

**BEST OF ASCO 2019**  
**LE RENDEZ-VOUS DU CONGRÈS MONDIAL**  
**EN CANCEROLOGIE**  
**INNOVATIONS ET PERSPECTIVES**

**DOSSIER DE PRESSE JUIN 2019**

**Contacts presse – Agence PRPA**

Sophie Matos | [sophie.matos@prpa.fr](mailto:sophie.matos@prpa.fr) | 01 77 35 60 98 | 06 11 21 44 89

Danielle Maloubier | [danielle.maloubier@prpa.fr](mailto:danielle.maloubier@prpa.fr) | 06 24 26 57 90 | 01 77 35 60 93

## INNOVATIONS ET PERSPECTIVES EN CANCEROLOGIE

Du 31 mai au 4 juin, le congrès international ASCO (American Society of Clinical Oncology) a rassemblé à Chicago, aux Etats-Unis, les plus grands experts de la cancérologie. Ce rendez-vous est incontournable pour comprendre et anticiper les innovations thérapeutiques, les modifications dans la prise en charge et l'accompagnement des patients. Chaque année, lors de ce congrès, les avancées médicales les plus marquantes en termes de recherche et de traitements contre les cancers sont mises en avant.



De retour d'ASCO 2019, le **Pr Jean-François Morère, chef du département oncologie-hématologie de CHU Paul Brousse (Villejuif)** vous propose un décryptage des temps forts et des actualités de la recherche médicale et scientifique en oncologie mises en avant lors de ce congrès. Cette discussion se tient dans le cadre du Best of Asco, journée organisée par Edimark, sous l'égide la Lettre du Cancérologue.

### **Quatre avancées majeures sont abordées :**

- ⇒ Premières thérapies ciblées en oncopédiatrie
- ⇒ Immunothérapie dans les formes avancées du cancer du sein et impact sur la survie (essai MONALEESA-7)
- ⇒ Thérapie ciblée dans le cancer du pancréas (Etude POLO)
- ⇒ Impact d'un régime sans graisse dans le cancer du sein

### **ASCO 2019, un congrès médical incontournable**

- 55<sup>ème</sup> édition, du 31 mai au 4 juin 2019 à Chicago
- 32 000 participants
- 2400 études présentées en session, et 3200 supplémentaires publiées online

[www.asco.org](http://www.asco.org)

## PREMIERES THERAPIES CIBLEES EN ONCOPEDIATRIE

La session oncopédiatrie de l'ASCO a présenté des résultats prometteurs des deux premières thérapies ciblées dans des tumeurs solides de mauvais pronostic. Ces tumeurs rares ont en commun un réarrangement génomique impliquant les gènes NTRK (*neutrophin tropomyosine kinase receptor*). Une protéine de fusion TKR est présente dans moins de 1% de l'ensemble des cancers. Deux études ont évalué les premières thérapies ciblant cette protéine de fusion : l'entrectinib et le larotrectinib.

Les thérapies ciblées ont démontré leur efficacité depuis près de 20 ans pour traiter certains types de tumeurs chez l'adulte, mais en pédiatrie, ce sont les premières données. Ces essais illustrent la progression du concept de médecine personnalisée, dont l'objectif est d'assurer à chaque patient une prise en charge individualisée et un traitement efficace lié à la présence de certains biomarqueurs.

Les tumeurs étudiées ici présentent des cassures et des réarrangements génétiques au niveau des gènes NTRK (*neutrophin tropomyosine kinase receptor*), codant des récepteurs kinase membranaires impliqués dans différentes fonctions cellulaires. Ces anomalies aboutissent à des fusions entre gènes, qui conduisent à la transcription de protéines TRK dont la fonction kinase activée confère un potentiel oncogène.

Deux équipes ont présenté des résultats particulièrement intéressants, avec des inhibiteurs des récepteurs TRKA, TRKB et TRKC dans des tumeurs solides pédiatriques.

- La première<sup>1</sup> est une étude de phase I/IB qui a permis d'évaluer l'entrectinib administré à 28 enfants et adolescents avec des âges compris entre 4,9 et 20 ans (âge moyen 7 ans) atteints de tumeurs solides récurrentes ou réfractaires au traitement, ou bien atteints de tumeurs du système nerveux central. Après analyse du génome de leur tumeur, 12 d'entre elles étaient porteuses d'une anomalie de fusion TRK. Ces patients ont tous répondu à la thérapie ciblée l'entrectinib, qui a la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique. Le traitement a été bien toléré, avec une dose recommandée de 550 mg/m<sup>2</sup> par jour. Le temps de réponse est de 57 jours.
- Avec la seconde étude, le larotrectinib<sup>2</sup> a été testé sur 38 enfants et adolescents atteints de cancers réfractaires présentant cette anomalie de fusion TRK : fibrosarcomes et sarcomes des tissus mous pour la plupart. Les résultats très préliminaires - sur les 34 cas qui ont pu être évalués - montrent que 94% ont vu leur maladie se stabiliser ou régresser. Dans 84 % des cas, la durée médiane de la réponse a dépassé un an. Cet inhibiteur NTK a obtenu une AMM aux Etats-Unis. L'Agence Européenne du Médicament étudie actuellement le dossier d'enregistrement. En France, en attendant, une ATU (autorisation temporaire d'Utilisation de cohorte) a été mise en place depuis quelques semaines. 20 patients par an seraient susceptibles d'être traités<sup>3</sup>.

**À retenir :** Premiers résultats d'efficacité de thérapies ciblées en oncopédiatrie, grâce à la caractérisation génomique des tumeurs. Ces données montrent l'importance de caractériser les tumeurs pédiatriques par séquençage génétique pour déterminer celles qui portent cette anomalie et les traiter avec ces thérapies ciblées.

---

<sup>1</sup> <https://www.ascopost.com/News/60053>

<sup>2</sup> [https://abstracts.asco.org/239/AbstView\\_239\\_258655.html](https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_258655.html)

<sup>3</sup> ANSM, compte-rendu de la commission d'évaluation initiale du 31 janvier 2019

Ces deux études sont construites selon la démarche « BASKET », avec l'identification d'une seule cible moléculaire impliquée dans plusieurs cancers. Jusqu'à présent, les essais cliniques en oncologie ont d'abord été réalisés par type de cancer, avec une stratification des patients en fonction des biomarqueurs. Puis les études de type OMBRELLE, ont été mises en place, portant sur une seule pathologie et prévoyant plusieurs substances actives pour différentes cibles moléculaires.

#### Explication du processus de cancérogenèse<sup>4</sup>

Dans la cellule normale, lorsqu'un ligand se lie à l'un des trois récepteurs TRK, celui-ci active en cascade des protéines appartenant à des voies de signalisation régulant des fonctions au sein de la cellule liées à la réception de la douleur ou à la thermorégulation (TRKA), liées aux mouvements, à la mémoire ou à l'appétit (TRKB) ou liées à la proprioception (TRKC).

Lors des premières étapes de transformation d'une cellule cancéreuse, celle-ci est très instable, avec des cassures au niveau de l'ADN, qui peuvent concerner un des trois gènes NTRK. Deux gènes cassés peuvent ainsi fusionner au niveau du point de cassure, provoquant la création dans l'ADN d'un gène de fusion, composé d'une partie d'un gène « partenaire » et d'une partie d'un des trois gènes NTRK. Le gène de fusion NTRK ainsi formé aboutit à une protéine de fusion, activée en permanence, même en l'absence de ligand, ce qui entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire et une diminution de l'apoptose. Les cellules prolifèrent alors de façon anarchique et forment une tumeur. Les inhibiteurs anti-NTRK agissent sur le domaine kinase, pour bloquer l'activation des voies d'aval et donc la prolifération des cellules tumorales.

La première fusion NTRK a été mise en évidence dans les années 1980. Ces fusions concernent environ 0,3 % des tumeurs solides et impliquent principalement les gènes NTRK1 et NTRK3. En revanche, leur prévalence peut atteindre 90 à 95 % dans certaines tumeurs du sein, des glandes salivaires et dans un sous-type de sarcome chez l'enfant. Plus de 60 gènes partenaires peuvent fusionner avec les gènes NTRK. Malgré cette hétérogénéité moléculaire et tissulaire, le larotrectinib et l'entrectinib semblent fonctionner indépendamment de l'histologie et de la caractéristique moléculaire de la tumeur.

---

<sup>4</sup> ANSM, compte-rendu de la commission d'évaluation initiale du 31 janvier 2019

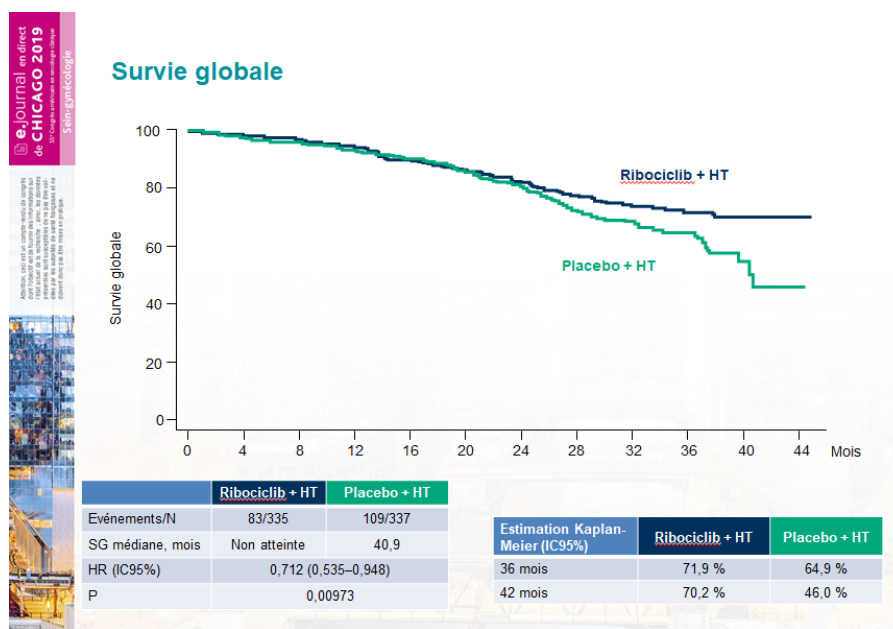
# Immunothérapie dans les formes avancées du cancer du sein et impact sur la survie

## ETUDE MONALEESA-7

L'incidence du cancer du sein hormono-dépendant avancé est en augmentation chez les femmes en préménopause et il peut être particulièrement agressif. Les résultats de l'étude MONALEESA-7<sup>5</sup> à l'ASCO ont démontré l'efficacité d'un nouvel inhibiteur des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6, le ribociclib, dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant avancé, administré avec un traitement standard. Une réduction du risque de décès de 29% a été observée.

Le ribociclib est un inhibiteur des kinases cycline dépendantes 4 et 6 (CDK4/6), protéines jouant un rôle majeur dans les voies de signalisation qui conduisent à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire. L'efficacité de cette thérapie ciblée a été étudiée chez près de 700 femmes préménopausées de moins de 59 ans non traitées jusqu'alors par hormonothérapie, au cours de l'essai clinique de phase III, MONALEESA-7.

- 672 femmes présentant une tumeur positive aux récepteurs hormonaux, et HER-2 négatives RH+/HER2-, ont été incluses réparties en double aveugle pour recevoir soit le ribociclib, administré en per os soit un placebo, en plus d'un traitement hormonal standard.
- Augmentation significative de la survie sans progression chez les femmes ayant reçu le ribociclib : 23,8 mois, contre 13 mois pour les femmes sous placebo.
- Après 42 mois, le taux de survie était de 70 % dans le groupe ribociclib + traitement hormonal standard, contre 46 % dans le groupe placebo + traitement hormonal standard, ce qui correspond à une réduction de 29 % du risque de décès. Le suivi médian a été de 34,6 mois. Au cours de l'étude, 192 décès sont survenus : 83 dans le groupe ribociclib, et 109 dans le groupe placebo.



**À retenir :** Première étude à montrer une amélioration de la survie avec une thérapie ciblée, utilisée en association à un traitement hormonal, en première ligne de traitement d'un cancer du sein avancé chez les femmes préménopausées.

<sup>5</sup> [https://abstracts.asco.org/239/AbstView\\_239\\_272829.html](https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_272829.html); <https://www.ascopost.com/News/60098>

# Thérapie ciblée dans le cancer du pancréas

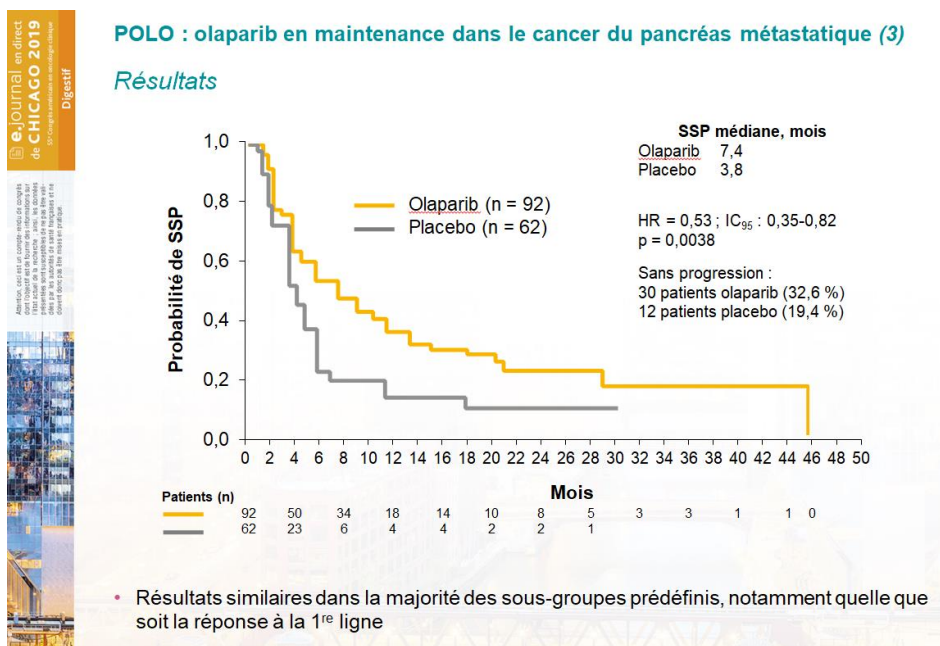
## ETUDE POLO

Le cancer du pancréas est l'un des plus meurtriers, avec une incidence en augmentation, et encore peu de réponses thérapeutiques possibles. Ce qui explique pourquoi les résultats encourageants d'une thérapie ciblée ont été présentés en plénière à ASCO 2019<sup>6</sup>. L'étude POLO a démontré que l'olaparib doublait la survie sans progression. Cet inhibiteur de PARP (poly-ADP ribose polymérase), est déjà approuvé dans les cancers du sein et de l'ovaire avec mutation des gènes BRCA.

Les poly ADP-ribose polymérase (PARP) sont des protéines impliquées dans la surveillance et le maintien de l'intégrité de l'ADN de la cellule. Lorsque cette activité est bloquée par des inhibiteurs dans les cellules cancéreuses, celles-ci ne peuvent plus réparer leur ADN et meurent.

L'olaparib, un inhibiteur de PARP, a été testé dans l'étude POLO en comparaison à un placebo comme traitement d'entretien chez 154 patients (92 avec olaparib et 62 avec placebo) tous porteurs d'une mutation génétique BRCA et atteints d'un cancer du pancréas métastatique qui n'avait pas progressé après 16 semaines de chimiothérapie. Une évaluation a été réalisée toutes les 8 semaines.

- L'olaparib réduit le risque de la progression de la maladie de 47%, par rapport au placebo.
- La médiane de survie sans progression pour les patients qui ont reçu l'olaparib est de 7,4 mois comparé à 3,8 mois pour ceux qui ont reçu le placebo.
- Après un an, 33,7% des patients ayant reçu l'olaparib ne montrent aucun signe de progression de la maladie, comparé à 14,5% dans le groupe placebo.



L'étude clinique de phase III, POLO, démontre qu'une maintenance par olaparib, un inhibiteur de PARP, une fois le contrôle tumoral obtenu par une première ligne de chimiothérapie à base de platine, double la survie sans progression par rapport au placebo chez des patients atteints de cancer du pancréas métastatique présentant une mutation germinale de BRCA1 ou BRCA2.

<sup>6</sup> <https://www.ascopost.com/News/60105>

Cependant, même si ces résultats sont très encourageants, des questions demeurent.

- Quelle est la fréquence des mutations germinales de BRCA au stade métastatique ? Elle sera sans doute inférieure, et bien en deçà de ce qui est observé dans le cancer de l’ovaire, où l’olaparid a déjà obtenu l’AMM.
- L’olaparib pourrait-il être efficace dans le cancer du pancréas en cas de mutations somatiques de BRCA, ou d’autres gènes associés aux processus de recombinaison homologue ?
- Quel parcours des patients pour la recherche de mutations ? Pour quel coût et quelles modalités de prise en charge financière ?
- Quelle sera la place de l’olaparib dans la stratégie thérapeutique ?

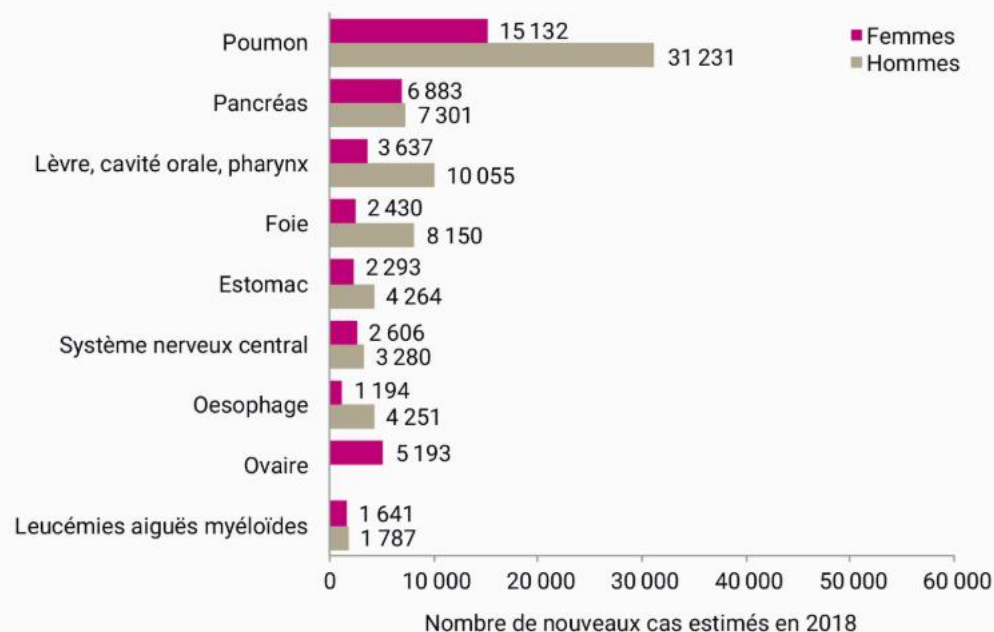
Une publication *online* des résultats de cette étude a été faite à la fin de la présentation dans le *New England Journal of Medicine*.

**À retenir** : Première étude qui valide une thérapie ciblée dans le cancer du pancréas métastatique porteur de mutations des gènes BRCA. Une survie sans progression de la maladie multipliée par deux.

### Le cancer du pancréas, un cancer difficile à traiter et une incidence qui augmente

Des cas de cancer du pancréas en augmentation en France. Le nombre de décès par cancers du pancréas est estimé en 2018 à 5 790 hommes et 5666 femmes<sup>7</sup>.

Figure 2. Incidence de tumeurs solides au pronostic dégradé en 2018 en France



<sup>7</sup> <https://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/L-Institut-publie-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-des-cancers-en-France-edition-2019>

## IMPACT D'UN REGIME SANS GRAISSE DANS LE CANCER DU SEIN

L'étude WHI (Women's Health Initiative) a suivi pendant presque 10 ans près de 50 000 femmes américaines post-ménopausées dont 40% d'entre elles ont adopté un régime pauvre en graisses et enrichi en légumes, fruits et céréales. Dans ce dernier groupe, si l'incidence du cancer du sein n'a pas diminué, par contre, une analyse présentée à l'ASCO a montré une réduction significative de la mortalité de ce cancer.



Entre 1993 et 1998, les chercheurs ont évalué près de 49 000 femmes post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans, au sein de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*)<sup>8</sup>. Sans antécédent de cancer du sein, elles ont été réparties en deux groupes, l'un avec un régime alimentaire standard comportant plus de 32 % d'apport en graisses, l'autre avec un apport en graisse à 20 % et une augmentation de la consommation de légumes et de céréales. La durée médiane de l'intervention était de plus de 8 ans et le suivi médian cumulé de 19,6 ans.

Les études précédentes ont montré que l'incidence de cancer du sein invasif n'a pas été réduite par ce régime mais chez les 1 764 femmes qui avaient développé un cancer du sein dans la période de suivi de l'étude, la mortalité a diminué pour celles qui appartenaient au bras d'intervention diététique. Cette réduction de la mortalité pouvait s'expliquer par une meilleure hygiène de vie réduisant d'autres causes de décès comme les maladies cardiovasculaires.

- Une nouvelle analyse, présentée par R.T. Chlebowski, montre une réduction significative de la mortalité spécifique par cancer du sein (HR = 0,79 ; p = 0,025). Cet impact sur la mortalité par cancer du sein était plus particulièrement significatif dans la population avec un syndrome métabolique plus marqué.
- La raison exacte de cet effet sur le cancer du sein n'est pas connue mais l'effet péjoratif de l'obésité sur la mortalité après traitement du cancer du sein a déjà été largement rapporté. Il s'agit d'une analyse a posteriori sur un essai prospectif ce qui doit inciter à la prudence sur l'interprétation.

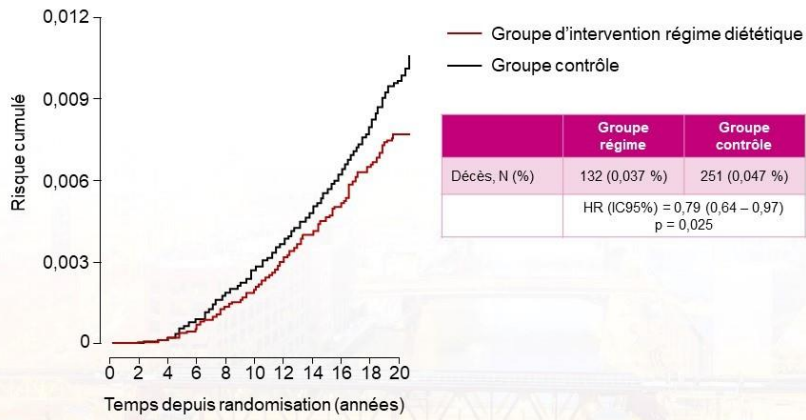
**À retenir :** Un régime pauvre en graisse et concentré en légumes, fruits et céréales réduit le taux de mortalité dans les cancers du sein chez les femmes post-ménopausées.

<sup>8</sup> <https://www.ascopost.com/News/60051>



## Essai randomisé Women's Health Initiative (WHI)

### Décès du cancer du sein en fonction des sous-groupes

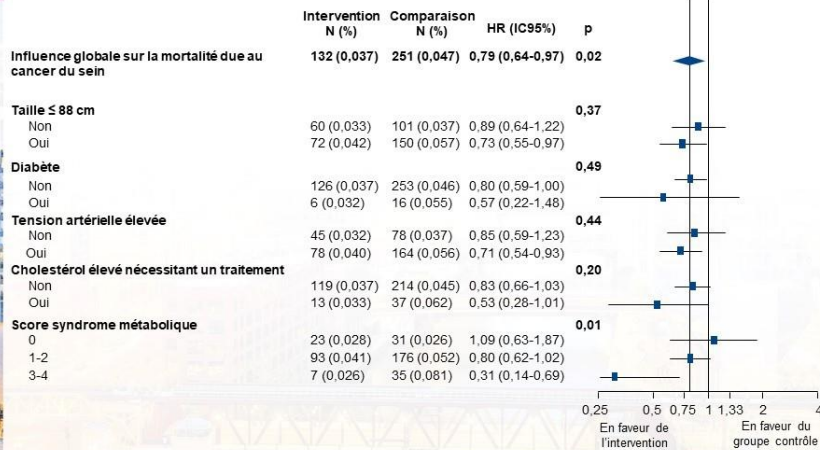


La Lettre du Cancérologue

Congrès américain en oncologie clinique 2019 - D'après Chlebowski RT et al., abstr, 520, actualisé

## Essai randomisé Women's Health Initiative (WHI)

### Décès du cancer du sein en fonction des critères du syndrome métabolique



La Lettre du Cancérologue

Congrès américain en oncologie clinique 2019 - D'après Chlebowski RT et al., abstr, 520, actualisé