retrouvé de réponse radiologique et une toxicité à type de diarrhée et de migraine chez 20% des patients.

Le **Pr. A. Bensalem** abordera l'**early breast cancer**. Dans l'essai NSABP, chez 13 000 femmes en bonne santé mais à haut risque de cancer du sein selon les facteurs : âge, diagnostic de cancer LIS, histoire familiale ou autres facteurs / mastose. L'impact du style de vie a été étudié : tabagisme, consommation d'alcool et activité physique de loisirs. Les critères de jugement étaient : mesures de l'incidence d'un cancer du sein invasif, d'un cancer du poumon, d'un cancer du côlon et d'un cancer de l'endomètre.



Le 1^{er} message de prévention de cet ASCO 2011: L'impact d'un sevrage tabagique est beaucoup + large qu'une simple diminution du risque de cancer du poumon, déjà connu : c'est la prévention des autres cancers dont celui du **SEIN**.

A la question : Peut-on se passer des anthracyclines en situation néoadjuvante dans le cancer du sein HER2=3+ et s/s Trastuzumab ? pour l'essai de S. BAYRAKTAR & Al (Abstr 532) la réponse est : Nécessité des anthracyclines .

Le Tamoxifène prévient-il le cancer du sein contralatéral chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 & BRCA2 ? L'étude de Phillips K & Al (Abstr 1500), la prévention est idem pour cancer du sein RE+ et RE- pour BRCA2 et significative pour cancers initiaux RE- chez les BRCA1. Le Pr. Bensalem conclura son exposé sur le fait qu'il y a beaucoup d'espoir dans le traitement du cancer du sein et sa prévention mais qu'il faudra attendre étude IBIS II (Anastrozole Vs Placebo) ? A l'inverse de l'Amérique du Nord, aucun produit enregistré en Europe pour prévention Cancer Sein : Espoir à discuter au cas/cas ! Beaucoup reste à faire encore: s/s population à déterminer, quels facteurs, quels paramètres, quels biomarqueurs ? ...



Les Prs. A. Bendib, L. Abid, H. Mahfouf et M. Oukkal

Le Pr. N. Kanoun de l'HCA traitera du **cancer du sein métastatique** qui a fait l'objet de plusieurs communications durant l'ASCO 2011. Des présentations en session plénière ou encore sous forme de communications affichées. Les études ont concerné les différents sous groupes de cancers du sein : KSM+ HER+ ; TNBC ; KS M+ HER2 - .

L'essai français Landscape a été présenté par T. Bachelot du centre Léon-Bérard (Lyon). Cette étude évaluait l'efficacité d'une association de chimiothérapie par capécitabine avec du lapatinib chez des patientes ayant des métastases cérébrales liées à un cancer du sein surexprimant HER2 et n'ayant pas reçu d'irradiation de l'encéphale. Quarante-cinq patientes ont été incluses et le suivi médian était de 14,1 mois. Le taux de réponse volumétrique des lésions cérébrales, évalué par IRM, était de 67 %. Seules 6 patientes ont eu une progression d'emblée dont deux en raison d'une évolution en dehors du système nerveux central (SNC). Le taux de réponse clinique hors SNC était de 43 %, la survie médiane sans progression de 5,5 mois et la survie à 6 mois de 91 %. La réponse clinique était corrélée avec la décroissance du taux de cellules tumorales circulantes dans le sang. Cette étude est la première à montrer un taux élevé de réponse au niveau cérébral de l'association lapatinib + capécitabine et à permettre de retarder l'irradiation de l'encéphale de 7,8 mois en moyenne. Cette stratégie correspond-elle à un nouveau standard de traitement ? Cela reste à démontrer par des études comparatives par rapport à une irradiation précoce ou différée.

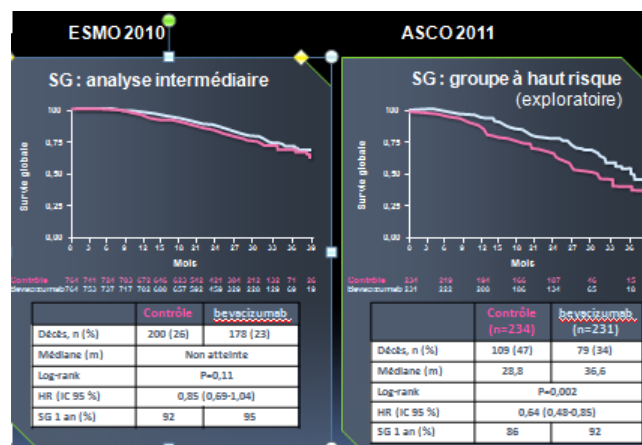
Elle abordera la place des sels de platine et des PARPi **dans** les TNBC, ainsi que de la place des TRTs anti-angiogéniques dans les KSM+ HER2- (Place du sorafenib après échec du BEV : PH II étude de HUDIS et al ; Etude Ph III : RIBBON2 : CT+BEV vs CT

F. André, de l'Institut Gustave-Roussy, a exposé les résultats d'un essai ouvert de phase II évaluant le dovitinib (TKI258) dans le cancer du sein métastatique. Cet agent inhibe le FGFR1, le VEGFR, le PDGFRalpha, le FLT3 et le c-kit. L'objectif de cette étude était d'évaluer le dovitinib dans le cancer du sein avec une amplification du FGFR1 qui survient dans 8 à 10 % des cas. Plus de 260 patientes ont été screenées pour rechercher une amplification de FGFR1 et 79 ont été traitées. Chez les 23 patientes ayant une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux et FGFR1 amplifié, un effet antitumoral (stabilité et réponse partielle) a été observé dans 25 % des cas avec un bon profil de tolérance. Cette étude montre surtout l'évolution vers un screening moléculaire des tumeurs du sein métastatique pour proposer des essais plus ciblés sur une anomalie donnée.



Les Prs. Bensalem et Djemaa

Le Dr. S. Sakhri du service d'oncologie médicale de Tizi Ouzou traitera des **cancers gynécologiques**. Elle abordera en premier lieu le **cancer de l'ovaire** en présentant l'actualisation de l'étude ICON7. Cette étude phase III présentée à l'ESMO 2010 (Paclitaxel+ carboplatine +/- Bevacizumab → puis Bevacizumab en monothérapie en continu en adjuvant dans un bras) avait montré un bénéfice en survie sans progression (PFS) +++ HR 0,87 p= 0,039, des résultats préliminaires (34% des événements requis pour analyse finale OS). Les autorités de régulation ont demandé une analyse intermédiaire OS, approuvée par le groupe de gestion de l'essai et des données indépendantes de surveillance et des comités directeurs.



Bevacizumab + CT en continu (7,5 mg / kg pdt 12 mois), vs CT seul montre en adjuvant : une amélioration de la SSP avec aucun croisement des courbes, une tendance pour l'amélioration continue OS dans la population totale, un effet du traitement supérieur chez les patients à haut risque de récurrence. Ces résultats sont provisoires ; les résultats définitifs [OS] seront disponibles en 2013.

Dans l'étude OCEAN (Etude phase III, multicentrique, randomisée, en aveugle, contrôlée : carboplatine + gemcitabine + bevacizumab vs placebo jusqu'à progression chez les patientes en récurrence ovarienne sensible (> 12 mois) aux sels de platine). Les conclusions sont : Bevacizumab + carboplatine + gemcitabine, suivi par Bevacizumab jusqu'à progression ; avantage cliniquement significatif sur la chimiothérapie seule dans les récurrences ovariennes ; amélioration de PFS: médiane 8,6 mois → 12,3 mois ; pas de perforations gastro-intestinales et aucun nouveau problème d'innocuité +++++ ; ce régime devrait être considéré comme une nouvelle option pour récurrence ovarienne sensible au platine .

Le Dr. Sakhri considère qu'en matière de cancer de l'ovaire en 1ère ligne : le Beva confirme son efficacité en OS pour les patientes de mauvais pronostic. Pour le Cancer de l'ovaire en rechute tardive : le Beva : améliore la PFS des patientes recevant carboplatine + gemcitabine ; Trabectedine + PLD : augmente SG des patientes dont le cancer de l'ovaire en rechute entre 6 et 12 mois ; l'

Olaparib: anti- parp inhibiteur en maintenance : diminution de 65% des récives chez patientes avec cancer de l'ovaire en rechute sensible au sel de platine .

Pour le cancer de l'endomètre, l'étude randomisée de phase II (Ridaforolimus vs progestérone) chez les femmes avec récive du cancer de l'endomètre a mis en évidence une prolongation très significative de la PFS (SSP = 5,6 moi vs 1,9) ce qui promet un nouveau traitement pour le futur



Dr. Sakhri & Pr. Ferhat

Le **Pr. H. Mahfouf** traitera des **Cancers digestifs non colorectaux**. C'est d'abord les résultats de l'essai phase III CLASSIC trial (Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer). Cette étude a démontré le bénéfice d'un traitement adjuvant par XELOX après une résection de type D2 dans les cancers de l'estomac, mais l'évaluation du bénéfice en termes de survie globale reste prématurée.

Concernant le travail de S. Park & al(Abstract # 4004) " *A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC)*". Il y a un bénéfice d'un traitement de deuxième ligne par docetaxel ou irinotecan chez des patients pré traités et une augmentation de la survie sans progression, et de survie globale.

L'essai phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) a montré que l'utilisation du sunitinib est plus toxique que le sorafenib.



Les Prs. Mahfouf, Bendib, Tebbi, Bensalem & Kanoun

Lors de la 2^{ème} séance, **le Pr. Oukkal** abordera. Il rapportera les résultats de MS Roh et al. NSABP R-04 (Abst#: 3505) en matière de cancer du rectum ; de même que l'essai de R. Hofheinz et al. (Abstr# 3504). Dans les cancers du colon stades II, il n'y a pas bénéfice significatif à ajouter l'Oxaliplatine. Selon B. S. Lin et al. (Abstr # : 3564) il y a un intérêt à la résection de la tumeur primitive avant chimiothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques.

Le **Pr. Ferhat** abordera les travaux présentés à l'ASCO 2011 en matière de **sarcomes des parties molles**. C'est ainsi que l'étude de phase III multicentrique R vs P chez les malades atteints d'un sarcome des tissus mous et osseux localement avancés et/ou métastatiques ayant répondu à 1 ou plusieurs lignes de chimiothérapie à base de cytotoxique, est rapporté. Il s'agit de la plus large étude multicentrique jamais réalisée jusqu'à présent sur les STM et les sarcomes osseux. Le traitement : R 40 mg /jour 5 jours /semaines vs P comme traitement de maintenance après une réponse objective (RC, RP, MS). Sont exclus de l'étude les patients en progression. Nombre de patients inclus : 711 entre octobre 2007 et janvier 2010. La Conclusion est que le Ridaforolimus améliore le contrôle de la maladie pour maintenir le bénéfice du traitement antérieur. Il conclura que les études présentés sont **concluantes et changent notre pratique** : activité de Ridaforolimus ; activité de Pazopanib et Concept de « Maintenance » avec un mTOR inhibiteur.



Le **Dr. D. Rahou** traitera de la **prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux**. Elle signalera l'incidence élevée (4-20% des patients atteints de cancer) , qu'il s'agit d'un problème thérapeutique au long cours: risque ↑ d'accident hémorragique et échecs thérapeutiques, que la morbidité et mortalité non négligeables = pronostic assombri, que le traitement prophylactique diminue ce taux de la MTEV. Elle rapportera par la suite les résultats de l'étude SAVE-ONCO (étude randomisée multicentrique internationale en double aveugle : 3200 patients utilisant de l'héparine de très bas poids moléculaire, chez des patients atteints de cancer localement avancé ou métastatique). Les résultats ont été : réduction de 64% des TVP et 59% des EP ($p < 0.0001$) ; pas de majoration des saignements ; modification des recommandations en faveur de la prophylaxie TVE.

Les facteurs de risque de la MTEV chez le patient cancéreux sont : un Kc actif ; des stades avancés; certains types de cancers (vessie, cerveau, poumon, pancréas..), un bulky syndrome avec compression des vaisseaux, une thrombophilie familiale, des comorbidités (infection, IDM..), un âge avancé.. Un haut risque est représenté par l'association de facteurs : type de cancer, $PLT > 300000$, $GB > 11000$, $Hb < 10$, utilisation d'EPO, $BMI > 35$ et ATCD de MTEV

En dehors des contre-indications, la prophylaxie fait appel aux HBPM : Dalteparin 5000 UI/ 1 inj SC ou Enoxaparin 40 mg / 1 inj SC ou Tinzaparin 4500 UI ou 75UI/kg en 1injSC ou Fondaparinux (antiXa) 2.5mg/1inj SC ou HNF 5000UI/3 inj SC ou encore Aspirine 80-325mg /j. Le traitement curatif est également abordé par le Dr. Rahou .

Pour en savoir plus.. NCCN.org ; www.sor-cancer.fr ; <http://chestjournal.chestpubs.org>

Les **Drs. R. Chorfi , Y. D Ouchfoun, A. Ladjroud** aborderont les tumeurs dites orphelines tels que les mélanomes, les tumeurs neuroendocrines et les tumeurs cérébrales.

Pour le mélanome, la plus redoutable des tumeurs cutanées, la Dacarbazine est le traitement standard du mélanome métastatique depuis 1975 avec un effet sur 10% des malades. 7 à 12% de ces tumeurs répondent à ce traitement avec une survie limite de 6 à 9 mois. Une nouvelle

ère avec l'avènement de deux molécules qui prolongent la survie et réduisent le risque de décès : ipilimumab et vemurafenib.

Pour les tumeurs neuroendocrines, après l'approbation par la FDA de la Streptozocin en juillet 1982 dans les TNEP avancés, en 2011 c'est l'Everolimus et le Sunitinib qui ont été approuvés dans cette indication.

Pour les tumeurs cérébrales, si durant les 3 dernières décades, les alkylants ont été le standard thérapeutique des TC, actuellement, l'association RT+temozolomide et temozolomide adjuvant est le standard des glioblastomes. Des essais sur association RT+ temozolomide ou temozolomide seul sont en cours pour les **gliomes de bas grades** ainsi que les **gliomes anaplasiques**. (2016). D'autres essais en cours explorent l'intérêt de la combinaison d'un autre cytotoxique et/ ou d'une thérapie ciblée, notamment chez les patients MGMT non méthylé (2001#).



Le **Dr. Debbah** terminera ce post-ASCO en abordant les cancers urologiques. Pour ce qui est du cancer du rein, longtemps considéré comme parent pauvre en matière de thérapies anticancéreuses, a connu un bouleversement récent avec l'arrivée des thérapies ciblées. Ce développement découle de la meilleure connaissance des voies moléculaires impliquées dans la carcinogénèse du cancer du rein, et notamment des voies de la néoangiogénèse tumorale. Le cancer du rein devient ainsi un modèle d'innovation thérapeutique en cancérologie.

Quelles thérapeutiques pour le RCC en 2011? 03 classes : Immunothérapie : -IL2 -IFN-alfa
Inhibiteurs du VEGF : -Sunitinb -Sorafinib -Pazopanib -Bevacizumab+ IFN-alfa et les Inhibiteurs m-Tor : -Temsirrolimus -Everolimus.

Pour le cancer de la prostate, les moments forts ont été : la recherche de nouvelles voies de traitement (thérapie ciblée), les nouveaux critères d'évaluation, le dépistage.

