

## Les équipes de l'AP-HP présentes au congrès de la Société européenne d'oncologie médicale - ESMO 2019

Le cancer est au cœur de la mission de service public de santé de l'AP-HP qui prend en charge un tiers des patients d'Île-de-France suivis pour un cancer.

En 2018, 61 844 patients, dont 38 975 nouveaux patients, ont été pris en charge pour un cancer à l'AP-HP, ce qui représente un tiers des patients d'Île-de-France.

Cette année encore, des équipes de cancérologie de l'AP-HP présenteront au congrès de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), qui se tient à Barcelone du 27 septembre au 1<sup>er</sup> octobre 2019, leurs derniers travaux qui contribuent à l'excellence de la recherche à l'AP-HP.

Parmi ces présentations, des résultats/travaux inédits des équipes de l'AP-HP ont fait l'objet d'une communication orale ou d'une présentation sous forme de poster. Un grand nombre d'entre eux contribuent à l'essor de l'immunothérapie, qui vise à lever le frein immunitaire imposé par les cellules cancéreuses.

### >> FOCUS SUR QUELQUES PRESENTATIONS D'EQUIPES DE L'AP-HP

> **ImmunoTox, un réseau multidisciplinaire spécifique pour la prise en charge des toxicités liées aux traitements d'immunothérapie** // Equipe du service de médecine interne - immunologie clinique de l'hôpital Bicêtre AP-HP [Poster]

> **Des métabolites produits par la flore intestinale impliqués dans la réponse à l'immunothérapie** // Equipe du service d'oncologie digestive de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP [Communication orale]

> **L'intérêt de l'immunothérapie confirmé à long terme dans le mésothéliome pleural avancé pré traité** // Equipe du service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat AP-HP [Poster]

> **L'efficacité des inhibiteurs de PD-1 confirmée dans le traitement des tumeurs « MSI »** // Equipe du service d'oncologie digestive de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP [Communication orale]

> **Mélanomes métastatiques : des études observationnelles qui confirment les données des essais cliniques** // Equipe du service de dermatologie de l'hôpital Ambroise-Paré AP-HP [Poster]

> **Immunothérapie dans le cancer du rein : de nouvelles données pour gérer le traitement en pratique médicale courante** // Equipe du service d'oncologie médicale de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP [Poster]

Les équipes de cancérologie l'AP-HP ont également présenté leurs derniers travaux lors du congrès de l'ASCO 2019. >> En savoir plus : [Les équipes de l'AP-HP présentes au Congrès américain de cancérologie ASCO 2019](#)

## **SOMMAIRE**

**> Focus sur quelques présentations au congrès de l'ESMO d'équipes de l'AP-HP.....P.03**

**> La prise en charge du cancer à l'AP-HP.....P.17**

### **A propos de l'AP-HP :**

Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Etroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>



### **Contact presse :**

Service de presse de l'AP-HP : Eléonore Duveau & Marine Leroy - 01 40 27 37 22 - [service.presse@aphp.fr](mailto:service.presse@aphp.fr)

## Focus sur quelques présentations d'équipes de l'AP-HP

- > **ImmunoTox, un réseau multidisciplinaire spécifique pour la prise en charge des toxicités liées aux traitements d'immunothérapie** // Equipe du service de médecine interne - immunologie clinique de l'hôpital Bicêtre AP-HP [Poster]
- > **Des métabolites produits par la flore intestinale impliqués dans la réponse à l'immunothérapie** // Equipe du service d'oncologie digestive de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP [Communication orale]
- > **L'intérêt de l'immunothérapie confirmé à long terme dans le mésothéliome pleural avancé pré traité** // Equipe du service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat AP-HP [Poster]
- > **L'efficacité des inhibiteurs de PD-1 confirmée dans le traitement des tumeurs « MSI »** // Equipe du service d'oncologie digestive de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP [Communication orale]
- > **Mélanomes métastatiques : des études observationnelles qui confirment les données des essais cliniques** // Equipe du service de dermatologie de l'hôpital Ambroise-Paré AP-HP [Poster]
- > **Immunothérapie dans le cancer du rein : de nouvelles données pour gérer le traitement en pratique médicale courante** // Equipe du service d'oncologie médicale de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP [Poster]

## **ImmunoTox, un réseau multidisciplinaire spécifique pour la prise en charge des toxicités liées aux traitements d'immunothérapie**

### **[Poster]**

**>> Le Pr Olivier Lambotte, chef du service de médecine interne - immunologie clinique de l'hôpital Bicêtre AP-HP**

Les traitements d'immunothérapie antitumorale développés récemment dans le traitement de nombreux types de cancers, peuvent induire des toxicités « immunologiques », différentes des événements indésirables observés avec la chimiothérapie et les thérapies ciblées. La mise en place du réseau multidisciplinaire ITox\*, initié par le Pr Olivier Lambotte, chef du service de médecine interne - immunologie clinique de l'hôpital Bicêtre AP-HP, aux deux réunions de consultation pluridisciplinaires (RCP) par mois, aide les cliniciens à prendre en charge les patients qui présentent une pathologie auto-immune au moment du diagnostic (décision du traitement), à gérer les effets secondaires qui peuvent survenir (traitement symptomatique, poursuite, interruption ou arrêt définitif du traitement) et à décider d'une reprise possible ou non de l'immunothérapie au décours d'une toxicité ayant nécessité une interruption du traitement.

Le poster, qui fait l'objet d'une présentation lors de la « Poster discussion » du samedi 28 septembre 2018, repose sur une analyse descriptive de tous les avis consécutifs donnés par le réseau ITox entre le 6 avril 2016 et le 2 janvier 2019.

Les traitements d'immunothérapie à visée antitumorale développés récemment pour traiter différents cancers peuvent induire des toxicités nouvelles, multiples et imprévisibles. Ces situations cliniques, encore peu connues des oncologues, ont conduit l'équipe de médecine interne de l'hôpital Bicêtre AP-HP dirigée par le Pr Olivier Lambotte à mettre en place dès 2015 un réseau d'experts, ImmunoTox (iTox), dédié à la gestion de ces toxicités afin d'accompagner les oncologues dans leur pratique courante\*.

Ce réseau réunit des spécialistes pour chaque organe (pneumologues, neurologues, rhumatologues...), des radiologues et des oncologues et une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est organisée deux fois par mois. L'existence d'une symptomatologie inexpliquée avant le début du traitement, la survenue de toxicités graves et/ou inhabituelles et la problématique de la réintroduction d'un traitement d'immunothérapie au décours d'une toxicité sont les principales thématiques discutées au cours des RCP ITox.

Au total, 398 situations (356 patients traités par une immunothérapie à visée anti tumorale) ont été analysées par le réseau ITox au cours de cette période. Les motifs de consultation étaient la recherche d'un lien de causalité entre la survenue ou l'aggravation d'un symptôme et le traitement d'immunothérapie (37% des cas), la possibilité de reprise d'une immunothérapie après la survenue d'un événement indésirable de grade  $\geq 3$  (27% des cas), une prise en charge clinique complexe (25% des cas) et la possibilité d'initier une immunothérapie chez un patient présentant des comorbidités (10% des cas). Les toxicités associées à l'immunothérapie étaient de grade 3 ou 4 (toxicités sévères nécessitant un traitement ou une hospitalisation en urgence et pouvant au stade 4 mettre en jeu le pronostic vital du patient) chez plus de la moitié des patients (54%) et 13 (5%) décès toxiques liés à l'immunothérapie ont été rapportés (5%). Les organes le plus souvent concernés étaient les poumons (21 %), les organes gastro-intestinaux (13 %), le foie (12 %), l'appareil musculo-squelettique (10 %) et la sphère neurologique (8 %).

En plus de l'accompagnement des oncologues dans la prise en charge spécifique des toxicités liées aux immunothérapies antitumorales, la mise en place du réseau ITox permet aussi de fluidifier le parcours des patients atteints de cancer qui présentent des événements indésirables sous traitement.

**\*Pour en savoir plus :**

Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. [Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper](#). Ann Oncol. 2016;27(4):559-74.

[Les Hôpitaux universitaires Paris-Sud créent un centre d'expertise des complications aux immunothérapies cancéreuses](#) (février 2017)

[Evaluation de la réintroduction d'une immunothérapie anti-PD-1 chez des patients atteints de cancers après arrêt du traitement pour toxicité aiguë](#) (juin 2019)

**Source:**

***The ImmunoTOX multidisciplinary board, a descriptive study of collaborative management of immune-related adverse events. 1756PD - Lecture Time: 15:00***

Jean Marie Michot, Ariane Lappara, Audrey Simonaggio, François-Xavier Danlos, Emmanuel Barreau, Rakiba Belkhir, Amandine Berdelou, Michael Collins, Cécile Cauquil, Philippe Chanson, Stéphane Ederhy, Julien Lazarovici, Hassan Izzedine, Jérôme Le Pavec, Eléonora De Martin, Christine Mateus, Andrei Seferian, Antoine Hollebecque, Andrea Varga, Jean-Charles Soria, Christophe Massard, Anne-Laure Voisin, Salim Laghouati, Aurélien Marabelle, Stéphane Champiat, Olivier Lambotte.

## **Des métabolites produits par la flore intestinale impliqués dans la réponse à l'immunothérapie [Communication orale]**

**>> Le Dr Clelia Coutzac, du service d'oncologie digestive à l'hôpital européen Georges Pompidou AP-HP**

**Au-delà de la flore intestinale, les acides gras à chaînes courtes produits par certaines bactéries présentes au sein du microbiote, pourraient influencer la réponse immunitaire antitumorale localement et à distance. Ils auraient de ce fait un impact sur la réponse aux traitements d'immunothérapie comme l'ipilimumab. Ces résultats font l'objet d'une communication orale par le Dr Clelia Coutzac, du service d'oncologie digestive à l'hôpital européen Georges Pompidou AP-HP, le samedi 28 septembre 2019.**

Différents travaux ont montré que la composition de la flore intestinale peut influencer la réponse à l'ipilimumab chez des patients atteints d'un mélanome métastatique avancé. Ce traitement d'immunothérapie consiste à agir sur le système immunitaire du patient pour combattre le cancer. Il repose sur l'utilisation d'anticorps qui lèvent l'inhibition entre les récepteurs des points de contrôle (ou « checkpoints ») du système immunitaire qui ont été détournés de leur rôle premier par les cellules cancéreuses à leur profit.

La flore intestinale pourrait jouer un rôle local en renforçant la barrière intestinale mais elle pourrait aussi influencer à distance le système immunitaire via la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC : butyrate, propionate).

Cette étude visait à rechercher chez la souris et chez des patients, une éventuelle association entre les taux d'AGCC et la réponse au traitement par ipilimumab.

Parmi les 50 patients inclus dans cette étude, atteints d'un mélanome métastatique et traités par ipilimumab, des taux sériques bas de butyrate et de propionate en pré-thérapeutique ont été retrouvés chez ceux dont la flore intestinale était enrichie en *faecalibacterium*.

Les faibles taux sériques de butyrate étaient associés à l'efficacité de l'ipilimumab en termes de survie sans progression et de survie globale. Des concentrations élevées de butyrate sont au contraire associés à une résistance au traitement par ipilimumab.

Dans les modèles de souris avec cancer et supplémentés en butyrate, l'immunothérapie a une efficacité limitée, indépendamment de la composition de la flore intestinale. Les données suggèrent que cette inefficacité peut être liée à une inhibition de la maturation des cellules dendritiques, de l'activation de cellules T spécifiques de la tumeur et de l'induction de cellules T mémoires détournées de leur rôle premier via le butyrate.

Chez les patients, la présence de taux élevés de butyrate semblait associée à une forte concentration de lymphocytes T régulateurs, définissant un profil immunitaire d'immunotolérance (c'est-à-dire que l'organisme ne réagit pas par la production d'anticorps à l'introduction d'un antigène donné). Ce profil était peu répondeur à l'ipilimumab. En revanche, les patients avec de faibles taux sériques de butyrate présentaient une bonne réactivation de cellules T mémoire sous ipilimumab avec une meilleure réponse antitumorale.

Ces données suggèrent que les métabolites issus de la flore intestinale, et en particulier les AGCC, pourraient être impliqués dans la résistance à l'ipilimumab en induisant une immunotolérance.

**Source:**

***Systemic gut microbial metabolites limit the anti-tumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer.***

**30 - Lecture time: 17:24 - 17:36**

C. Coutzac, J.-M. Jouniaux, A. Paci, V. Asvatourian, P. Saulnier, L. Lacroix, F. Carbonnel, P. Ascierto, C. Robert, N. Chaput.

## **L'intérêt de l'immunothérapie confirmé à long terme dans le mésothéliome pleural avancé pré traité [Poster]**

**>> Le Pr Gérard Zalcman, chef du service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat AP-HP**

Les données actualisées de l'essai français, académique, randomisé de phase II, promu par l'Interroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) et coordonné par les Pr Arnaud Scherpereel, du centre hospitalier régional universitaire de Lille, et Gérard Zalcman, chef du service d'oncologie thoracique de l'hôpital Bichat AP-HP, confirment l'intérêt de l'immunothérapie dans le traitement des patients atteints d'un mésothéliome pleural avancé et pré traité. Les résultats de cette étude, à laquelle ont participé deux centres de l'AP-HP – à l'hôpital Bichat dans le service du Pr Gérard Zalcman ; à l'hôpital Tenon dans le service de pneumologie du Pr Jacques Cadranel – font l'objet d'une présentation à la « Poster Session » le lundi 30 septembre 2019.

Avec 850 à 1000 nouveaux cas par an, le mésothéliome pleural fait partie des tumeurs dites « rares », pour lesquels les essais cliniques sont complexes à mener. Au-delà du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne (association d'une chimiothérapie et d'un antiangiogénique), l'efficacité des traitements après progression de la maladie, en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne, restait jusque-là peu satisfaisante. Au vu des premiers résultats prometteurs observés avec l'immunothérapie, l'IFCT a initié un essai de phase 2 randomisé, MAPS-2, dans le mésothéliome pleural en traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne afin d'évaluer les effets de deux protocoles d'immunothérapie : une monothérapie (nivolumab seul) versus l'association de deux molécules d'immunothérapie avec des mécanismes d'action différents (nivolumab+ipilimumab). Ces traitements étaient administrés jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal de cette étude était le taux de contrôle de la maladie à douze semaines. Cet essai a inclus 125 patients porteurs d'un mésothéliome pleural en progression après une ou deux lignes de traitement. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une communication orale au 54<sup>ème</sup> congrès américain de cancérologie (*American society of clinical oncology annual meeting – ASCO*) en 2017 et d'une publication\*.

Les données actualisées de cet essai confirment les résultats précédemment observés sur le critère principal, avec des taux de contrôle de la maladie de 44,4% sous nivolumab (N) et de 50% avec l'association nivolumab-ipilimumab (N-I), des médianes de survie sans progression de respectivement 4 et 5,6 mois et des médianes de survie globale de respectivement 11,9 et 15,9 mois. Avec un recul médian de 32 mois, 25,4% des patients traités par nivolumab et 31,7% de ceux traités par l'association nivolumab-ipilimumab étaient toujours en vie après deux ans de traitement.

Alors que le mésothéliome évolue généralement lentement, une analyse complémentaire des données a mis en évidence dans cette population l'existence d'hyperprogressions (progressions très rapides des lésions cibles, phénomène décrit avec les traitements d'immunothérapie dans d'autres types de cancers), chez 4,8 à 8,8% des patients selon la définition utilisée. Elles semblent un peu plus fréquentes sous nivolumab seul qu'avec l'association nivolumab-ipilimumab. Un impact significatif de ces hyperprogressions a été mis en évidence sur la survie globale dans le groupe traité par nivolumab avec une médiane de survie globale de 1,6 mois versus 4,4 mois en cas de progression plus classique. En revanche, il n'a pas été rapporté de pseudoprogession dans cet essai.

Cette étude académique française menée sur le mésothéliome pleural non opérable confirme l'efficacité de l'immunothérapie (nivolumab seul et association nivolumab-ipilimumab) avec des taux de contrôle de la maladie à 12 semaines supérieurs à 40%,



inégalés jusque-là dans cette population de patients et plus d'un quart des patients survivant à deux ans. Peu fréquentes, des hyperprogressions peuvent survenir en début de traitement : de ce fait, en pratique, les patients recevant une immunothérapie doivent en être informés et faire l'objet d'un suivi rapproché et rigoureux, avec un scanner à six semaines, afin de pouvoir bénéficier d'un changement de traitement en cas de progression anormalement rapide de la maladie.

**\* Pour en savoir plus :** ASCO 2017 - Traitements d'immunothérapie dans le traitement du mésothéliome pleural : des données prometteuses [Présentation orale]

**Source:**

**Second or 3<sup>rd</sup> line Nivolumab (Nivo) versus Nivo plus Ipilimumab (Ipi) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) patients: long-term results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial with a focus on hyperprogression (HPD). 1841Ob - Lecture time: 10:27 - 10:39**

G. Zalcman, J. Mazieres, L. Greillier, S. Brosseau, S. Lantuejoul, P. Dô, O. Bylicki, I. Monnet, R. Corre, C. Audigier-Valette, M. Locatelli-Sanchez, O. Molinier, F. Guisier, T. Urban, D. Planchard, C. Ligeza-Poisson, E. Amour, F. Morin, D. Moro-Sibilot, A. Scherpereel, sous l'égide de l'IFCT (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique)

## **L'efficacité des inhibiteurs de PD-1 confirmée dans le traitement des tumeurs « MSI » [Communication orale]**

**>> Le Pr Thierry André, chef du service d'oncologie digestive de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP**

L'analyse poolée de deux études KEYNOTE-164 et KEYNOTE-168, à laquelle le Pr Thierry André, chef du service d'oncologie digestive de l'hôpital Saint-Antoine AP-HP a participé, confirme l'efficacité exceptionnelle du pembrolizumab (anticorps anti-PD1) dans le traitement des cancers micro satellite instables (MSI), des cancers colorectaux rares qui surviennent soit dans un contexte héréditaire de syndrome de Lynch, soit spontanément sans environnement particulier avec une incidence qui augmente avec l'âge. Cette forme particulière, caractérisée par des anomalies de la réparation de l'ADN, favorise la formation et le développement des cellules cancéreuses. A ce jour, le statut « MSI » représente le meilleur facteur prédictif de réponse aux inhibiteurs de PD-1. Ces données font l'objet d'une communication orale au congrès de l'ESMO le lundi 30 septembre 2019.

Les cancers micro satellite instable (MSI), peu fréquents, sporadiques ou rentrant dans le cadre du syndrome de Lynch, sont caractérisés par des anomalies de la réparation de l'ADN qui favorisent la formation et le développement des cellules cancéreuses, avec une intense réaction du système immunitaire qui n'arrive pas à maîtriser la maladie métastatique.

Depuis plusieurs années, différentes molécules d'immunothérapie ont été développées dans le traitement de nombreux cancers avancés et des résultats prometteurs ont été obtenus avec des inhibiteurs de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) dans le traitement de ces formes particulières de cancers micro satellite instables (MSI).

Une analyse poolée des études KEYNOTE-158 et KEYNOTE-164 a été réalisée. L'étude KEYNOTE-158 constitue à ce jour la plus grande cohorte de patients atteints de différents types de cancers, traités par inhibiteur de PD-1 pour un cancer avancé « MSI » (sauf cancer du colorectal) et l'étude KEYNOTE 164 avait inclus uniquement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique « MSI ». Dans ces deux études, les patients ont reçu le traitement d'immunothérapie par pembrolizumab alors qu'ils étaient en progression après au moins deux lignes de traitement.

Parmi les 357 patients atteints d'un cancer avancé qui ont été inclus dans cette analyse, 35% présentaient un cancer colorectal, 14% un cancer de l'endomètre, 7% un cancer de l'estomac, 6% un cholangiocarcinome, 6% un cancer du pancréas, 5% une tumeur du grêle.

Au sein de cette population, 34% des patients ont présenté une réponse objective dont 8% une réponse complète et 59% un contrôle de la maladie (réponse objective ou stabilité). Plus de la moitié des patients (54%) ont eu un suivi de plus de 18 mois avec des résultats à long terme qui montrent :

- > Pour les patients qui avaient une réponse objective au traitement, une médiane de réponse non encore atteinte au moment de l'analyse des données (2,9+ - 31,3+ mois) ;
- > Un taux de survie sans progression à 12 et 24 mois de 35 et 31%, chiffres qui témoignent du contrôle de la maladie chez les patients en réponse à 12 mois ;
- > Plus de la moitié (52%) étaient en vie après 24 mois de suivi.

Les meilleurs taux de réponse objective ont été obtenus chez les patients qui présentaient un cancer de l'endomètre (54,1%), un cancer de l'estomac (45,8%), un cholangiocarcinome (40,9%), un cancer du côlon (33%) et un cancer du pancréas (18,2%).

Ces données confirment l'efficacité antitumorale exceptionnelle et durable des anticorps anti-PD1, et en particulier du pembrolizumab, chez les patients porteurs d'un cancer avancé « MSI » en échappement thérapeutique, avec un profil de tolérance acceptable. Il s'agit d'une population rare qui peut être sélectionnée par la biologie moléculaire, et chez laquelle, la probabilité d'efficacité des traitements est très importante. Cette molécule n'ayant toujours pas reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne, les patients doivent être aujourd'hui inclus dans des essais cliniques pour pouvoir bénéficier de cette nouvelle approche thérapeutique. Plusieurs essais sont ouverts en France, dont certains à l'AP-HP.

**\*En savoir plus : [ASCO 2017] Association de deux traitements d'immunothérapie (nivolumab et ipilimumab) : un grand espoir dans le traitement des cancers colorectaux Microsatellite Instable (MSI) [Poster]**

**Source:**

***Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: updated analysis of the phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. 1174O - Lecture time: 10:15 - 10:30***

L. Diaz, D. Le, M. Maio, P. Ascierto, R. Geva, D. Motola-Kuba, T. André, E. Van Cutsem, M. Gottfried, E. Elez, J.-P. Delord, D. Jäger, T.W. Kim, R. Guimbaud, T. Yoshino, M. Chen, K. Norwood, P. Marinello, A. Marabelle.

## **Mélanomes métastatiques : des études observationnelles qui confirment les données des essais cliniques [Poster]**

**>> Le Pr Philippe Saiag, chef du service de dermatologie de l'hôpital Ambroise-Paré AP-HP**

Les résultats de deux essais menés en pratique médicale courante coordonné par le Pr Philippe Saiag, chef du service de dermatologie de l'hôpital Ambroise Paré AP-HP, chez des patients atteints d'un mélanome métastatique sont présentés cette année au congrès de l'ESMO. Ces études en vie réelle permettent de vérifier et de valider les données obtenues dans les essais cliniques, dans des conditions réelles d'utilisation et sur différentes populations de patients. Ces données font l'objet d'une présentation à la « Poster session », le lundi 30 septembre 2019.

### **Mélanomes BRAF mutés : efficacité de l'association dabrafénib- tramétinib chez les patients porteurs de métastases cérébrales**

Bien que 40 à 60 % des patients atteints d'un mélanome avancé développent des métastases cérébrales à un moment de leur maladie, la plupart des essais cliniques excluent cette population spécifique. Le développement de thérapies ciblées dans le traitement des mélanomes métastatiques inopérables porteurs d'une mutation du gène *BRAF*, en particulier l'association d'un inhibiteur de *BRAF* (dabrafénib) et d'un inhibiteur de *MEK* (tramétinib), a transformé le pronostic de cette maladie. Le tramétinib n'étant pas encore commercialisé en France, un essai français, multicentrique, en ouvert, a été mis en place en France en mars 2015, afin de favoriser l'accès à ce traitement (en association au dabrafénib) à un grand nombre de patients. Il s'agit de la plus grande étude prospective menée en vie réelle chez des patients atteints d'un mélanome avancé muté *BRAF*. Le poster présenté à l'ESMO concerne la population spécifique des patients atteints d'un mélanome avancé *BRAF* muté avec des métastases cérébrales.

Au total, 914 patients ont été inclus par 40 centres français dans cet essai entre mars 2015 et novembre 2016, et 856 patients ont reçu un traitement associant du dabrafénib et du tramétinib. Au sein de cette population, 275 (soit 32 %) étaient porteurs de métastases cérébrales. Après un suivi médian de 5,63 mois (0,03-20,53), la médiane de survie sans progression était de 5,68 mois (5,29-6,87), comparable à celle qui avait été rapportée dans l'étude de phase II, COMBI-MB\*.

Ces données confirment l'efficacité de l'association dabrafénib-tramétinib chez les patients porteurs d'un mélanome métastatique *BRAF* muté, y compris en cas de métastases cérébrales. Elles indiquent aussi que chez les patients porteurs de métastases cérébrales, un indice ECOG >1 et des taux élevés de LDH sont associés à un risque de progression plus élevé.

Un taux important de lactate-déshydrogénase ou LDH dans le sang ou dans d'autres tissus du corps peut révéler des lésions ou la présence de cellules cancéreuses. Il peut être utilisé comme un marqueur tumoral pour évaluer notamment la réaction d'un patient au traitement de certains cancers.

**\*Pour en savoir plus sur l'étude COMBI-MB:** [Traitement de 1ère ligne du mélanome métastatique : une triple association prometteuse](#)

### **Mélanomes avancés : évolution de la maladie après arrêt du pembrolizumab chez les patients en réponse complète**

Il existe peu de données sur l'évolution de la maladie chez les patients pour lesquels le pembrolizumab, traitement d'immunothérapie, a été arrêté en raison d'une réponse complète. La cohorte HORIZON est une étude observationnelle qui a inclus l'ensemble des patients atteints d'un mélanome avancé traités en France par pembrolizumab (traitement d'immunothérapie) dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (entre mai 2014 et septembre 2015).

Au total, 705 patients ont été inclus et traités par pembrolizumab dans 41 centres français. Parmi les 135 (19,2 %) patients en réponse complète sous traitement, 80 ont arrêté le pembrolizumab après une durée médiane de traitement de 23,1 mois. Après un suivi médian de 19,7 mois après l'interruption du traitement par pembrolizumab, sept patients sont décédés, (dont trois décès non liés au mélanome), mais la majorité des patients n'avaient toujours pas de récurrence.

Ces données suggèrent la possibilité d'arrêter le pembrolizumab chez les patients en réponse complète avec un faible risque de progression à deux ans.

#### **Sources :**

***Factors associated with disease progression in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib for unresectable advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open label, non randomized study. 1338P - Lecture time: 12:20.***

P. Saiag, C. Robert, J.J. Grob, L. Mortier, O. Doreure, C. Lebbe, S. Mansard, F. Grange, E.-M. Neidhardt, T. Lesimple, L. Machet, C. Bedane, H. Maillard, S. Dalac-Rat, C. Nardin, A. Szenik, A. Denden, C. Dutriaux.

***Outcomes of advanced melanoma patients who discontinued pembrolizumab (pembro) after complete response (CR) in the French early access program (EAP). 1344P - Lecture time 12:20 - 12:20***

P. Saiag, L. Mortier, C. Dutriaux, L. Benmahammed, O. Morsli, C. Train, A. Spampinato, M.T. Leccia, N. Meyer, J.J. Grob.

## **Immunothérapie dans le cancer du rein : de nouvelles données pour gérer le traitement en pratique médicale courante [Poster]**

**>> Le Pr Stéphane Oudard, chef du service d'oncologie médicale de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP**

L'équipe d'oncologie médicale de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP du Pr Stéphane Oudard a initié et participé à différentes études sur les traitements d'immunothérapie utilisés chez les patients atteints d'un cancer du rein afin de répondre à certaines questions qui se posent en pratique médicale courante : les patients âgés de plus de 80 ans peuvent-ils bénéficier de ce type de traitement ? Quid du rapport Neutrophiles/Lymphocytes pour évaluer le pronostic de la maladie sous immunothérapie ? Comment évolue la maladie chez les patients traités par immunothérapie au-delà de la progression ? Les données de ces trois posters font l'objet d'une présentation à la « Poster session » le lundi 30 septembre 2019.

### **Les patients âgés de plus de 80 ans atteints d'un cancer du rein peuvent-ils bénéficier d'un traitement par immunothérapie ?**

La plupart des essais cliniques menés avec un traitement par immunothérapie excluent les patients âgés. C'est notamment le cas pour le cancer du rein. Les équipes du Pr Elena Paillaud et du Pr Stéphane Oudard à l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP ont mené une étude monocentrique rétrospective entre avril 2015 et avril 2019 afin d'évaluer les effets de ces traitements chez les patients âgés de 80 ans ou plus.

Parmi les 415 patients traités par un inhibiteur de checkpoint immunitaire (ICI), 42 (soit 10,1 %) étaient âgés d'au moins 80 ans (80-93). Ils présentaient différents types de cancer, un cancer bronchique non à petites cellules dans 45,2 % des cas, un cancer du rein dans 30,9 % et une tumeur de vessie dans 16,7% des cas. La plupart des patients inclus (83,3%) ont été traités en 2<sup>ème</sup> ligne et le plus souvent par un ICI en monothérapie (97,6%). Au total, 11,9% des patients ont présenté une réponse objective et 31% un contrôle de la maladie sous traitement. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de cinq et neuf mois respectivement. Au moment de l'analyse des données, parmi les 16 patients en vie, un patient était toujours en réponse complète, huit patients présentaient une maladie stable et sept patients étaient en progression. Des événements indésirables, notamment une fatigue et/ou une perte d'appétit, sont survenus chez tous les patients traités, et des effets « immunologiques », le plus souvent bénins, ont été rapportés chez 76,2 % des patients.

Ces données suggèrent ainsi la possibilité de proposer un traitement par ICI aux patients âgés de 80 ans ou plus.

#### **Sources :**

***Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) for treatment of advanced solid tumours in octogenarian patients. 1289P - Lecture time : 12:00.***

*S. Mebarki, M. Gisselbrecht, E. Fabre, E. Mercadier, S. Oudard, E. Paillaud*

### **L'évolution du ratio Neutrophiles/Lymphocytes sous nivolumab : un outil pronostique ?**

Le ratio entre le nombre de neutrophiles (type particulier de globules blancs) et le nombre de lymphocytes (RNL) avant traitement est un facteur pronostique dans différents cancers. Les travaux coordonnés par le Dr Audrey Simonaggio, au sein de l'équipe d'oncologie médicale du Pr Stéphane Oudard à l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP, visaient à rechercher si l'évolution de ce ratio RNL sous traitement chez des patients traités par un inhibiteur de PD-1, le nivolumab, pouvait avoir un intérêt pronostique. L'étude, rétrospective et multicentrique, a inclus 161 patients (86 cancers du rein et 75 cancers bronchiques non à petites cellules) traités par nivolumab en deuxième ligne. Les valeurs du RNL ont été recueillies avant le début de l'étude et avant chaque administration de nivolumab.

Au sein de la population globale de l'étude, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 11 et 28,5 mois en cas de diminution du RNL entre la première et la quatrième administration, et de 3,7 et 18 mois en cas d'élévation du RNL au cours de la même période. Une association significative a été mise en évidence entre une augmentation du RNL et, la survie sans progression ( $p = 0,000004$ ) et la survie globale ( $p = 0,001$ ), et cette corrélation a été également observée pour chaque cohorte analysée séparément. Chez les patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires, la cinétique du RNL était associée au profil de réponse au traitement, avec une élévation du RNL chez les patients en progression et à l'inverse, une diminution significative du RNL chez les patients ayant présenté une réponse objective ou une stabilité de la maladie sous traitement.

L'augmentation précoce du RNL est donc associée de façon significative à un mauvais pronostic en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou d'un cancer bronchique non à petites cellules. La cinétique (c'est-à-dire l'évolution) du RNL semble plus pertinente que le RNL avant traitement pour prédire l'évolution à long terme de la maladie sous traitement. Ce paramètre utilisé dans la pratique pourrait permettre une adaptation précoce du traitement, en particulier en cas de pseudoprogression ou de réponse radiologique dissociée.

#### Sources :

***Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) kinetics as predictors of outcomes in metastatic renal cell carcinoma (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with nivolumab. 1255P – Lecture time : 12:00***

A Simonaggio, R Elaidi, L Fournier, C Thibault, E Fabre, S Oudard, YA Vano.

#### **Comment évolue la maladie chez les patients traités par immunothérapie au-delà de la progression ?**

Le Dr Yann Vano, au sein de l'équipe d'oncologie médicale du Pr Stéphane Oudard, a initié une étude rétrospective « en vie réelle » entre mars 2013 et novembre 2018, afin de décrire l'évolution de la maladie chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant poursuivi leur traitement par nivolumab (inhibiteur de PD-1) au-delà de la progression et d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de réponse.

Au total, 109 patients atteints d'un cancer du rein métastatique ont été inclus et traités par nivolumab, et après un suivi médian de 24,4 mois, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 6,03 mois et de 25,8 mois. Le taux de réponse objective était de 18,4%. Parmi les 74 patients en échec au traitement, 36 patients ont poursuivi le nivolumab au-delà de la progression avec une réponse partielle pour 8,5 % des patients et une stabilité de la maladie chez 40% des patients, et 17/35 patients ont présenté un bénéfice clinique. Leur survie globale était plus élevée que chez les patients en

progression (31,8 mois versus 24,9 mois ;  $p=0,02$ ). Les patients traités par nivolumab au-delà de la progression avaient plus souvent (que ceux qui avaient arrêté le nivolumab) un indice ECOG-PS de 0 ou 1 (86 % vs 47 % ;  $p = 0,0005$ ), un meilleur pronostic selon les critères IMDC (FAV+INT = 86 % vs 53 % ;  $p = 0,01$ ) et un taux plus élevé de lymphocytes ( $p = 0,04$ ).

Il s'agit de la cohorte la plus importante de patients atteints d'un cancer du rein, suivis en pratique médicale courante et ayant poursuivi leur traitement par nivolumab au-delà de la progression. Ces résultats suggèrent que la poursuite du nivolumab au-delà de la progression chez certains patients bien sélectionnés peut permettre d'obtenir un bénéfice clinique.

**Sources:**

***Nivolumab (N) treatment beyond progression in a real-world cohort of patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). 960P - Lecture time: 12:00.***

S. Hans, A. Simonaggio, K. Hamidatou, L. Fournier, C. Thibault, R.-T. Elaidi, S. Oudard, Y. Vano.



## La prise en charge du cancer à l'AP-HP

### Garantir l'accès de tous les patients à une prise en charge de qualité

L'AP-HP a pour objectif de permettre à toutes les personnes malades, indépendamment de leur situation sociale ou de leur niveau de ressources, d'avoir les chances les plus élevées de guérir et de réduire le plus possible les conséquences négatives de la maladie sur leur vie quotidienne.

En 2018, 61 844 patients, dont 38 975 nouveaux patients, ont été pris en charge pour un cancer à l'AP-HP, ce qui représente un tiers des patients d'Île-de-France.

L'AP-HP s'est engagée à garantir des rendez-vous dans des délais rapides pour qu'il n'y ait pas de pertes de chances pour les patients. Le délai d'attente pour un premier rendez-vous en oncologie est aujourd'hui de 7,28 jours.

Le diagnostic rapide permet de réduire les délais de prise en charge. L'AP-HP a ouvert des centres de diagnostic rapide, notamment pour le cancer du sein (Bicêtre, Hôpital européen Georges-Pompidou, Jean-Verdier, Pitié-Salpêtrière, Saint-Louis et Tenon), du pancréas et du foie ([hôpital Beaujon](#)) et du thorax ([hôpital Tenon](#)).

L'AP-HP garantit à ses patientes suivies pour un cancer du sein une possibilité de reconstruction mammaire sans reste à charge. Quatre de ses hôpitaux - Henri-Mondor, Georges-Pompidou, Saint-Louis et Tenon - proposent l'ensemble des techniques dans leurs services de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, notamment la micro-chirurgie. L'AP-HP garantit à tout patient concerné, adultes et enfants, un accès dans les 48 heures qui suivent le diagnostic, 365 jours par an, à une consultation de préservation de la fertilité.

#### **Chiffres-clefs de la prise en charge du cancer à l'AP-HP :**

31% des patients d'Île-de-France atteints d'un cancer pris en charge à l'AP-HP  
61 844 patients pris en charge à l'AP-HP en 2018, dont 38 975 nouveaux patients  
Au cours de la période 2014-2018 : +7.5% de patients ; + 6.3% de nouveaux patients et +7.9% de patients opérés  
Au cours de la période 2013-2017 : Augmentation de 1.8% de l'activité de l'AP-HP pour la chimiothérapie

#### **Pour en savoir plus :**

- > OCTOBRE ROSE 2018: les équipes de l'AP-HP se mobilisent (2018)
- > Ouverture à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP de la première consultation de gestion des risques de cancer du sein (juin 2018)
- > Mars Bleu 2018 : l'AP-HP mobilisée pour la prise en charge du cancer colorectal (2018)

## Renforcer l'excellence et l'expertise de l'AP-HP en cancérologie

L'AP-HP dispose de l'ensemble des compétences et expertises pour diagnostiquer et soigner tous les types de cancer, à tous les stades et tous les âges. Elle participe au développement d'une prise en charge plus personnalisée, innovante et pluridisciplinaire en cancérologie.

L'AP-HP a mis en place huit centres intégrés et 44 centres experts, au sein de ses quatre « territoires cancer AP-HP », afin de garantir aux patients un égal accès à des soins en cancérologie. Elle favorise les collaborations pluridisciplinaires entre des équipes de différentes spécialités, ainsi que le développement d'onco-spécialités (par exemple en cardiologie, néphrologie, endocrinologie...). L'AP-HP développe une prise en charge spécifique des complications liées aux nouvelles thérapies anti-cancéreuses dans les services de soins critiques.

Elle a également mis en place des parcours de soins adaptés en oncopédiatrie et en oncogériatrie.

L'AP-HP souhaite aussi donner plus de visibilité à l'échelle internationale à ses centres d'excellence, spécialisés dans la prise en charge chirurgicale et pluridisciplinaire du cancer de l'ovaire, qui requiert une haute technicité et spécialisation des équipes. Les services de chirurgie cancérologique gynécologique de l'hôpital européen Georges-Pompidou, de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction de l'hôpital Tenon, et de chirurgie et cancérologie gynécologique et mammaire de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP ont notamment été certifiés par l'ESGO - *European Society of Gynaecological Oncology* – pour l'excellence de leur prise en charge chirurgicale des cancers de l'ovaire.

### Pour en savoir plus :

> Cancer de l'ovaire : deux nouveaux services de l'AP-HP obtiennent le label international de haut niveau délivré par l'ESGO (mars 2019)

> Le service de chirurgie gynécologique cancérologique de l'hôpital européen Georges-Pompidou AP-HP de nouveau labellisé par l'ESGO pour sa formation en chirurgie oncologique gynécologique (décembre 2018)

> Cancer de l'ovaire : deux services de l'AP-HP obtiennent le label international de haut niveau délivré par l'ESGO (février 2018) 23

## Favoriser les innovations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie à l'AP-HP

L'AP-HP souhaite faciliter l'accès aux innovations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. Les hôpitaux Saint-Louis et Robert-Debré AP-HP ont été en août 2018 les premiers centres européens (pour Novartis) et français (pour Gilead) labellisés pour la prise en charge et le traitement des patients par cellules « CAR-T » (Chimeric Antigen Receptor T-cells). Cette thérapie génique innovante consiste à avoir recours aux propres cellules immunitaires génétiquement modifiées du patient pour détruire les cellules tumorales.

Les équipes de l'AP-HP développent aussi des techniques innovantes d'oncologie interventionnelle. Ces dernières, mini-invasives (passage par les voies naturelles ou à l'aide d'incisions minimales) et guidées par l'imagerie, permettent d'administrer une large variété de traitements. [Une équipe de l'hôpital Tenon AP-HP, spécialisée en oncologie interventionnelle, a notamment réalisé pour la première fois en France une électrochimiothérapie hépatique \(ECT\) percutanée, chez un patient traité pour un cancer du rein avec métastases hépatiques.](#)

L'imagerie fonctionnelle permet d'évaluer l'efficacité des traitements médicaux de manière précoce (exemple par PET-TDM en médecine nucléaire) et l'oncologie interventionnelle (endoscopie et radiologie) de détruire certaines tumeurs primitives ou secondaires, par exemples hépatiques, rénales, pulmonaires ou osseuses.

Les équipes de l'AP-HP continuent de développer l'analyse génétique du cancer. L'étude de l'ADN des tumeurs des patients permet de mieux comprendre les mutations génétiques clefs et permet ainsi d'offrir dans certains cas aux patients des traitements plus personnalisés, notamment lors de RCP moléculaires.

De plus, l'étude de biomarqueurs, comme la recherche de l'ADN circulant dans le sang, permettent d'étudier l'état d'avancée de la maladie dans l'organisme [\[En savoir plus : Méthylation de l'ADN tumoral circulant et cancer du pancréas métastatique : une nouvelle technique pour évaluer le pronostic de la maladie\]](#).

Les équipes de l'AP-HP contribuent à l'essor de l'immunothérapie, qui vise à lever le frein immunitaire imposé par les cellules cancéreuses. L'AP-HP a mis en place, au sein de ses « territoires cancer », des centres multidisciplinaires et pluri-professionnels, ainsi que des réunions de consultations pluridisciplinaires (RCP) dédiés à la prise en charge des effets secondaires, afin de faciliter le déploiement de ces modes de prise en charge innovants et davantage individualisés.

L'AP-HP investit aussi pour moderniser les équipements de radiothérapie (remplacements de quatre accélérateurs linéaires, upgrade du [Gamma Knife®](#) à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et acquisition d'un [CyberKnife®](#) à l'hôpital européen Georges-Pompidou) et d'imagerie (notamment 17 remplacements et sept installations d'IRM programmés) dans ses hôpitaux. L'AP-HP détient aujourd'hui cinq services de radiothérapie et 16 accélérateurs. Elle prévoit, dans les prochaines années, l'installation de deux nouvelles machines de radiothérapie à l'hôpital Henri-Mondor et à l'hôpital Saint-Louis. L'hôpital de la Pitié-Salpêtrière accueillera également un nouvel IRM.

L'AP-HP a acquis neuf robots chirurgicaux da Vinci® de dernière génération dont une partie de l'activité sera dédiée à la cancérologie. Ces derniers améliorent notamment le confort des équipes et leur permettent de réaliser des interventions complexes de chirurgie ablatrice (exérèse d'une tumeur par exemple) ou reconstructive.

**Pour en savoir plus :**

- > L'AP-HP fait l'acquisition de neuf nouveaux robots chirurgicaux da Vinci® de dernière génération et devient ainsi l'un des CHU européens les mieux équipés (novembre 2018)
- > Les hôpitaux Saint-Louis et Robert-Debré, AP-HP, labellisés pour le traitement par les cellules « CAR-T » par Novartis et Gilead/Kite (août 2018)
- > Cancérologie : des innovations à l'AP-HP (février 2018)
- > AP-HP : innovations diagnostiques et thérapeutiques en oncologie à l'hôpital Saint-Louis (novembre 2017) 25

## Soutenir la recherche de pointe et la formation en cancérologie à l'AP-HP

En 2017, l'AP-HP a ouvert en cancérologie 1 026 essais cliniques et inclus 10 377 patients. Elle accompagne les innovations dans le cadre des appels à projets de la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et de l'Institut national du cancer (INCa).

Elle a également développé sa politique en faveur de la recherche clinique translationnelle et de valorisation, entraînant une accélération des procédures de mise en place des essais cliniques dans les services, l'aide à l'investigation dans les groupes hospitaliers et une collaboration avec le Cancéropôle d'Île-de-France.

L'AP-HP dispose de deux sites de recherche intégrée sur le cancer (SIRIC), labellisés, qui visent à favoriser la recherche translationnelle en cancérologie en réunissant, autour d'un même site, des services médicaux, des équipes de recherche multidisciplinaire et des ressources et services communs performants. Elle regroupe également trois centres labellisés de phase précoce (CLIP), dont un CLIP pédiatrique.

L'AP-HP participe, aux côtés de l'Institut Curie et de Gustave Roussy, au projet SeqOIA (*Sequencing, Omics, Information Analysis*) qui vise à constituer une plateforme nationale de séquençage génomique très haut débit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025. Cette dernière doit favoriser l'accès au diagnostic génétique du patient, et ainsi contribuer à une meilleure compréhension des pathologies dans le domaine du cancer.

L'AP-HP propose également des formations en cancérologie à destination de ses professionnels. Des protocoles de coopération et de transfert des compétences en chimiothérapie orale ont été mis en place dans les hôpitaux Saint-Antoine et Henri-Mondor. Depuis la rentrée universitaire 2018, l'oncologie et l'hémo-oncologie figurent parmi les trois domaines d'intervention ouverts à l'exercice d'infirmier de pratique avancée (IPA). Des équipes de l'AP-HP interviennent également sur la partie dédiée à la cancérologie du master IPA.

### **Pour en savoir plus :**

> Sélection du projet SeqOIA porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, l'Institut Curie et Gustave Roussy pour la constitution d'une plateforme nationale de séquençage génomique très haut débit dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (Juillet 2017)