



Actualités 2024 par le Comité de rédaction du *Bulletin du cancer* : congrès ASCO, ESMO et au-delà

Stéphane Vignot^{1,2}, Audrey Bellesoeur³, Carole Bouleuc⁴, Romain Cohen^{5,6}, Baudouin Courtier⁷,
 Carolyne Crozier⁸, Alexandre De Nonneville⁸, Frédéric Delom⁹, Serge Evrard¹⁰, Nelly Firmin¹¹,
 Virginie Gandemer¹², Mohamed Khettab¹³, Nicolas Magné^{14,15,16}, Daniel Orbach¹⁷, Isabelle Pellier¹⁸,
 Manuel Rodrigues¹⁹, Marie Wislez²⁰, Jacques-Olivier Bay²¹

Reçu le 3 décembre 2024
 Accepté le 4 décembre 2024
 Disponible sur internet le :
 16 décembre 2024

1. UR7509 IRMAIC, université Reims Champagne Ardenne, 1, rue du Maréchal-Juin, 51100 Reims, France
2. Département d'oncologie médicale, institut Godinot, 1, rue du Général Koenig, 51100 Reims, France
3. Service de pharmacologie, institut Curie, Saint-Cloud, France
4. Département de soins de support, institut Curie, Paris, France
5. Service d'oncologie médicale, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France
6. Inserm, unité mixte de recherche scientifique 938 et SIRIC CURAMUS, centre de recherche Saint-Antoine, équipe instabilité des microsatellites et cancer, Paris, France
7. Département d'oncologie médicale, institut Curie, Paris, France
8. Département d'oncologie médicale, institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
9. ARTiSt Lab, Inserm U1312, université de Bordeaux, Bordeaux, France
10. Institut Bergonié, université de Bordeaux, Inserm BRIC 1312, Bordeaux, France
11. ICM Montpellier et Inserm U1194, IRCM, université de Montpellier, Montpellier, France
12. Service d'onco-hématologie pédiatrie, CHU hôpital sud, université Rennes 1, 16, boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes, France
13. Service d'hémo-oncologie, centre hospitalier universitaire de la Réunion, groupe hospitalier Sud Réunion, Saint-Pierre, France
14. UMR CNRS5822/IP2I Cellular and Molecular Radiobiology Laboratory, université de Lyon, Lyon, France
15. Faculté de médecine Jacques-Lisfranc, université Jean Monnet, Saint-Étienne, France
16. Département de radiothérapie, institut Bergonié, Bordeaux, France
17. Centre intégré de soins et de recherche en oncologie de l'enfant, adolescent et jeune adulte (SIREDO), université PSL, institut Curie, Paris, France
18. Unité d'onco-hématologie et immunologie pédiatrique, CHU d'Angers, Angers, France
19. Département d'oncologie médicale, Institut Curie, PSL Research University, Paris, France
20. Service de pneumologie, unité d'oncologie thoracique, AP-HP centre, hôpital Cochin, Paris, France
21. UE7453 CHELTER, Inserm CIC-501, site Estaing, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, service d'oncologie médicale, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Correspondance :

Stéphane Vignot, UR7509 IRMAIC, université Reims Champagne Ardenne, 1, rue du Maréchal-Juin, 51100 Reims, France.
stephane.vignot@reims.unicancer.fr

Mots clés

Congrès
Actualités
Innovations

■ Résumé

Le comité de rédaction du *Bulletin du cancer* propose une synthèse de l'actualité 2024 en oncologie rédigée à partir des principaux résultats présentés dans les congrès internationaux ou publiés durant l'année passée. Après une année marquée par le succès des Jeux Olympiques, la sélection des données est présentée et discutée en podium de trois résultats principaux par thématique. Les études ayant un impact immédiat sur les pratiques sont privilégiées ainsi que les données soulevant des questions importantes pour l'année 2025.

Keywords

Congress
Actuality
Innovations

■ Summary**A 2024 inventory in oncology news**

The editorial board of the Bulletin du cancer has compiled a summary of the news from 2024 in oncology, based on the main results presented at international congresses or published over the past year. After a year marked by the success of the Olympic Games, the selection of data is presented and discussed in podiums of three main results by topic. Emphasis is placed on studies that have an immediate impact on practice and on data that raise important questions for the year 2025.

Le numéro de janvier est pour le comité de rédaction du *Bulletin du cancer* l'occasion de faire le bilan de l'actualité oncologique présentée durant l'année précédente [1,2], avec évidemment les communications durant les congrès majeurs que sont ceux de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et de l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) mais aussi au-delà au travers de publications ou communications jusqu'en novembre 2024, date de bouclage de cet article, avec pour tous un focus sur les résultats dont nous pouvons penser qu'ils pourront avoir un impact sur nos pratiques ou qu'ils soulèvent une question qui s'annoncera brûlante dans les mois à suivre. Après une année 2024 olympique, l'objectif de chaque rédacteur de cet article a été d'essayer d'identifier le podium des résultats les plus notables de l'année (figure 1). Même si tous les domaines ne se prêtaient pas à cette approche, l'exercice sera un fil conducteur pour l'article. Nous vous laisserons, lecteurs, la possibilité au fil de la lecture d'attribuer en votre for intérieur les classements or/argent/bronze aux résultats dans les différents domaines. En pratique, nous proposons ici de débiter par les thématiques transversales avant de détailler le podium par localisation et de conclure sur les sujets pédiatriques.

Santé publique et politique de santé

Dans notre premier numéro de l'année 2024, nous avons eu l'occasion de présenter et discuter l'épidémiologie des cancers en France, en écho aux données de l'Institut national du cancer (INCa) qui avait été publié auparavant [3]. Cependant, des spécificités socio-économiques, culturelles et géographiques de certaines régions françaises notamment ultramarines, méritent d'être considérées. Il est dans ce contexte intéressant de

prendre connaissance de trois synthèses publiées par l'INCa sur les données de survie des personnes atteintes de cancer, sur la période 2008-2018, à La Réunion, en Martinique et à la Guadeloupe [4]. À La Réunion, les taux de survie à cinq ans pour plusieurs cancers sont inférieurs à ceux de l'Hexagone. Par exemple, les cancers de la prostate (85 % versus 93 % en métropole), du sein (81 % versus 88 %) et du côlon-rectum (57 % versus 63 %) affichent des taux de survie plus bas. Les cancers de l'œsophage, du poumon, et de l'estomac présentent des pronostics encore plus défavorables, avec une survie à cinq ans respectivement de 13 %, 17 %, et 25 %, contre des taux légèrement plus élevés en France hexagonale. En Martinique et en Guadeloupe, les taux de survie à cinq ans pour plusieurs localisations cancéreuses sont également inférieurs à ceux observés en hexagone. Par exemple, la survie pour le cancer du sein est de 81 % en Martinique, contre 88 % en métropole. Les cancers du poumon et du pancréas, deux des cancers les plus meurtriers, présentent également des survies particulièrement faibles.

Ces disparités sont partiellement liées aux retards dans la détection, ainsi qu'aux inégalités d'accès aux technologies médicales modernes et aux traitements spécialisés dans ces régions. Les progrès en cancérologie qui seront décrits et discutés dans cet article offrent indiscutablement des perspectives prometteuses mais gardons à l'esprit qu'il est crucial de reconnaître et d'aborder les défis intrinsèques liés aux enjeux sociaux et territoriaux pour assurer une équité en matière de soins oncologiques.

Dans le domaine de la santé publique, l'actualité 2024 aura indiscutablement été marquée par un contexte politique que nous pouvons qualifier de particulier avec les changements

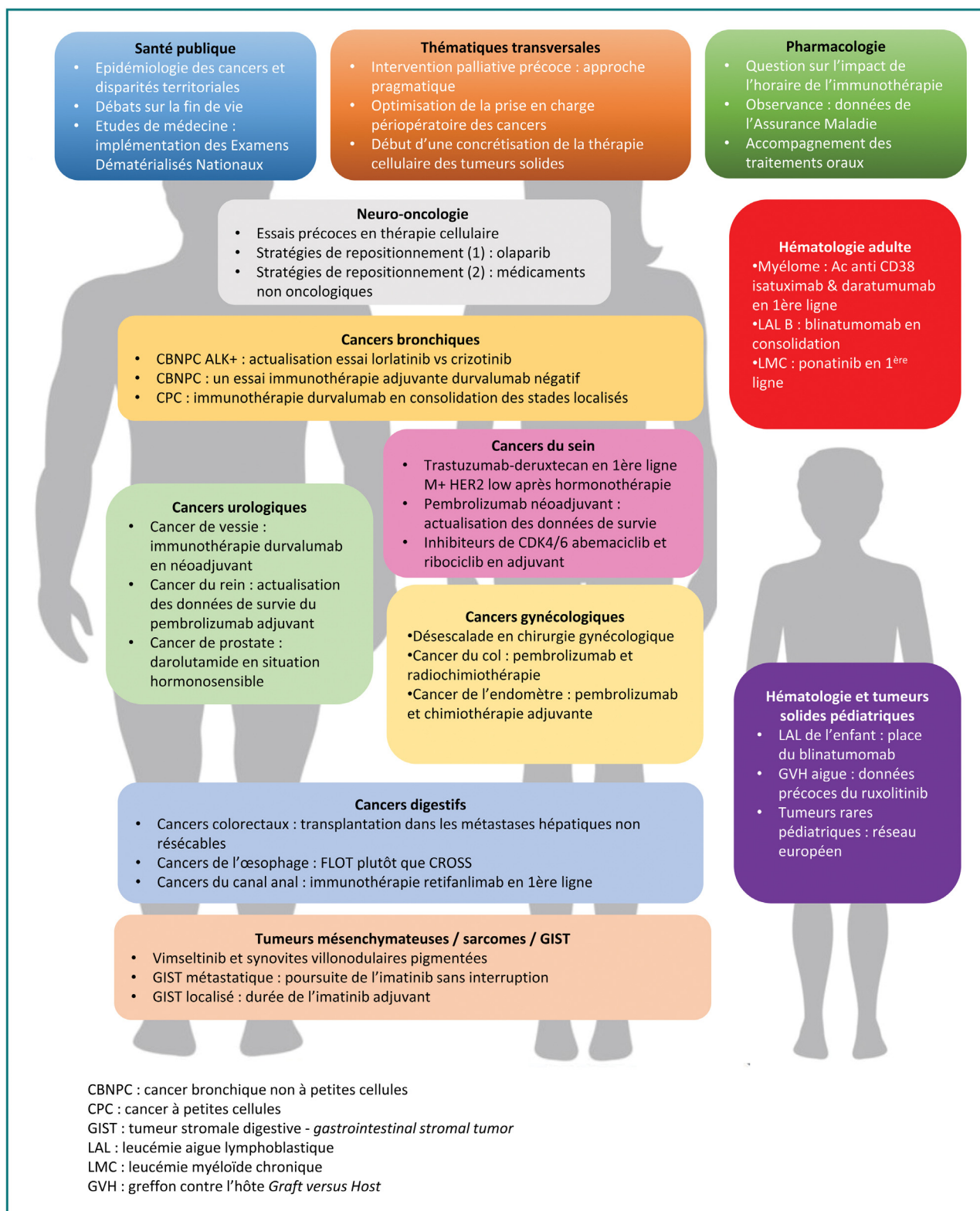


FIGURE 1
Synthèse des actualités 2024

ministériels, tant sur le nom des ministres que sur leurs tutelles et leurs champs d'intervention, et évidemment par les suites de la dissolution et des élections législatives. Parmi les sujets importants pour le monde la santé, et pour la société, les débats sur la fin de vie ont pu être particulièrement mis en avant début 2024 [5] mais il est difficile à l'heure où est bouclé cet article de savoir quand et dans quelles conditions le sujet pourra revenir devant la représentation nationale. Dans l'intervalle, notre réflexion mérite pour chacun de se poursuivre.

Signalons également une autre actualité particulière en lien avec le déroulé des études médicales. L'année 2024 était celle de la mise en œuvre effective des nouvelles modalités d'évaluation en sixième année avec les épreuves dématérialisées nationales (EDN). Outre des adaptations docimologiques ou sur les modalités de notation et de classement, cela a aussi été l'occasion d'implémenter une épreuve examens cliniques objectifs et structurés (ECOS) dans les évaluations [6,7]. L'impact de ces évolutions dépasse le champ des préoccupations des étudiants en médecine et de leurs enseignants et s'inscrit clairement dans un sujet d'actualité pour nos pratiques : les craintes liées à ces évolutions ayant conduit nombre d'étudiants à différer à l'année suivante leur passage des EDN, le nombre de postes publié a été adapté et marque un déficit de 1510 par rapport à l'année précédente (-16 %) [8]. Les conséquences sur la formation des internes et sur le fonctionnement des structures les accueillants restent à évaluer mais cette évolution illustre une actualité 2024 qui ne manquera pas d'avoir un impact en 2025.

Soins de support/soins palliatifs

Une étude « médaille d'or » à signaler dans le domaine des soins palliatifs, évaluant la stratégie optimale d'intégration des soins palliatifs dans le suivi des patients métastatiques. Bien que l'adressage précoce à une équipe de soins palliatifs soit recommandé pour les cancers en phase avancée, cela n'est que rarement réalisé en pratique clinique quotidienne. Ce défaut d'intervention précoce des équipes de soins palliatifs est dû principalement au manque de médecins spécialistes de soins palliatifs intégrés au centre de cancérologie. Les progrès thérapeutiques majeurs observés ces dernières années liés à l'arrivée de nouveaux types de traitements (thérapeutiques ciblées, anticorps conjugués, immunothérapie...) ont en outre permis d'observer une réduction des symptômes des patients et un allongement de leur survie en phase métastatique, ce qui a pour conséquence de diminuer et retarder le besoin d'intervention des équipes de soins palliatifs.

C'est dans ce contexte que l'équipe de Jenifer Temel, oncologue au Massachusetts, a conçu une nouvelle modalité d'adressage aux équipes de soins palliatifs ; non plus systématique et précoce mais seulement si l'état du patient le requiert, avec pour objectif d'optimiser l'accès aux soins palliatifs aux patients qui le nécessitent, en évitant les adressages inutiles, et en assurant

une utilisation plus efficiente des ressources. Pour démontrer l'efficacité de cette nouvelle organisation de soins, qui correspond de fait à une approche pragmatique, elle a mis en place un essai clinique ouvert, multicentrique et randomisé entre deux groupes, « *stepped palliative care* » et « *early palliative care* », avec pour critère de jugement la non-infériorité de la qualité de vie à 24 semaines [9]. Dans le bras interventionnel, tous les patients bénéficient systématiquement d'une consultation de soins palliatifs dans les quatre semaines après le diagnostic, puis non systématiquement mais lors de chaque changement de ligne ou de chaque hospitalisation. Ils bénéficient également d'un suivi par un questionnaire de qualité de vie, le FACT-L, toutes les six semaines. Si une diminution de ≥ 10 points est observée en comparaison au score initial, le patient bascule dans une prise en charge avec consultation de soins palliatifs systématique toutes les quatre semaines jusqu'au décès, comme dans le bras contrôle « *early palliative care* ». Entre février 2018 et décembre 2022, sur 1208 patients éligibles atteints de cancer bronchique incurable, 510 ont été randomisés dont 250 patients dans le groupe intervention « *stepped palliative care* ». Les patients de l'étude présentaient un âge moyen de 66 ans, un bon état général OMS à 1 en majorité, et 79 % d'entre eux ne présentaient aucune mutation actionnable. À la vingt-quatrième semaine, les scores moyens de qualité de vie selon le questionnaire FACT-L des patients du groupe « *stepped palliative care* » étaient non inférieurs à ceux du groupe « *early palliative care* » (100,6 versus 97,8 ; différence, 2,9 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité). Le nombre moyen de consultations de soins palliatifs était significativement plus faible dans le groupe « *stepped palliative care* » que dans le groupe « *early palliative care* », à la vingt-quatrième semaine (2,4 versus 4,7 ; $p < .001$), et à la quarante-huitième semaine (3,8 versus 7,7 ; $p < .001$). Concernant les critères secondaires, on constatait une durée moyenne de prise en charge de type soins palliatifs exclusifs plus longue mais sans différence statistiquement significative dans le groupe « *early palliative care* » (34,6 jours versus 19,5 précoces ; $p = 0,91$ non significatif). Parmi les patients décédés, 115/160 (71,9 %) des patients du groupe « *stepped palliative care* » et 125/162 (77,2 %) patients du groupe « *early palliative care* » ont reçu au moins une intervention de soins palliatifs avant leur décès. Concernant la compréhension du pronostic selon le questionnaire PTPQ, 30 % de patients ont la perception erronée d'avoir un cancer curable ou de recevoir des traitements à visée curative et cette proportion ne variait pas entre les deux groupes à la vingt-quatrième semaine.

Pharmacologie clinique oncologique

Impact de l'horaire d'administration sur l'efficacité de l'immunothérapie

Voici un sujet qui n'a pas manqué de soulever des interrogations sur nos pratiques. Treize études rétrospectives récentes ont

étudié l'impact de l'horaire d'administration des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire, chez 1663 patients atteints de tumeurs solides métastatiques. Chacune de ces études retrouve une association (parfois toutefois non significative) entre efficacité et administration du traitement tôt dans la journée. La méta-analyse de Landré et al. [10], réalisée à partir de ces treize études, décrit un bénéfice majeur en survie sans progression (HR 0,51, IC95 % 0,42-0,61 ; $p < 0,00001$) et en survie globale (HR 0,50, IC95 % 0,42-0,58 ; $p < 0,00001$) quand le traitement est reçu tôt dans la journée. Il faut souligner que la définition de l'horaire d'administration varie selon les études : certaines études utilisent l'horaire médian d'administration des différentes perfusions, alors que d'autres fixent la limite maximale vers seize heures, seuil décrit comme associé à une moindre réponse vaccinale en infectiologie [11]. Néanmoins, l'influence du nombre de cycles reçus n'est souvent pas prise en compte et constitue un biais important [12] (moins le patient reçoit de cycles, plus la proportion d'administration tardive a de chance d'être élevée). Une évaluation prospective est donc indispensable.

L'enjeu de l'observance en 2024

Élise Dumas a présenté lors de l'ESMO 2024 [13], un travail portant sur les données de l'assurance maladie de 143 000 patientes atteintes de cancer du sein. Le jeune âge était associé à un taux de récurrence plus élevé dans les cancers RH+ mais pas dans les cancers RH-, confirmant des données antérieures [14]. L'âge jeune était également associé à une moindre adhérence à l'hormonothérapie avec plus de 50 % des patientes de moins de 45 ans concernées par des interruptions de traitement de 30 jours ou plus ; et 25 % des patientes de moins de 40 ans concernées par des interruptions de plus de trois mois. Ces travaux ont permis d'estimer qu'une adhérence stricte permettrait d'améliorer la survie sans récurrence de 5,6 % chez les moins de 34 ans. Des proportions semblables de non-adhérence ont été décrites pour le tamoxifène (16 % à un an) [15] et le létrozole (28 % à trois ans) [16]. L'adhérence est donc plus que jamais un enjeu.

Parcours des patients sous traitement anti-tumoral oral

En 2021, l'essai AMBORA avait évalué le bénéfice d'un accompagnement pharmaceutique du traitement anti-tumoral oral, démontrant une réduction significative du risque d'effets indésirables de grade 3-4, d'interruption de traitement, d'hospitalisation ou de décès (HR 0,48, IC95 % 0,32-0,71, $p < .001$) [17]. Une analyse complémentaire avait identifié des erreurs liées au traitement (anti-tumoral et/ou co-médications) chez 73 % des patients [18]. Le challenge était alors de transposer dans la pratique quotidienne ce programme d'accompagnement du traitement oral AMBORA. En 2024 Cuba et al. [19] ont rapporté leur évaluation de l'implémentation et de l'efficacité du programme AMBORA dans le soin courant. Tous les objectifs

secondaires d'efficacité étaient atteints (réduction des effets indésirables, maintien de la qualité de vie, réduction des erreurs de traitement), confirmant le bénéfice de l'accompagnement pharmaceutique dans ce contexte. Mais l'objectif principal d'accompagnement de 70 % des patients sous thérapie orale n'a pas été atteint, soulignant malgré le niveau de preuve la difficulté de mettre en œuvre des parcours de soins pour les traitements anti-tumoraux oraux.

Chirurgie des cancers : de l'importance d'un suivi optimal périopératoire. Une illustration par la chirurgie des cancers du pancréas.

En dehors des menées extrémistes et pathétiques de quelques-uns voulant faire de la chirurgie la principale arme du traitement du cancer du pancréas y compris en situation métastatique, force est de constater que le sujet n'était guère agité de nouveautés depuis de nombreuses années. Grâce à nos amis hollandais et à leur superbe école de chirurgie oncologique, les choses devraient changer... en mieux. Faute de pouvoir modifier la procédure en elle-même, ce sont les soins périopératoires qui sont l'objet de toutes les attentions. Après le *fast-track* à la Scandinave avec réhabilitation postopératoire rapide qui est devenu un standard de soins depuis de nombreuses années, a fait suite récemment le concept de préhabilitation qui commence à donner d'intéressants résultats [20]. Dans les centres experts, un patient bénéficie donc d'une correction de ses carences et troubles fonctionnels avant l'intervention puis bénéficie de soins accélérés en postopératoire. Une avancée supplémentaire vient d'être proposée par le *Dutch Pancreatic Group* pour dépister et traiter précocement les complications postopératoires afin de réduire leurs conséquences et notamment la mortalité induite [21]. On rappelle que la mortalité postopératoire à 90 jours de la chirurgie pancréatique est comprise entre 9 et 16 % et 0 et 5 % respectivement dans les centres à faible et à forte activité. La marge de progression est donc importante. L'idée assez simple est basée sur un protocole journalier algorithmique d'examen clinique, d'analyses sanguines, d'observations des liquides de drainage et de scanners précoces. En cas de détection d'un signal faible précoce, un traitement antibiotique, un drainage percutané voire une reprise chirurgicale sont décidés. Dans un essai randomisé, la gestion algorithmique des suites postopératoires a fait baisser la mortalité de presque 50 %, de quoi sérieusement réduire un autre angle d'amélioration du traitement du cancer du pancréas, à savoir la futilité opératoire, soit l'addition de la mortalité induite à la récurrence précoce [22]. Dans cette série multicentrique, la mortalité postopératoire a été de 3 %, c'est-à-dire à peine plus que celle attendue pour des interventions nettement moins lourdes. Cette perspective ouvre la voie à une autre nouveauté, la chirurgie prophylactique du cancer du pancréas. Enfin, ce modèle de détection et traitement algorithmique va

être testé pour d'autres tumeurs notamment colorectales où, là aussi, une diminution de la morbi-mortalité postopératoire serait la bienvenue. Si l'impact de cette nouvelle approche du soin postopératoire devait être validée, c'est véritablement un nouveau standard chirurgical qui verrait le jour et qui aurait vocation à s'appliquer à l'ensemble de la chirurgie viscérale, illustrant donc parfaitement l'importance des approches transversales en chirurgie carcinologique.

Actualité en thérapie cellulaire hors hématologie : le début d'une concrétisation

En parallèle du développement des cellules CAR-T anti-CD19 et anti-BCMA dans les hémopathies malignes, les cellules CAR-T sont en plein essor dans le cadre des tumeurs solides, avec de nombreux essais cliniques de phases précoces en cours ou à venir, majoritairement conduits en Asie ou aux États-Unis. Après de nombreux échecs, des résultats prometteurs commencent à émerger dans ce domaine. Ces résultats concernent notamment les glioblastomes avec des études dont les résultats seront discutés dans la section à suivre de cet article et les neuroblastomes, avec les résultats d'un essai académique italien qui ont également été récemment publiés. Y sont rapportés des résultats assez exceptionnels de cellules CAR-T anti-GD2 injectées à 27 enfants ou jeunes adultes atteints d'un neuroblastome à haut risque, en rechute ou réfractaire [23]. Enfin, dans le cadre des cancers gastriques avancés, ont été publiés les résultats finaux d'un essai clinique de phase I évaluant des cellules CAR-T anti-Claudin18,2, avec un taux de réponse de 38,8 % et un taux de contrôle de la maladie de 91,8 % [24]. Notons que de nombreuses autres stratégies d'immunothérapie cellulaire sont en voie de développement dans le domaine des tumeurs solides, avec par exemple l'utilisation de TILs qui sont des lymphocytes T intra-tumoraux prélevés dans la tumeur, sélectionnés pour leur spécificité, puis réinjectés au patient. Tout récemment, un premier produit de thérapie cellulaire de ce type a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis dans le traitement des mélanomes métastatiques [25]. Il existe encore d'autres stratégies innovantes telles que les cellules à TCR transgénique (TCR-T) qui permettent de cibler une plus grande variété d'antigènes tumoraux que les cellules CAR-T. À ce titre, la *Food and Drug Administration* (FDA) vient de donner son approbation pour l'utilisation de l'afami-cel, produit de type TCR-T cells, dans le traitement des synoviosarcomes aux États-Unis [26]. Les cellules CAR-T sont également en train d'émerger dans le cadre des maladies auto-immunes, avec des résultats vraiment pertinents de cellules CAR-T anti-CD19 dans le lupus systémique, ainsi que dans la sclérodémie systémique et les myopathies inflammatoires, avec l'obtention de rémission prolongée sans traitement dans des formes pourtant sévères et réfractaires de la maladie [27].

Neuro-oncologie

Le domaine de la prise en charge des tumeurs cérébrales illustre bien mal l'objectif annoncé de cet article de vouloir présenter des résultats qui auront un impact rapide sur les pratiques, 2024 n'en reste pas moins une année intéressante pour identifier les pistes à suivre dans les mois et années à venir. Deux stratégies se distinguent dans essais précoces : le développement d'approches parmi les plus innovantes, incluant la thérapie cellulaire, ou le repositionnement de molécules déjà connues hors neuro-oncologie. Dans les deux cas, les résultats sont préliminaires et nécessiteront évidemment des études complémentaires mais tous soulignent l'importance de toujours chercher à identifier des stratégies alternatives.

Côté nouvelles molécules, on peut louer l'audace sur des rationnels biologiques robustes de tester de nouvelles associations compte tenu des échecs de toutes ces dernières années dans la prise en charge thérapeutique des glioblastomes naïfs de traitement. C'est dans ce cadre qu'ont émergé différentes stratégies de thérapies cellulaires. C'est ainsi que Bagley et al. ont testé dans un essai de phase 1 l'association de cellules CAR-T ciblant le variant VIII anti-REGF en combinaison du pembrolizumab [28]. L'étude ne porte que sur sept patients. Il n'a pas été rapporté de toxicité limitante mais aussi une absence d'efficacité significative d'après les auteurs avec une médiane de survie sans progression de 5,2 mois (avec un intervalle de confiance entre 2,9–6,0 mois) et une médiane de survie globale de 11,8 mois (avec un intervalle de confiance entre 9,2–14,2 mois). Est-ce une association qui mériterait une attention ou doit être définitivement abandonnée ? La même équipe Bagley et al., a également testé dans un essai de phase 1, l'administration intrathécale de cellules CAR-T anti-REGF et anti-récepteur alpha2 de l'interleukine13 chez six patients en situation de récurrence d'un glioblastome [29]. Si le traitement n'est pas indemne de toxicités en particulier neurologique et certes réversibles sous corticothérapie, les auteurs nous rapportent une efficacité avec une réponse en imagerie chez les six patients inclus. On espère fortement un essai de phase 2 renforçant les données cliniques dans le bon sens. Deux autres études précoces concernant les glioblastomes en rechute après chirurgie méritent également d'être rapportées : (i) cellules CAR-T anti-IL13Rα2 [30], (ii) cellules CAR-T anti-EGFRvIII sécrétant une protéine de type "*bispecific T cell engager*" ciblant l'EGFR non muté [31].

À la recherche de stratégies innovantes, tester des drogues dont la famille thérapeutique n'était pas dédiée à la lutte contre le glioblastome figure toujours comme le cheval de batailles de certains avec de réels avantages sur la connaissance des drogues et de leurs toxicités potentielles et un coût si faible que ces drogues peuvent représenter des espoirs considérables pour tous les pays du monde. Un essai de phase Ib/II (Essai GLUGLIO) avec un bras comparateur conventionnel de type temozolomide associé à la radiothérapie et un bras expérimental associant des

inhibiteurs médicamenteux de la famille de la voie des glutamates (i.e. gabapentine, sulfasalazine, memantine) avec le traitement de référence du bras comparateur est en cours de recrutement et dont les objectifs sont d'inclure 120 patients porteurs d'un glioblastome naïf de traitement [32]. Plus que les drogues utilisées et les résultats espérés, c'est le concept qui est intéressant et qui fait le contraste avec des stratégies ultra développées et très coûteuses et pour l'heure sans réel résultat significatif. Dans le domaine des thérapies anticancéreuses non développées à ce jour en neuro-oncologie, l'équipe de Derby et al. teste l'olaparib (anti-PARP largement utilisé dans les cancers de l'ovaire, du sein et de la prostate) dans un essai de phase 1 dédié aux personnes âgées porteuse d'un glioblastome (essai PARADIGM) en associant avec la radiothérapie (40 Gy en quinze fractions, fractionnement modéré, radiothérapie de référence de la personne âgée) [33]. Seize patients ont été inclus. Il n'a pas été rapporté de toxicité limitante mais une forme d'efficacité d'après les auteurs avec une médiane de survie sans progression de 5,5 mois (avec un intervalle de confiance entre 3,9-5,9 mois) et une médiane de survie globale de 10,8 mois (avec un intervalle de confiance entre 7,3 et 11,4 mois). Les auteurs concluent au fait de poursuivre le développement dans un essai de phase 2. De façon provocatrice, pour des résultats similaires en termes de survie entre l'étude présentée au début du chapitre et la dernière, les conclusions des auteurs passent du négatif au positif... Il conviendra à chacun d'avoir un libre arbitre sur les interprétations des résultats bruts. La recherche doit continuer.

Cancer du sein

L'année 2024 s'achève, l'année 2025 commence. Comme toujours, les cancers du sein ne sont pas en reste. Le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) avait révolutionné la prise en charge des cancers du sein métastatiques en modifiant la grille de lecture du statut HER2 avec une autorisation d'accès précoce dans le cancer du sein métastatique HER2-faible (IHC 1+ ou 2+/ISH négatif) après au moins une ligne de chimiothérapie [34]. L'étude DB-06 a élargi l'évaluation du T-DXd versus chimiothérapie chez des patients HER2-faible ou ultrafaible (IHC 0 avec coloration membranaire), RH+ après progression de la maladie sous hormonothérapie et sans chimiothérapie antérieure au stade métastatique [35]. Un total de 866 patientes (HER2-faible, $n = 713$; HER2-ultrafaible, $n = 153$) a été randomisé ; 90,4 % avaient reçu un inhibiteur de CDK4/6. Les patientes du groupe contrôle ont reçu de la capécitabine (59,8 %), du nab-paclitaxel (24,4 %) ou du paclitaxel (15,8 %). Le T-DXd a significativement amélioré la survie sans progression par rapport au contrôle chez les patientes HER2-faible (HR, 0,62 [IC95 % 0,51, 0,74], $p < 0,0001$; médianes : 13,2 mois contre 8,1 mois). Les résultats pour les HER2-ultrafaibles étaient cohérents avec ceux des HER2-faibles. Des événements indésirables de grade ≥ 3 liés au médicament se sont produits chez 40,6 % des patients sous

T-DXd contre 31,4 % sous chimiothérapie contrôle. Des cas de maladie pulmonaire interstitielle confirmés sont survenus chez 49 patients (11,3 % ; 0,7 % de grade 3/4, 0,7 % de grade 5, soit trois décès de patientes) sous T-DXd contre un patient (0,2 % de grade 2) sous chimiothérapie.

Cette année a également fait la part belle aux avancées en situation localisée, avec la confirmation en survie globale de l'étude KEYNOTE 522 qui a évalué l'addition du pembrolizumab à une chimiothérapie néoadjuvante, puis poursuivit en phase adjuvante contre placebo, chez des patientes prises en charge pour un cancer du sein triple négatif de stades II/III [36]. L'étude était positive sur ses deux critères d'évaluation principaux (réponse complète pathologique – pCR et survie sans événement). Avec un suivi médian de maintenant six ans, les données de survie globale présentées durant l'ESMO 2024 sont également positives, passant de 81,7 % à 86,6 % à cinq ans avec l'ajout de l'immunothérapie (HR = 0,66 ; IC95 % : 0,50-0,87). Ces données sont très encourageantes pour ce sous-type de cancer du sein au pronostic encore trop défavorable. Sous-type qui d'ailleurs ne fait pas consensus sur sa définition, puisque les patientes avec des niveaux de RE ≥ 1 % et < 10 % ont été exclues de l'étude KEYNOTE 522, la définition américaine de la triple négativité étant < 1 % de positivité RE en immunohistochimie. Une étude française, PROMENADE, semble rassurer de façon rétrospective sur des taux de pCR extrêmement similaire chez nos patientes européennes et particulièrement françaises où le seuil est à moins de 10 % de positivité RE [37].

Enfin, la troisième innovation la plus marquante sélectionnée pour cette synthèse sera l'avènement des inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant pour les patientes à risque de récurrence d'un cancer du sein localisé RH+/HER2- avec la positivité maintenue dans le temps des études MonarchE [38,39] et NataLEE [40] évaluant respectivement l'abémaciclib (150 mg matin et soir pendant deux ans) et le ribociclib (400 mg par jour 21 jours sur 28 jours pendant trois ans) en association à une hormonothérapie adjuvante standard. L'abémaciclib bénéficie déjà d'une AMM et d'un remboursement en France. Le ribociclib est en cours d'évaluation administrative, mais s'il venait à toucher la clinique, il pourrait s'adresser à une population plus large selon les critères de l'étude, puisque celle-ci incluait des patientes sans atteinte ganglionnaire.

Cancers bronchiques

Le podium est ici logiquement dominé par les résultats relatifs au cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec deux des études parmi les trois sélectionnées mais aussi sans grande surprise par l'immunothérapie, avec également deux résultats notables, dont l'un négatif pourra conduire à alimenter nos réflexions.

Commençons toutefois par les thérapies moléculaires ciblées anti-ALK. L'essai de phase III CROWN, qui a comparé le lorlatinib au crizotinib chez des patients atteints de CBNPC ALK-positif, a

démonstré des résultats impressionnants à cinq ans [41]. L'objectif était d'évaluer les résultats à long terme en termes de survie sans progression d'efficacité intracrânienne et de tolérance. Les 296 patients randomisés (149 sous lorlatinib et 147 sous crizotinib) ont été suivis sur une période médiane de 60,2 mois pour le groupe lorlatinib et 55,1 mois pour le groupe crizotinib. La survie sans progression médiane n'a pas été atteinte dans le groupe lorlatinib (NR, IC95 % 64,3–NR), contre 9,1 mois dans le groupe crizotinib (IC95 % 7,4–10,9), avec un hazard ratio (HR) de 0,19 (IC95 % 0,13–0,27). Le taux de survie sans progression à cinq ans était de 60 % pour le lorlatinib contre 8 % pour le crizotinib. De plus, le délai médian avant la progression intracrânienne n'a pas été atteint dans le groupe lorlatinib, contre 16,4 mois dans le groupe crizotinib (HR 0,06, IC95 % 0,03–0,12). Le profil de tolérance du lorlatinib est resté cohérent avec les analyses précédentes, et aucune nouvelle mutation de résistance ALK n'a été détectée dans l'ADN tumoral circulant à la fin du traitement par lorlatinib. En conclusion, après cinq ans de suivi, la survie sans progression médiane n'a toujours pas été atteinte dans le groupe lorlatinib, ce qui en fait la plus longue survie sans progression jamais rapportée avec un traitement ciblé en monothérapie pour les CBNPC avancés et les tumeurs solides métastatiques. Ces résultats, associés à une efficacité intracrânienne prolongée et à l'absence de nouveaux signaux de sécurité, établissent une nouvelle référence pour les thérapies ciblées chez les patients atteints de CBNPC ALK-positif. Le choix d'un l'anti-ALK en première ligne devra néanmoins être discuté avec le patient en tenant compte de ses antécédents et comorbidités en marquant une attention particulière aux patients ayant des antécédents psychiatriques, de dyslipidémie, d'obésité ainsi qu'aux co-médications.

Place maintenant donc à l'immunothérapie. L'essai BR.31, présenté dans le cadre de l'ESMO 2024 (Abstract LBA48), a évalué l'efficacité de l'inhibiteur de PD-L1 durvalumab (D) en traitement adjuvant chez des patients atteints de CBNPC de stade localisé, après résection complète (R0) [42]. Cet essai international, multicentrique, a inclus des patients présentant des stades IB (≥ 4 cm), II ou IIIA sans mutations EGFR ou ALK (EGFR-/ALK-) et avec une expression tumorale de PD-L1. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir durvalumab ou un placebo pendant douze mois. Après un suivi médian de 60 mois, les résultats n'ont pas montré d'amélioration significative de la survie sans maladie dans les différents groupes analysés (PD-L1 ≥ 25 %, ≥ 1 %, et l'ensemble des patients EGFR-/ALK-). Dans le groupe PD-L1 ≥ 25 %, la survie sans maladie médiane était de 70 mois pour durvalumab contre 60 mois pour le placebo (HR = 0,94, $p = 0,64$). De même, aucune différence significative n'a été observée dans les autres sous-groupes analysés, y compris les patients avec PD-L1 ≥ 1 % (HR = 0,99, $p = 0,93$). La tolérance a été comparable entre les bras, avec des effets indésirables de grade 3–5 rapportés chez 27 % des patients sous durvalumab et 21 % sous placebo. En conclusion, le durvalumab

adjuvant, après résection complète et chimiothérapie adjuvante optionnelle, n'a pas significativement amélioré la survie sans maladie par rapport au placebo dans cette population. Cette troisième étude de phase 3 vient en contradiction des deux précédentes (IMpower 010 Atezolizumab et KN071 Pembrolizumab) et remet en question l'intérêt d'un anti-PD-L1 en adjuvant chez les patients atteints de CBNPC opérés.

L'essai ADRIATIC (Abstract LBA48), une étude de phase 3 randomisée et contrôlée par placebo, a évalué l'efficacité du durvalumab (D) comme traitement de consolidation chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules limité (LS-SCLC) n'ayant pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante à base de platine (cCRT) [43]. L'analyse intermédiaire planifiée a comparé les résultats du durvalumab à ceux du placebo (PBO) et a été présentée à l'ASCO en 2024. Au total, 730 patients ont été randomisés, dont 264 ont reçu du durvalumab et 266 un placebo. Après un suivi médian de 37,2 mois pour la survie globale et de 27,6 mois pour la survie sans progression, les résultats montrent une amélioration significative de la survie avec le durvalumab. La survie globale médiane était de 55,9 mois pour le durvalumab contre 33,4 mois pour le placebo (HR = 0,73, $p = 0,0104$), avec un taux de survie à 24 mois de 68,0 % contre 58,5 %, et à 36 mois de 56,5 % contre 47,6 %. La survie sans progression était également améliorée, avec une survie sans progression médiane de 16,6 mois pour le durvalumab contre 9,2 mois pour le placebo (HR = 0,76, $p = 0,0161$). Les effets indésirables de grade 3/4 ont été similaires entre les deux groupes (24,3 % avec durvalumab contre 24,2 % avec placebo). Le durvalumab, en tant que traitement de consolidation après cCRT, a ainsi significativement amélioré la survie globale et la survie sans progression par rapport au placebo chez les patients atteints de cancer du poumon à petites cellules limité et c'est une véritable avancée qui méritera de modifier nos pratiques.

Cancers digestifs

La transplantation dans les métastases hépatiques irrésécables des cancers colorectaux

L'un des résultats majeurs de l'année 2024 en oncologie digestive concerne l'étude TransMET, qui a évalué la transplantation hépatique pour les patients avec une atteinte métastatique hépatique irrésécable d'un cancer colorectal, sans métastase extra-hépatique, et une maladie contrôlée par la chimiothérapie, au maximum en troisième ligne [44]. Les patients ($n = 94$) étaient transplantés dans les deux mois suivant la randomisation, en parallèle de la poursuite de la chimiothérapie. Avec un suivi médian de 59 mois, le taux de survie globale à cinq ans est de 56,6 % dans le bras « transplantation » contre 12,6 % dans le bras « standard » (HR = 0,37, IC95 % 0,21–0,61). Dans l'analyse per-protocole (onze patients et neuf patients respectivement dans chaque groupe n'ont pas reçu le traitement alloué), le taux

de survie globale à cinq ans est de 73,3 % versus 9,3 %. Des rechutes ont été observées (72 %) : rarement hépatiques, principalement pulmonaires (poumon seul : 54 %, ganglions seuls 12 %, foie seul 4 %). Ainsi, l'étude Transmet montre que la transplantation hépatique, associée à un système d'accès prioritaire, améliore significativement la survie des patients, à long terme, avec un faible taux de rechutes hépatiques.

Le FLOT plutôt que le CROSS dans les adénocarcinomes de l'œsophage

Les résultats très attendus de l'étude de phase 3 ESOPEC ont été présentés en session plénière à l'ASCO [45]. Cette étude comparait le FLOT (Fluorouracil, Leucovorine, Oxaliplatine et Docétaxel) périopératoire à la radiochimiothérapie néo-adjuvante dite CROSS pour les patients avec un adénocarcinome de l'œsophage résécables. Étaient exclus de l'étude les carcinomes épidermoïdes, les tumeurs T4b et les cancers de l'estomac. Avec un suivi médian de 55 mois, l'analyse de survie globale est positive pour le bras FLOT (HR = 0,70, $p = 0,012$), avec un taux de survie globale à cinq ans passant de 39 % à 51 %. La survie sans progression est également améliorée, avec un taux de PFS à cinq ans passant de 31 % à 45 %. Le taux de résection R1 est de 4 % dans le bras CROSS, et 5 % dans le bras FLOT, et le taux de réponse complète pathologique est de 10 % et 16,8 %, respectivement. La morbi-mortalité est sensiblement équivalente dans les deux bras. L'étude ESOPEC valide donc le FLOT périopératoire pour les adénocarcinomes de l'œsophage résécables, avec une amélioration de 12 % de la survie globale à cinq ans. Il est à noter que les patients du bras CROSS n'ont pas reçu de nivolumab adjuvant, qui a montré une amélioration significative de la survie sans rechute (pas de donnée rapportée concernant la survie globale), pour les patients avec un résidu tumoral post-CROSS sur la pièce opératoire [46].

Le canal anal sur le podium avec l'immunothérapie

Les résultats de l'étude de phase III randomisée POD1UM-303-InterAACT 2 ont été présentés en plénière au congrès de l'ESMO [47]. Cette étude évaluait le retifanlimab (anti-PD1) versus placebo en association au carboplatine plus paclitaxel de première ligne pour les patients avec un carcinome épidermoïde du canal anal, métastatique ou en récurrence locale. L'étude est positive, avec une amélioration de la PFS (HR = 0,63, IC95 % 0,47-0,84, $p = 0,0006$; médiane de 7,4 versus 9,3 mois dans le bras avec le retifanlimab). L'analyse de la survie globale est favorable, mais non significative lors de cette analyse intermédiaire (données non matures), avec une médiane passant de 23,0 à 29,2 mois (HR = 0,70, IC95 % 0,49-1,01, $p = 0,0273$). Au total, l'association du retifanlimab au carboplatine et paclitaxel représente un nouveau standard de prise en charge en première ligne pour les patients atteints d'un cancer du canal anal. Certaines questions restent en suspens, notamment l'analyse de survie globale finale, le choix de la chimiothérapie entre

carboplatine-paclitaxel et DCFm [48], et l'impact prédictif potentiel du niveau d'expression de PD-L1 [49].

Cancers urologiques

Le podium se partage ici équitablement entre cancers de la vessie, du rein et de la prostate, en précisant que l'actualité en onco-urologie a encore été riche en 2024, notamment dans le domaine des carcinomes urothéliaux de vessie. Nous discutons déjà l'année passée des résultats sans précédent de l'étude EV-302, dont les résultats portaient sur la combinaison enfortumab-vedotin et Pembrolizumab en première ligne métastatique [50]. Cette combinaison a été intégrée depuis dans les recommandations de l'ESMO [51] et dispose désormais d'un accès précoce en France. Cette année, les résultats semblaient être les plus marquants concernant l'utilisation de l'immunothérapie périopératoire. L'étude NIAGARA, présentée à l'ESMO en septembre dernier et publiée dans le même temps [52], a comparé l'adjonction de durvalumab à une chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine versus une chimiothérapie seule, en néo-adjuvant chez des patients atteints de carcinome urothélial de vessie localisé. L'immunothérapie était ensuite reprise en postopératoire pour huit cycles de quatre semaines. Une réponse pathologique complète était observée chez 37,7 % des patients (groupe immuno-chimiothérapie) contre 27,5 % des patients (groupe chimiothérapie). Concernant l'autre critère de jugement principal, la survie sans événement, 67,8 % des patients ne présentaient pas d'événement à deux ans contre 59,8 % des patients dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,68 ; IC95 % 0,56-0,82 ; $p < 0,0001$). Un bénéfice en survie globale était également observé, avec 82,2 % des patients vivants à deux ans contre 75,2 % pour le groupe chimiothérapie seule (HR = 0,75 ; IC95 % 0,59-0,93 ; $p = 0,01$) et ce quelle que soit l'expression de PD-L1. Cette étude, en plus de montrer un bénéfice en survie, illustre également la faisabilité de l'ajout d'une immunothérapie en néo-adjuvant avec un profil de tolérance acceptable. NIAGARA vient conforter le rôle de l'immunothérapie au stade localisé, déjà démontré dans les études CHECKMATE-274 [53] et AMBASSADOR [54] et pourrait définir un nouveau standard de traitement. À noter tout de même l'absence d'utilisation de MVAC-dd et des taux de réponse pathologique complète inférieurs à l'étude VESPER dans le bras contrôle [55].

Concernant le carcinome rénal à cellules claires (CRCC), fait marquant, c'est également au stade localisé que l'actualité a été la plus importante, là aussi avec l'immunothérapie. L'étude KEYNOTE-564 a comparé un traitement par pembrolizumab à un placebo pendant un an chez des patients opérés pour un CRCC (pT3-T4, N+ ou pT2 grade IV). Un bénéfice en termes de survie sans maladie était déjà connu, c'est l'actualisation des données de survie globale qui a cette année été présentée [56]. Et ces données sont particulièrement intéressantes car il s'agit du premier essai de phase III positif en survie globale en situation

adjuvante de CRCC, celle-ci passant de 86 % dans le groupe placebo contre 91 % dans le groupe pembrolizumab (HR = 0,62 ; IC95 % 0,44–0,87 ; $p = 0,005$). Nous disposons d'ores et déjà d'un accès précoce dans cette indication, selon les critères anatomopathologiques de l'étude. Il s'agira ensuite d'affiner quelle population bénéficie le plus de l'immunothérapie à l'aide de biomarqueurs, PD-L1 n'étant pour le moment pas satisfaisant en soi comme il peut l'être dans d'autres localisations tumorales. Plusieurs pistes se distinguent comme évoqué dans le numéro spécial du *Bulletin du cancer* [57], notamment l'apport de KIM-1, marqueur circulant facilement dosable dont il reste certes à définir les éléments techniques, notamment un seuil standardisé, mais paraissant particulièrement intéressant pour prédire la réponse à l'immunothérapie en situation adjuvante de CRCC, comme présenté lors de l'ASCO 2024 [58].

Concernant le cancer de la prostate, des résultats au stade métastatique hormono-sensible présentés à l'ESMO sont apparus comme particulièrement intéressants. En effet, l'étude de phase III ARANOTE a comparé un traitement par hormonothérapie et placebo à l'ajout d'un traitement par darolutamide [59]. Ce dernier est déjà bien connu car il a montré son bénéfice en association avec le docétaxel en situation hormonosensible ainsi qu'en situation de résistance à la castration sans métastase visible. Dans l'étude ARANOTE, on notait une amélioration significative de la survie sans progression, celle-ci passant de 52,1 % à 24 mois dans le groupe placebo à 70,3 % dans le groupe darolutamide (HR = 0,54 ; IC95 % 0,41–0,71 ; $p < 0,0001$). Ces résultats viennent conforter ce que l'on sait déjà, à savoir que l'ajout d'une hormonothérapie de nouvelle génération améliore considérablement le pronostic des patients. En revanche, ce qui frappe ici, c'est l'absence d'ajout significatif d'effets indésirables par rapport au placebo, contrastant cette fois avec les agents déjà disponibles comme l'enzalutamide, l'apalutamide et l'abiraterone/prednisone. Cette solution paraît très intéressante au vu des comorbidités des patients atteints de cancer de prostate (âge avancé, risque cardiovasculaire), le darolutamide présentant également moins d'interactions médicamenteuses que les autres inhibiteurs du récepteur aux androgènes. Un focus de l'étude du darolutamide chez une population fragile, non éligible à la chimiothérapie est en cours dans le cadre de l'essai PEACE-6 unfit.

Cancers gynécologiques

Plusieurs avancées ont marqué la prise en charge des patientes atteintes de cancers du col utérin et de l'endomètre. L'essai SHAPE a comparé l'hystérectomie simple préservant les paramètres à l'hystérectomie radicale chez des patientes atteintes de cancer du col utérin à faible risque (≤ 2 cm avec invasion stromale limitée) [60]. La simple hystérectomie était non inférieure en termes de récurrence pelvienne à trois ans (2,52 % contre 2,17 % pour l'hystérectomie radicale ; différence absolue de 0,35 % [IC90, -1,62–2,32]), tout en offrant une réduction

significative des complications urinaires, notamment d'incontinence (4,7 % contre 11,0 % au-delà de quatre semaines ; $p = 0,003$) et de rétention urinaire (0,6 % contre 9,9 % au-delà de quatre semaines ; $p < 0,001$). Ces résultats s'inscrivent dans la tendance actuelle de désescalade chirurgicale, mise en évidence également pour les cancers ovariens par les essais LION et CARACO. L'essai LION avait démontré l'absence de bénéfice du curage lomboaortique en chirurgie première chez les patientes avec cancer ovarien avancé et des ganglions cliniquement/radiologiquement négatifs [61]. L'essai CARACO a confirmé que le curage systématique pendant la chirurgie première ou la chirurgie d'intervalle après chimiothérapie néoadjuvante n'améliorait ni la survie sans progression (HR 0,96 ; $p = 0,7$) ni la survie globale (HR 0,92 ; $p = 0,5$) [62]. Par ailleurs, les complications postopératoires graves étaient plus fréquentes dans le groupe curage, avec un taux de reprise chirurgicale de 8,3 % contre 3,2 % ($p = 0,03$) et un taux de complications urinaires de 3,8 % contre 0 % ($p = 0,006$). Ces essais ouvrent la voie à une réduction de la morbidité chirurgicale pour ces patientes sans compromettre l'efficacité thérapeutique.

Concernant les patientes atteintes de cancers du col utérin localement avancés, l'essai de phase 3 KEYNOTE-A18 a démontré l'intérêt de l'ajout du pembrolizumab à la radiochimiothérapie (RTCT) [63]. Cet essai de phase 3 a évalué l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab associé à la chimio-radiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus localement avancé et à haut risque. L'essai, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, a inclus 1060 patientes réparties dans 176 centres médicaux dans 30 pays. Les patientes ont été réparties aléatoirement pour recevoir cinq cycles de pembrolizumab ou un placebo toutes les trois semaines avec de la chimio-radiothérapie, suivies de quinze cycles supplémentaires de pembrolizumab ou de placebo toutes les six semaines. La randomisation a pris en compte le type de radiothérapie, le stade du cancer et la dose totale de radiothérapie prévue. Les principaux critères comprenaient la survie sans progression, évaluée selon les critères RECIST 1.1, et la survie globale. Entre juin 2020 et décembre 2022, 529 patientes ont reçu du pembrolizumab-chimio-radiothérapie et 531 un placebo-chimio-radiothérapie. À la clôture des données en janvier 2023, après un suivi médian de 17,9 mois, la survie sans progression à 24 mois était de 68 % dans le groupe pembrolizumab contre 57 % dans le groupe placebo (HR = 0,70 ; $p = 0,0020$). La survie globale à 24 mois était de 87 % dans le groupe pembrolizumab et de 81 % dans le groupe placebo (HR = 0,73). Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été observés chez 75 % des patientes du groupe pembrolizumab et 69 % dans le groupe placebo. Nous avons obtenu cette année les résultats de la survie globale à trois ans qui apparaissait significativement améliorée, atteignant 82,6 % dans le groupe pembrolizumab contre 74,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,004$) [64]. L'ajout de pembrolizumab à la chimio-radiothérapie conduit donc à une

amélioration significative de la survie sans progression chez ces patientes et pourrait devenir la nouvelle norme de soins pour ces patients. L'essai INTERLACE avait également démontré un bénéfice en survie globale en ajoutant simplement une séquence de chimiothérapie néoadjuvante avant la RTCT mais des interrogations sur les modalités de radiothérapie, la différence avec les essais négatifs en adjuvant et l'absence de publication à ce stade avaient jeté un doute sur la solidité des résultats [65].

Enfin, pour l'endomètre, l'étude KEYNOTE-B21 a évalué l'efficacité du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie adjuvante en prise en charge initiale des patientes à haut risque relevant d'un protocole de type PORTEC-3, indépendamment du statut de réparation des mésappariements (MMR) [66]. L'essai de phase 3, randomisé et en double aveugle, a ainsi comparé le pembrolizumab à un placebo chez des patientes récemment diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre à haut risque après une chirurgie curative. Les patientes, âgées de dix-huit ans ou plus, présentaient un cancer de l'endomètre à haut risque confirmé histologiquement et n'avaient reçu ni radiothérapie ni traitement systémique. Elles ont été réparties aléatoirement pour recevoir soit du pembrolizumab, soit un placebo (six cycles toutes les trois semaines) en combinaison avec du carboplatine-paclitaxel, suivi de six cycles supplémentaires toutes les six semaines. La radiothérapie était facultative. La randomisation a été stratifiée en fonction du statut MMR, et pour les patientes pMMR, selon la radiothérapie prévue, l'histologie et le stade FIGO. Les principaux critères d'évaluation étaient la survie sans progression et la survie globale. Un total de 1 095 patientes a été inclus (545 sous pembrolizumab et 550 sous placebo). Lors de l'analyse intermédiaire en mars 2024, 22 % des événements de survie sans progression ont été observés dans chaque groupe (HR = 1,02 ; $p = 0,570$). À deux ans, les taux de survie sans progression étaient similaires : 75 % pour le groupe pembrolizumab et 76 % pour le groupe placebo. Cependant, dans le sous-groupe dMMR, une amélioration significative de la survie sans maladie a été observée (HR = 0,31), tandis qu'aucun bénéfice n'a été constaté pour les patientes pMMR (HR = 1,20). Des effets indésirables de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 71 % des patientes sous pembrolizumab et 63 % sous placebo, mais aucun effet de grade 5 lié au traitement n'a été observé. En conclusion, bien que le pembrolizumab n'ait pas amélioré la DFS globalement, des bénéfices significatifs ont été relevés chez les patientes présentant des tumeurs dMMR. L'essai clinique est négatif dans la population globale avec une survie sans progression à deux ans de 75 % pour pembrolizumab + chimiothérapie contre 76 % pour la chimiothérapie seule (HR 1,02 ; IC95, 0,79-1,32 ; $p = 0,6$). Toutefois, des résultats prometteurs ont été constatés dans le sous-groupe des patientes présentant des tumeurs dMMR (déficiences en réparation des mésappariements), avec une amélioration de la survie sans progression (HR 0,31 ; IC95, 0,14-0,69). Malheureusement, le critère

d'évaluation principale concernait la population globale et il faudra donc de nouveaux essais pour démontrer formellement ce bénéfice. L'absence de bénéfice dans la population pMMR (proficientes en réparation des mésappariements) pose cependant des questions puisque l'essai RUBY, évaluant l'ajout du dostarlimab à la chimiothérapie de première ligne métastatique, avait bousculé le paradigme en retrouvant un bénéfice de celui-ci non seulement dans les dMMR mais aussi dans les séreux pMMR [67].

Tumeurs mésoenchymateuses/sarcomes/ Tumeurs stromales digestives (GIST)

En ce domaine, l'actualité de l'année a été marquée par la présentation et la publication de l'essai MOTION qui évaluait l'intérêt du vimseltinib, un inhibiteur de CSF1-R, versus placebo dans une étude de phase III randomisée pour le traitement des synovites villonodulaires pigmentées (SVN) [68]. La SVN est une pathologie articulaire touchant l'adulte jeune qui se caractérise par une prolifération anormale de la membrane synoviale. Bien que cette pathologie soit bénigne, les formes diffuses sont à haut risque de rechute malgré un traitement chirurgical avec un retentissement fonctionnel majeur chez les patients. Aucun traitement n'est disponible à ce jour pour les patients présentant des rechutes avec des formes diffuses de SVN. Dans cette étude le vimseltinib, donné par voie orale 30 mg, deux fois par semaine, a été comparé au placebo. L'objectif principal était l'évaluation du taux de réponse qui était de 40 % chez les patients prenant le vimseltinib versus 0 % chez les patients prenant le placebo (différence 40 % [95 % CI 29-51] ; $p < 0,0001$). Tous les objectifs secondaires étaient également significativement améliorés chez les patients prenant le vimseltinib (scores de mobilité articulaire, de raideur articulaire, de douleurs).

En ce qui concerne les GIST, l'actualisation à long terme de l'étude Française BFR14 renforce la recommandation que le traitement par imatinib en première ligne des GIST en situation avancée doit être poursuivi sans interruption [69]. L'étude BFR14 avait randomisé la poursuite de l'imatinib versus arrêt avec reprise à progression à un an, trois ans et cinq ans de prise. Après un suivi médian de quasiment vingt ans, le temps médian jusqu'à échec de l'imatinib est significativement diminué pour les patients ayant été randomisés dans le bras arrêt de traitement versus poursuite que ce soit à trois ans [66,2 mois (43,0-89,6) versus 127,3 mois (15,0-239,7 ; 0,35 [0,17-0,72, $p = 0,0028$], ou à cinq ans [58,6 mois (0,0-167,4) versus NA (Non atteint) (NA-NA ; 0,24 [0,05-1,12], $p = 0,049$]. La survie globale des patients ayant été randomisés dans le bras arrêt à trois ans versus poursuite de l'imatinib est significativement différente [104 mois (90,7-118,7) versus 134 mois (89,7-178,3 ; 0,40 [0,20-0,82], $p = 0,0096$) avec une différence qu'on observe après quinze ans par rapport à la randomisation. La différence en survie globale n'est pas significativement différente pour les

patients randomisés après cinq ans mais probablement car le suivi médian est encore trop court.

L'autre actualité dans les GIST vient également d'une étude française, l'étude IMADGIST publiée en septembre 2024 [70]. Cette étude avait randomisé trois ans versus six ans d'imatinib pour les GIST à haut risque de rechute (plus de 35 % selon le score NCCN). Après un suivi médian de 55 mois, la survie sans maladie est significativement meilleure dans le bras six ans versus trois ans [hazard ratio : 0,40 (0,20–0,69), $p = 0,0008$]. Le suivi médian est toutefois encore trop court pour évaluer l'impact du prolongement de l'imatinib sur la survie globale et le temps jusqu'à échec de l'imatinib. Une étude à suivre donc.

Hématologie adulte

Cette année 2024 a été marquée par l'officialisation du positionnement des anticorps monoclonaux anti-CD38 dans le traitement de référence de première ligne des sujets atteints de myélome multiple éligibles à un traitement intensif, en association à la triplette bortezomib-lénalidomide-dexaméthasone (VRd). Les résultats des deux essais de phase III : IMROZ (NCT03319667) pour l'isatuximab [71] et PERSUS (NCT03710603) pour le daratumumab [72] ont démontré que l'adjonction de l'anti-CD38 au schéma VRd apporte un bénéfice significatif en termes de survie sans progression et de taux de réponse complète, en comparaison au schéma VRd seul. Dans l'essai IMROZ mené sur 446 patients, la survie sans progression à 60 mois était de 63,2 % dans le bras isatuximab-VRd contre 45,2 % dans le bras VRd (HR 0,60 ; IC95 % 0,41–0,88 ; $p < 0,001$) ; et le taux de réponse complète était de 74,7 % dans le bras isatuximab-VRd contre 64,1 % dans le bras VRd ($p = 0,01$). Dans l'essai PERSEUS comprenant 709 patients, la survie sans progression à 48 mois était de 84,3 % dans le bras daratumumab-VRd ($n =$ contre 67,7 % dans le bras VRd (HR 0,42 ; IC95 % 0,30–0,59 ; $p < 0,001$) ; le taux de réponse complète était de 87,9 % dans le bras daratumumab-VRd contre 70,1 % dans le bras VRd ($p < 0,001$). Ces résultats sont d'autant plus intéressants sur le choix de l'IMiD composant la quadruplette. En effet, on sait le lénalidomide plus efficace et moins toxique en pratique clinique que le thalidomide, en association avec bortezomib et à la dexaméthasone. Malheureusement, il n'existe pas d'étude de comparaison pour démontrer la supériorité du lénalidomide au thalidomide dans cette indication. Grâce à l'essai PERSEUS le daratumumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen dans cette indication.

L'adjonction d'immunothérapie à la chimiothérapie s'est vue également bénéfique dans la leucémie lymphoblastique B (LAL B) avec réarrangement *BCR/ABL1* (LAL B Phi+). L'essai E1910 montre que l'ajout du blinatumomab, anticorps bispécifique anti-CD19/CD3, à la chimiothérapie de consolidation, est bénéfique en termes de survie globale chez les sujets avec une maladie résiduelle indétectable (MRD neg) après induction et intensification [73]. Le blinatumomab avait jusqu'alors une

autorisation de mise sur le marché pour les LAL B Phi+ avec MRD positive après induction et intensification. L'essai E1910 montre une survie globale à trois ans de 85 % dans le bras blinatumomab-chimiothérapie contre 68 % dans le bras chimiothérapie seule (HR 0,41, IC95 % 0,23–0,73, $p = 0,002$) avec 112 patients dans chaque bras. Le blinatumomab devrait donc voir son indication s'élargir dans la LAL B Phi+.

Après 30 ans de règne, l'imatinib s'est vu détrôné par le ponatinib, inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération, dans son utilisation en première ligne dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) Phi+. Le ponatinib, à l'inverse des ITK de première et deuxième générations, couvre les mutations ponctuelles de résistances aux ITK y compris la T315I. Dans une étude de phase III publiée cette année 2024 dans le journal *JAMA*, le ponatinib a été comparé à l'imatinib dans le traitement de première ligne des LMC Phi+ [74]. Sur les 245 patients randomisés, les taux de MRD négative en réponse complète étaient significativement supérieurs dans le bras ponatinib (34,4 contre 16,7 %, HR 0,18, IC95 % 0,06–0,29, $p = 0,002$). La médiane de survie dans le bras ponatinib n'est pas encore obtenue alors qu'elle est de 29 mois dans le bras imatinib. Le ponatinib est actuellement indiqué en première ligne si la LMC Phi+ présente la mutation T315I, sinon en deuxième ligne thérapeutique. Prochainement nous espérons voir l'indication s'élargir à tous les patients en première ligne.

Hématologie et tumeurs solides pédiatriques

L'immunothérapie reste la principale avancée dans le champ des leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques cette année avec l'introduction en première ligne de traitement du blinatumomab grâce aux résultats d'efficacité et la faible toxicité démontrée en 2023 sur les LAL en rechute. Ainsi en 2024 au sein du protocole UKALL 2003, des enfants atteints de LAL B dont la majorité était à haut risque (dont certaines étaient BCR::ABL positives) ont reçu après l'induction du blinatumomab en remplacement de la chimiothérapie pour cause d'intolérance à la chimiothérapie ou de résistance. Avec un suivi médian de 22 mois, la survie sans événement de ce groupe de 80 patients n'était pas différente de celles des 192 patients contrôles traités par la chimiothérapie standard. De plus sur les 60/80 patients qui présentaient une MRD positive en fin d'induction, 97 % (58/60) ont bien répondu [75]. Ces résultats sont très encourageants et ouvrent la voie de l'utilisation plus systématique du blinatumomab en première ligne de traitement, pour des LAL jusqu'ici de mauvais pronostic comme les LAL-B du nourrisson *KMT2A* réarrangée (essai INTERFANT 2021 NCT NCT05327894) dont l'EFS à quatre ans n'atteignait pas 50 % jusqu'à présent et pour lesquels une phase pilote prometteuse a été publiée [76]. Plusieurs autres protocoles pédiatriques évaluent actuellement la place du blinatumomab en consolidation (COG AALL1731-NCT03914625, BFM/AIEOP-NCT03643276, et ALLTogether1-

NCT03911128 chez les enfants porteurs d'une Trisomie 21). Enfin le blinatumomab vient d'obtenir l'autorisation d'utilisation de la FDA durant l'été 2024 pour le traitement des LAL CD19+ Philadelphia négative chez les patients âgés de plus d'un mois pendant les phases de consolidation (=post-induction et pré-maintenance) quel que soit le statut de MRD aux termes de l'induction, autorisation basée sur les résultats de l'essai de phase III ECOG-ACRIN E1910 [77] menée pourtant uniquement chez l'adulte. Nous attendons impatiemment les résultats de l'essai pédiatrique du COGAALL1731 qui semble aussi confirmer la diminution des rechutes chez les patients de risque standard ou avec Trisomie 21, afin d'obtenir l'AMM pédiatrique en première ligne en France en adjonction ou remplacement de la chimiothérapie standard. D'autres stratégies d'utilisation sont aussi en cours comme l'adjonction d'inhibiteurs de *checkpoint* comme le nivolumab (COG trial AALL1821-NCT04546399) en cas de résistance au blinatumomab ou en traitement post-allogreffe pour prévenir les rechutes (FORUM- NCT04785547).

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques reste un recours pour de nombreuses leucémies aiguës de l'enfant de haut risque ou en rechute ou réfractaires. Parmi ses complications, la survenue d'une GVH aiguë et particulièrement lorsqu'elle résiste aux corticoïdes est pourvoyeuse d'une morbi-mortalité importante. Le premier essai multicentrique de phase I/II (REACH4) apportant des données de pharmacocinétiques, d'efficacité et de sécurité sur le ruxolitinib, un inhibiteur de Jak1/2 chez des enfants souffrants de GVH aiguë de grade II-IV cortico-résistante ou naïve de traitement vient d'être publié. [78]. Le taux de réponse globale au ruxolitinib était de 84,4 % (90 % CI, 72,8-92,5) à J28, avec une réponse durable à J56 de 66,7 % (90 % CI, 53,4-78,2) ; ce taux de réponse était observé quels que soient les groupes d'âge et aussi bien en cas de cortico-résistance ou chez les patients naïfs de traitement.

Dans le champ des tumeurs solides pédiatriques, l'année dernière 2023 avait été l'occasion de petites révolutions autour des gliomes cérébraux de bas grades pédiatriques, des traitements médicamenteux des neurofibromes extensifs et des techniques de CART dans les neuroblastomes de haut risque [2]. L'année 2024 n'a pas, à l'inverse, été un grand cru en oncologie pédiatrique et aucune grande nouveauté n'est venue révolutionner notre quotidien médical. C'est donc l'occasion pour les pédiatres du comité de rédaction du *Bulletin du cancer* de refaire un petit point sur l'actualité du groupe européen EXPeRT (*European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumors*) des tumeurs rares de l'enfant et de son pendant national, le groupe

FRACTURE (Groupe Français des Tumeurs rares de l'Enfant). Pour rappel, ces deux groupes ont pour mission d'analyser et de proposer des recommandations de soins harmonisées autour des « tumeurs très rares » de l'enfant, définies par une incidence annuelle inférieure à deux par million d'habitants. Bien que chacune des entités tumorales soit rares, la somme de celles-ci représente environ 10 % de la totalité des tumeurs survenant à l'âge pédiatrique [79]. Il était donc grand temps de se fédérer autour de ces pathologies. Donc, cette année a été l'occasion de développer une nouvelle monographie parue dans le journal, nouvellement mis en place, *EJC Paediatric Oncology* et disponible gratuitement en source ouverte. Dans celle-ci, les membres du groupe EXPeRT ont présenté leur expérience dans la prise en charge des carcinomes des glandes salivaires et ont proposé des recommandations harmonisées de soins pour les tumeurs neuro-ectodermiques mélanocytaires (anciennement appelées « Prognome mélanotique ») et les neuroblastomes olfactifs (« esthésioneuroblastome »). Cette revue a aussi été l'occasion de faire le bilan du système de consultation virtuelle proposé à tous les médecins européens souhaitant partager leur expérience de cas complexes (160 cas en sept ans, originaires de vingt pays différents) et recueillir l'avis de confrères « experts » dans ces tumeurs rares [80]. Enfin, sont aussi disponibles dans cette revue des articles analysant ces tumeurs rares pédiatriques lorsqu'elles surviennent en contexte de mutation constitutionnelle prédisposante (*RB1*, *TP53*, *DICER1*, *FANc*, *SMARCB1*, *SMARCA4*...) [81], ainsi que l'expérience du groupe américain du COG (*Childrens Oncology Group*) autour de ces tumeurs pédiatriques rares (pleuropneumoblastome, carcinome colique, mélanome, rétinoblastome...) [82]. Cet exemple est l'occasion de souligner l'importance de toujours favoriser les réseaux et le partage d'expérience dans le champ des tumeurs rares, en pédiatrie donc ici mais aussi pour les tumeurs de l'adulte. Nous accueillons ainsi également en 2024 une nouvelle revue européenne spécialisée sur cette question (ESMO Rare Cancers) et ne manquons pas de rappeler l'engagement constant du *Bulletin du cancer* sur cette thématique au travers de notre rubrique « Tumeurs rares » régulièrement alimentée dans nos colonnes.

Déclaration de liens d'intérêts : S.V. & J.O.B. : déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

R.C. : honoraires de Bristol-Myers Squibb, Exeliom Biosciences, Enterome Bioscience, MSD Oncology, Mylan Medical, Pierre Fabre, Servier ; soutien non financier de Amgen, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Mylan Medical et Servier.

Références

- [1] Bay JO, Bouleuc C, Caux C, Delom F, Firmin N, Gandemer V, et al. Que retenir dans la prise en charge des cancers en 2022 ? Bull Cancer 2023;110(1):19-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.12.002>.
- [2] Bay JO, Auberger B, Bouleuc C, Cohen R, Delom F, Firmin N, et al. Qu'est-ce que 2023 aura permis de changer dans nos pratiques en cancérologie ? Bull Cancer 2024;111(1):18-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.12.003>.
- [3] Hill C. Évolution de la fréquence des cancers en France. Bull Cancer 2024;111(1):33-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.09.007>.
- [4] Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer dans les DROM 2008-2018. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-dans-les-DROM>. [accès le 21 octobre 2024].
- [5] Bouleuc C, Chvetzoff R, Chvetzoff G. La future loi sur « l'aide à mourir » en France : où va-t-on ? Bull Cancer 2024;111(6):546-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.05.002>.
- [6] Ollier E, Pelissier C, Boissier C, Barjat T, Berthelot P, Boutet C, et al. Analyse systématique des évaluations de circuits multiples d'examen clinique objectif structuré (ECOS): variables explicatives et corrélations inter-évaluateurs. Rev Med Interne 2024;45(6):327-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2024.03.013> [Epub 2024 Apr 19].
- [7] Bodard S, Levi LI. Introduction of Objective Structured Clinical Examinations (OSCEs) in France: a paradigm shift in Medical Education. Bull Cancer 2024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.08.006> [S0007-4551(24)00301-1].
- [8] Arrêté du 7 juillet 2024 fixant le nombre d'étudiants de troisième cycle des études de médecine susceptibles d'être affectés, par spécialité et par subdivision territoriale, au titre de l'année universitaire 2024-2025 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049908586>. [accès le 21 octobre 2024].
- [9] Temel JS, Jackson VA, El-Jawahri A, Rinaldi SP, Petrillo LA, Kumar P, et al. Stepped palliative care for patients with advanced lung cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2024;332(6):471-81.
- [10] Landré T, Karaboué A, Buchwald ZS, Innominato PF, Qian DC, Assié JB, et al. Effect of immunotherapy-infusion time of day on survival of patients with advanced cancers: a study-level meta-analysis. ESMO Open 2024;9:102220. <http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102220>.
- [11] Ince LM, Barnoud C, Lutes LK, Pick R, Wang C, Sinturel F, et al. Influence of circadian clocks on adaptive immunity and vaccination responses. Nat Commun 2023;14:476. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-35979-2>.
- [12] Cortellini A, Barrichello APC, Alessi JV, Ricciuti B, Vaz VR, Newsom-Davis T, et al. A multi-centre study of pembrolizumab time-of-day infusion patterns and clinical outcomes in non-small-cell lung cancer: too soon to promote morning infusions. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2022;33:1202-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1851>.
- [13] Dumas E, Jochum F, Coussy F, Hamy-Petit A, Majdling A, Houzard S, et al. Explaining the relationships between age, endocrine therapy persistence and risk of recurrence in hormone-positive early breast cancer: a nationwide cohort study. Ann Oncol 2024;35(Suppl2) [S309-S348 101016annoncannonc1577 2024].
- [14] Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2016;34. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.65.8013>.
- [15] Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinsignon V, Bardet A, et al. Serum detection of nonadherence to adjuvant tamoxifen and breast cancer recurrence risk. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2020;38:2762-72. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01758>.
- [16] Puszkil A, Noé G, Boudou-Rouquette P, Cossec CL, Arrondeau J, Giraud J-S, et al. Development and validation of an ELISA method for the quantification of nivolumab in plasma from non-small-cell lung cancer patients. J Pharm Biomed Anal 2017;139:30-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.041>.
- [17] Dürr P, Schlichtig K, Kelz C, Deutsch B, Maas R, Eckart MJ, et al. The randomized AMBORA trial: impact of pharmacological/pharmaceutical care on medication safety and patient-reported outcomes during treatment with new oral anticancer agents. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2021;39:1983-94. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.03088>.
- [18] Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. Medication errors during treatment with new oral anticancer agents: consequences for clinical practice based on the AMBORA Study. Clin Pharmacol Ther 2021;110:1075-86. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2338>.
- [19] Cuba L, Dürr P, Gessner K, Häcker B, Fietkau R, Siebler J, et al. A hybrid type III effectiveness-implementation trial to optimize medication safety with oral antitumor therapy in real-world: the AMBORA competence and consultation center. JCO Oncol Pract 2024;20:1219-30. <http://dx.doi.org/10.1200/OP.23.00694>.
- [20] Bundred JR, Kamarajah SK, Hammond JS, Wilson CH, Prentis J, Pandanaboyana S. Prehabilitation prior to surgery for pancreatic cancer: a systematic review. Pancreatology 2020;20(6):1243-50.
- [21] Jasmijn Smits F, Henry AC, Besselink MC, Busch OR, Casper van Eijck H, Arntz M, et al., the Dutch Pancreatic Cancer Group. Algorithm-based care versus usual care for the early recognition and management of complications after pancreatic resection in the Netherlands: an open-label, nationwide, stepped-wedge cluster-randomised trial. Lancet 2022;399(10338):1867-75.
- [22] Crippa S, Malleo G, Mazzaferro V, Langella S, Ricci C, Casciani F, et al. Futility of up-front resection for anatomically resectable pancreatic cancer. JAMA Surg 2024;24:e242485. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2024.2485>.
- [23] Del Bufalo F, De Angelis B, Caruana I, Del Baldo G, De Ioris MA, Serra A, et al. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma. N Engl J Med 2023;388(14):1284-95.
- [24] Qi C, Liu C, Gong J, Liu D, Wang X, Zhang P, et al. Claudin18.2-specific CAR-T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial final results. Nat Med 2024;30(8):2224-34.
- [25] Chesney J, Lewis KD, Kluger H, Hamid O, Whitman E, Thomas S, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. J Immunother Cancer 2022;10(12):e005755.
- [26] D'Angelo SP, Araujo DM, Abdul Razak AR, Agulnik M, Attia S, Blay JY, et al. Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial. Lancet 2024;403(10435):1460-71.
- [27] Avouac J. Les cellules CAR-T ont-elles leur place dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes ? Bull Acad Natl Med 2024.
- [28] Bagley SJ, Binder ZA, Lamrani L, Marinari E, Desai AS, Nasrallah MP, et al. Repeated peripheral infusions of anti-EGFRvIII CAR-T cells in combination with pembrolizumab show no efficacy in glioblastoma: a phase 1 trial. Nat Cancer 2024;5(3):517-31. <http://dx.doi.org/10.1038/s43018-023-00709-6> [Epub 2024 Jan 12.PMID: 38216766].
- [29] Bagley SJ, Logun M, Fraietta JA, Wang X, Desai AS, Bagley LJ, et al. Intrathecal bivalent CAR-T cells targeting EGFR and IL13Rα2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results. Nat Med 2024;30(5):1320-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-024-02893-z> [Epub 2024 Mar 13.PMID: 38480922].
- [30] Brown CE, Hibbard JC, Alizadeh D, Blanchard MS, Natri HM, Wang D, et al. Locoregional

- delivery of IL-13R α 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial. *Nat Med* 2024;30(4):1001-12.
- [31] Choi BD, Gerstner ER, Frigault MJ, Leick MB, Mount CW, Balaj L, et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma. *N Engl J Med* 2024;390(14):1290-8.
- [32] Mastall M, Roth P, Bink A, Fischer Maranta A, Läubli H, Hottinger AF, et al. A phase Ib/II randomized, open-label drug repurposing trial of glutamate signaling inhibitors in combination with chemoradiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: the GLUGLIO trial protocol. *BMC Cancer* 2024;24(1):82. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-023-11797-z> [PMID: 38225589].
- [33] Derby S, Jackson MR, Williams K, Stobo J, Kelly C, Sweeting L, et al. Concurrent olaparib and radiation therapy in older patients with newly diagnosed glioblastoma: the phase 1 dose-escalation PARADIGM trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;118(5):1371-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.01.011> [Epub 2024 Jan 9; PMID: 38211641].
- [34] Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
- [35] Curigliano G, Hu X, Dent RA, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy J, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). *JCO* 2024;42:LBA1000. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1000.
- [36] Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2024. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2409932>.
- [37] Cherifi F, Cabel L, Bousrih C, Volant E, Dalenc F, Mery B, et al. 238MO PROMENADE: Pembrolizumab for early triple negative ER-low breast cancer, real world French cohort. *Ann Oncol* 2024;35:S312-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.181>.
- [38] Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarch overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol* 2024;42:987-93. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.23.01994>.
- [39] Bertucci F, Finetti P, Mamessier E, De Nonneville A. The MonarchE trial: improving the clinical outcome in HR+/HER2- early breast cancer: recent results and next steps. *Cancer Commun (Lond)* 2023. <http://dx.doi.org/10.1002/cac2.12466>.
- [40] Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiella-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med* 2024;390:1080-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2305488>.
- [41] Solomon BJ. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl 17). http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8503 [abstr LBA8503].
- [42] Goss G, et al. *Ann Oncol* 2024;35(suppl 2):1-72. <http://dx.doi.org/10.1016/annonc.annonc1623>.
- [43] Spiegel DR, et al. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl 17):abstr LBA5. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA5.
- [44] Adam R, Piedvache C, Chiche L, Adam JP, Salamé E, Bucur P, et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404:1107-18. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01595-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01595-2).
- [45] Hoepfner J, Brunner T, Lordick F, Schmoor C, Kulemann B, Neumann UP, et al. 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). *JCO* 2024;42:LBA1. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1.
- [46] Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Cutsem EV, Piessen G, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2032125>.
- [47] Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, Abdelghani MB, Morano F, Roy AC, et al. LBA2 POD1UM-303/InterACT 2: Phase III study of retifanlimab with carboplatin-paclitaxel (c-p) in patients (Pts) with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC) not previously treated with systemic chemotherapy (Chemo). *Ann Oncol* 2024;35:S1217. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2262>.
- [48] Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1094-106. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30321-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30321-8).
- [49] Kim S, Ghiringhelli F, Fouchardière C de la, Evesque L, Smith D, et al. Atezolizumab plus modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil as first-line treatment for advanced anal cancer (SCARCE C17-02 PRODIGE 60): a randomised, non-comparative, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2024;25:S18-28. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00081-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00081-0).
- [50] Powles T, Valderrama Begoña P, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 2024;390(10):875-88.
- [51] Powles T, Bellmunt J, Comperat E, Santis MD, Huddart R, Lorient Y, et al. ESMO Clinical practice guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2024;35(6):485-90.
- [52] Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *N Engl J Med* 2024 [NEJMoa2408154].
- [53] Bajorin Dean F, Witjes JA, Gschwend Jürgen E, Schenker M, Valderrama Begoña P, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(22):2102-14.
- [54] Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, Berg S, Kim WY, Parikh R, et al. Adjuvant pembrolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2024 [NEJMoa2401726].
- [55] Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024;25(2):255-64.
- [56] Choueiri Toni K, Tomczak P, Se Hoon P, Balaji V, Ferguson T, Symeonides Stefan N, et al. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390(15):1359-71.
- [57] Flippot R, Carril-Ajuria L. Une nouvelle place pour les biomarqueurs circulants dans le cancer du rein en 2024 ? *Bull Cancer* 2024;111 (Supplement 1):S10-2.
- [58] Albiges L, Bex A, Suárez C, Uzzo R, Tang X, Assaf ZJ, et al. Circulating kidney injury molecule-1 (KIM-1) biomarker analysis in IMmotion010: A randomized phase 3 study of adjuvant (adj) atezolizumab (atezo) vs placebo (pbo) in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) at increased risk of recurrence after resection. *JCO* 2024;42 (16_suppl):4506.
- [59] Saad F, Vjaters E, Shore ND, Olmos D, Xing N, Gomes AJPDS, et al. LBA68 Efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the phase III ARANOTE trial. *Ann Oncol* 2024;35:S1257-58.
- [60] Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, et al. CX.5 SHAPE investigators ; simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical

- cancer. *N Engl J Med* 2024;390(9):819-29. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2308900>.
- [61] Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380(9):822-32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1808424>.
- [62] Classe JM, Campion L, Lecuru F, Vergote I, Jankowski C, Wernert R, et al. Omission of lymphadenectomy in patients with advanced epithelial ovarian cancer treated with primary or interval cytoreductive surgery after neoadjuvant chemotherapy: The CARACO phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2024;42(17_suppl). http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA5505.
- [63] Lorusso D, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024;403(10434):1341-50.
- [64] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva Gálvez MH, Ramos Elias P, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: Overall survival results from the randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. *Ann Oncol* 2024;35(suppl_2):S544-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.annonc1592>.
- [65] McCormack M, Gallardo Rincón D, Eminowicz G, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Ann Oncol* 2023;34(suppl_2):S1254-335. [http://dx.doi.org/10.1016/S0923-7534\(23\)04149-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0923-7534(23)04149-2).
- [66] Van Gorp T, Cibula D, Lv W, Backes F, Ortaç F, Hasegawa K, et al. NGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21: a randomised, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed, high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol* 2024.
- [67] Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, et al. Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Ann Oncol* 2024;35(8):728-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.546> [Epub 2024 Jun 10].
- [68] Gelderblom H, et al. Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumour (MOTION): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024.
- [69] Blay J-Y, et al. Discontinuation versus continuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (BFR14): exploratory long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024.
- [70] Blay J-Y, et al. A randomized study of 6 versus 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse. *Ann Oncol* 2024.
- [71] Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2024.
- [72] Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2024;390(4):301-13.
- [73] Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2024;391(4):320-33.
- [74] Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, Montesinos P, Leonard JT, Gómez-Almaguer D, et al. Ponatinib vs imatinib in frontline Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331(21):1814-23.
- [75] Hodder A, Mishra AK, Enshaei A, Baird S, Elbeshlawi I, Bonneyet D, et al. Blinatumomab for first-line treatment of children and young persons with B-ALL. *J Clin Oncol* 2024;42(8):907-14. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.23.01392> [Epub 2023 Nov 15].
- [76] van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, Attarbaschi A, Escherich G, Nysom K, et al. Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2023;388(17):1572-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2214171>.
- [77] Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2024;391(4):320-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>.
- [78] Locatelli F, Kang HJ, Bruno B, Gandemer V, Rialland-Battisti F, Faraci M, et al. Ruxolitinib for pediatric patients with treatment-naïve and steroid-refractory acute graft-versus-host disease (REACH4). *Blood* 2024. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023022565> [blood.2023022565].
- [79] Orbach D, Brecht I, Ferrari A. Very rare tumors are not so rare in children. *EJC Paediatric Oncology* 2772-610X2024;3:100144. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcped.2024>.
- [80] Schneider DT, Ferrari A, Orbach D, Virgione C, Reguerre Y, Godzinski J, et al. A virtual consultation system for very rare tumors in children and adolescents – an initiative of the European Cooperative Study Group in Rare Tumors in Children (EXPERT). *EJC Paediatric Oncology* 2772-610X2024;3:100137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcped.2023.100137>.
- [81] Orbach D, Brecht IB, Corradini N, Bouchoucha Y, Roganovic J, Bourdeau F, et al. The role of cancer predisposition syndrome in children and adolescents with very rare tumours. *EJC Paediatric Oncology* 2772-610X2023;2:100023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcped.2023.100023>.
- [82] Schultz KAP, Chintagumpala M, Piao J, Chen KS, Shah R, Gartrell RD, et al. Rare tumors: opportunities and challenges from the children's oncology group perspective. *EJC Paediatric Oncology* 2772-610X2023;2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcped.2023.100024>.