

Communiqué de presse

ESMO 2012 : les principales présentations des équipes de l'AP-HP

Les équipes de l'AP-HP seront présentes à l'ESMO 2012, rendez-vous incontournable en cancérologie qui se tient cette année à Vienne du 28 septembre au 2 octobre. L'AP-HP a souhaité mettre en avant deux communications scientifiques :

🔗 **Essai CAPRA : chimiothérapie d'induction par everolimus, carboplatine et paclitaxel dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro digestives supérieures (VADS) localement avancés**

Les cancers ORL représentent la 5^{ème} cause de cancers en France. Les chimiothérapies, qui constituent le traitement médical classique, sont parfois difficiles à supporter.

A l'occasion de l'Esmo, le Pr Sandrine Faivre* présentera une étude ayant pour objectif d'évaluer, en termes de tolérance et d'efficacité, un protocole associant l'everolimus, administré par voie orale sous forme de comprimés (thérapie ciblée), à une base de chimiothérapie.

L'everolimus pourrait potentialiser l'efficacité de la chimiothérapie, car il bloque la voie de signalisation de mTOR, qui semble jouer un rôle dans la résistance à certains traitements anticancéreux classiques. Les 1^{ers} résultats montrent une bonne tolérance et des résultats très intéressants en termes de réduction de la taille de la tumeur (constat d'une diminution très nette des dimensions tumorales). Elle pourrait donc permettre de compléter le traitement par radiothérapie et d'éviter des gestes chirurgicaux lourds qui peuvent être handicapants voire mutilants (trachéotomie, affections de la parole, nutrition...).

Pour le patient, le traitement administré par voie orale, bien toléré, en remplacement d'un traitement intensifié de chimiothérapie et apparaissant aussi efficace, lui procure une qualité de vie conservée. Avec ces 1^{ers} résultats très encourageants en termes de bénéfice clinique, l'essai CAPRA est toujours en cours et des résultats définitifs seront donc présentés ultérieurement.

Contacts chercheur : Pr Sandrine Faivre, service inter-hospitalier de cancérologie Bichat-Beaujon (SIHC), hôpital Beaujon – 01 40 87 56 14 - sandrine.faivre@bjn.aphp.fr

Référence de l'étude : Abstract n° 10170 | S. Faivre1, C. Dreyer1, E. Raymond1, J. Fayette2, J.P. Delord3, M. Gatinéau4, B. Chibaudel4, N. Aissat4, K. Slimane5, C. Le Tourneau4 - Clichy/FR, 2Lyon/FR, 3Toulouse/FR, 4Paris/FR, 5Rueil-Malmaison/FR – Session 1^{er} octobre 2012 – 14h15-15h45

Le Pr S. Faivre a par ailleurs été chargée par le congrès de l'ESMO de faire une présentation de synthèse retenant les points forts des communications sur le sujet des cancers ORL » "Head and neck cancer" Highlights Speaker ; Session Mardi 2 octobre 9:00 / 13:00 (Hall A)

🔗 **Etude de Phase II, multicentrique, randomisée évaluant le traitement associant la gemcitabine aux sels de platine avec ou sans trastuzumab (T) dans le carcinoma urothélial métastatique ou avancé (a/mUC) surexprimant le récepteur HER 2**

Le carcinome urothélial est la tumeur la plus fréquente des voies urinaires. Les carcinomes urothéliaux avancés ou métastatiques (a/mUC) sont des cancers de mauvais pronostic. Ils surexpriment le récepteur HER 2 dans environ 10% des cas, récepteur qui pourrait être ainsi une cible thérapeutique. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant qui agit sur les récepteurs HER2/neu. Il a permis une amélioration de la survie globale dans les cancers du sein et gastriques métastatiques associé à la chimiothérapie conventionnelle.

Le Pr Oudard a conduit une étude ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du trastuzumab associé à un traitement de chimiothérapie classique dans le cancer a/mUC. L'essai de phase II randomisé a ainsi

été conduit chez 61 patients traités par la gemcitabine et les sels de platine (cisplatine ou carboplatine) en association ou non avec du trastuzumab.

En raison de son manque de puissance, l'étude n'a pas permis de conclure sur la survie sans progression, critère principal de celle-ci.

Néanmoins, en termes de tolérance, une dyspnée a été plus fréquemment observée dans le bras recevant du trastuzumab. Par ailleurs, et bien que la surexpression du HER2 soit rare dans les a/mUCs, les chercheurs ont formulé l'hypothèse d'une possible synergie entre le cisplatine et le trastuzumab conduisant à une augmentation de la survie globale des patients a/mUC avec cette association thérapeutique. Une nouvelle étude pourrait être envisagée afin de mieux comprendre l'impact du trastuzumab en termes de survie globale, notamment dans le cadre de thérapie ciblée, comme par exemple avec le TDM-1.

Contacts chercheur Pr Stéphane Oudard, oncologie médicale, Hôpital européen Georges Pompidou - Tél : 01 56 09 34 47 - stephane.oudard@egp.aphp.fr

Référence de l'étude Abstract n°7860 | S. Oudard¹, S. Culine¹, A. Vieillefond¹, F. Priou², F. Goldwasser¹, A. Ravaud³, G. Gravis⁴, G. Deplanque¹, J.P. Machiels⁵, P. Beuzeboc¹ - ¹Paris/FR, ²La Roche-sur-Yon/FR, ³Bordeaux/FR, ⁴Marseille/FR, ⁵Brussels/BE – 30 septembre 2012, 16h-17h45

Sont présentées en annexe les principales participations des équipes de l'AP-HP* à l'ESMO 2012. Mireille Faugère, directrice générale de l'AP-HP salue cette présence, qui témoigne de l'implication des équipes de l'AP-HP dans la prise en charge du cancer, tant dans la dimension soin que dans la dimension recherche.

** sélection de publications avec professionnels de l'AP-HP en 1^{er} auteur, présentées lors de communications orales ou présentations orales de posters.*

Contacts presse

Service de presse de l'AP-HP : service.presse@sap.aphp.fr – 01 40 27 37 22

1. Communications orales

SOINS DE SUPPORT - Scores pronostiques visant à évaluer l'impact de la fatigue et de l'anémie sur la survie globale

La fatigue est une plainte fréquente des patients atteints de cancer. Une des causes de cette fatigue est l'anémie consécutive aux chimiothérapies. Ces deux facteurs sont délétères sur la qualité de vie de ces patients mais leur impact sur la survie globale n'a pas été étudié. La fatigue et l'anémie sont des événements récurrents qu'il convient de résumer afin de pouvoir les étudier. L'équipe a établi des scores simples sous forme de moyennes pondérées des grades de ces événements recueillis avant chaque cycle de chimiothérapie (appel patients via un call center et biologiques faxées à l'hôpital de jour).

Les chercheurs ont observé sur une cohorte de 661 patients ayant participé à ce programme entre octobre 2008 et octobre 2011, que les scores pour la fatigue et l'anémie variaient de "0" (pas d'évènement) à "3" (plusieurs évènements de grade élevé). Ce score a été utilisé pour établir une classification "naturelle" (scores variant de 1 unité) et étudier la survie des 3 groupes. La survie a également été étudiée en considérant les seuils habituels (terciles et quartiles). Il a été observé que les patients dont le score était proche de 0 présentaient un risque de décès inférieur à ceux dont le score était élevé (HR (rapport de risque entre "bon" et "mauvais" scores)= 3.89 pour la fatigue et 3.53 pour l'anémie, $p < 0.0001$). Les résultats obtenus avec un découpage en quantiles ont donné des résultats comparables en termes de HR. L'équipe a donc classé les patients suivant le score "naturel" pronostique: "Bon" de 0 à 1, "Intermédiaire" de 1 à 2 et "Mauvais" de 2 à 3. Les chercheurs ont pu également montrer que les scores établis précocément (dès les 2 premiers cycles) étaient également pronostiques. Les résultats sur la fatigue et l'anémie étant concordants (forte corrélation quelque soit la période), l'anémie peut-être considérée comme un bon marqueur de la fatigue. La suite de ce travail consistera à valider ces scores sur une cohorte externe.

« Il s'agit à notre connaissance de la première étude évaluant l'impact de la fatigue et de l'anémie sur la survie globale. Elle est l'occasion de rappeler aux cliniciens que ces facteurs délétères doivent être corrigés dès leur apparition et surveillés tout au long des traitements » explique Reza Elaidi.

Reza-Thierry ELAIDI

Service d'oncologie médicale – Hôpital Européen Georges Pompidou

01 56 09 23 40 - reza-thierry.elaidi@egp.aphp.fr

Abstract n°15450 | Y. Gornadha¹, R.-T. El Aidi¹, F. Scotte¹, Y. Vano¹, N. Pécuchet², J. Gachet¹, J. Medioni¹, E. Fabre¹, S. Oudard¹, 1Paris/FR, 2Paris Cedex 15/FR
1er octobre - 9:15 - 10:45

TUMEURS GERMINALES MALIGNES - Résultats finaux du protocole TAXIF II, une étude de phase II de chimiothérapie haute dose avec support de cellules souches sanguines chez des patients atteints d'une tumeur germinale métastatique en rechute de mauvais pronostic après chimiothérapie standard

Les tumeurs germinales sont des tumeurs rares mais elles touchent l'adulte jeune. Environ 1500 nouveaux cas par an sont recensés en France. Le traitement standard de première ligne des tumeurs germinales non-séminomateuses est bien établi (3 ou 4 cycles de BEP). Les patients atteints de séminome métastatique ou de tumeur germinale non-séminomateuse métastatique qui rechutent reçoivent le plus souvent une chimiothérapie standard de rattrapage comportant l'association de vinblastine, ifosfamide et cis-platine.

25% des patients traités par vinblastine, ifosfamide et cis-platine (VeIP) en rattrapage sont en réponse complète durable dans le cas d'une deuxième ligne de traitement. Ces résultats sont finalement assez médiocres et demandent à être améliorés. Un certain nombre d'étude de chimiothérapie haute dose avec autogreffe de cellules souches sanguines ont montré l'intérêt de cette approche dans cette situation de rechute. Il est possible d'administrer des cycles répétés de chimiothérapie à forte dose avec support de cellules souches hématopoïétiques et cela a été mis en évidence en particulier par l'équipe de l'Université de Hanovre avec l'association cis-platine, étoposide et ifosfamide. L'équipe du Pr Lotz à l'hôpital Tenon a également montré la faisabilité de 2 cycles de chimiothérapie intensive comportant de l'étoposide, ifosfamide et carboplatine.

Les résultats du programme français TAXIF 1, initié entre 1999 et 2002 et destiné aux patients atteints de maladie réfractaire sont maintenant disponibles. Les résultats encourageants de cette première phase ont donc amené l'équipe à proposer cette seconde étude en modifiant les critères d'inclusion (exclusion des malades réfractaires) et en modifiant sensiblement le programme thérapeutique (première greffe de type THIoTAX et non de type CYCLOTHIO).

L'étude TAXIF II a inclus des patients avec une tumeur germinale séminomateuse en rechute après 2 lignes de chimiothérapie ou une tumeur germinale non séminomateuse en rechute après 1 ou 2 lignes ou en réponse partielle après la 1ère ligne ou une tumeur germinale médiastinale en rechute après une première ligne de chimiothérapie.

Le traitement a consisté à administrer 2 cycles de chimiothérapie par l'association paclitaxel-épirubicine avec collection des cellules souches hématopoïétiques par cytophèreses. Après une collection suffisante et l'absence de progression de la maladie, les patients ont reçu un programme de triple intensification. Le premier conditionnement de chimiothérapie a été une association thiotépa-paclitaxel et en l'absence de progression ils ont reçu deux autres conditionnements de type carboplatine-ifosfamide-étoposide. Les résultats sont particulièrement encourageants notamment en comparaison avec les résultats observés dans les études de chimiothérapie standard. Le taux de réponse objectif global est de 66.7 % avec 20.6 % de réponse complète. Les résultats en termes de survie sont tout aussi intéressants avec une médiane de survie sans progression (SSP) de 16 mois et de survie globale (SG) de 32 mois. Il est très important de souligner que l'on observe un plateau de la SSP et SG à 2 ans (50% et 71% respectivement) laissant espérer que la plupart des patients en rémission à 2 ans soient guéris. L'étude montre aussi que les toxicités de ce type de traitement à la condition que celui-ci soit réalisé dans des centres experts, sont acceptables.

La chimiothérapie haute dose avec support de cellules souches hématopoïétiques constitue une option thérapeutique de rattrapage très intéressante pour ces jeunes patients présentant une tumeur germinale en rechute de mauvais pronostic.

Frédéric SELLE – service d'oncologie médicale – Hôpital Tenon
01 56 01 71 10 – frederic.selle@tnn.aphp.fr

Abstract n° 7890 - F. Selle¹, K. Fizazi², P. Biron³, G. Gravis⁴, B. Bui⁵, J.-O. Bay⁶, A. Flechon³, C. Dubot¹, A. Caty⁷, D. Burcoveanu¹, R. Delva⁷, T. De Revel⁸, J.M. Miclea¹, M. Gault⁹, E. Horn¹⁰, S. Provent¹, I. Temby¹, I. Brindel¹, A. Khalil¹, J.-P. Lotz¹ - 1Paris/FR, 2Villejuif/FR, 3Lyon Cedex/FR, 4Marseille/FR, 5Bordeaux Cedex/FR, 6Clermont-Ferrand/FR, 7Lille/FR, 8Clamart/FR, 9Boulogne/FR, 10Providence, RI/US
30 septembre 2012 – 16h-16h45

TUMEURS ENDOCRINES - Mise à jour de résultats de survie globale de l'essai de phase III évaluant le sunitinib versus placebo chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine du pancréas avancée

Les résultats d'un essai de phase III présentés en 2011 et publiés dans le New England Journal of Medicine avaient permis de montrer qu'un traitement par sunitinib, un anti-angiogénique oral, allongeait de la survie sans progression et la survie globale par rapport à un placebo chez des patients ayant une tumeur neuro-endocrine du pancréas.

Dans cet essai, la plupart des patients du bras placebo (69%) avaient changé de bras au moment de la progression tumorale ou au moment de l'arrêt de l'essai, et avaient ensuite reçu du sunitinib, rendant les analyses de la survie globale plus délicates. Une mise à jour des données de survie globale et d'efficacité du sunitinib a donc été réalisée en tenant compte de ce biais pouvant sous estimer l'impact du sunitinib. L'objectif principal était la survie sans progression, et un des objectifs secondaires était la survie globale, analysée selon différentes méthodes statistiques : 1) censure du bras placebo à partir du cross over 2) modèle de Cox, le traitement étant considéré comme une variable dépendante du temps 3) rank preserving structural failure time analysis (ou RPSFT, analyse préservant l'ordre des temps) et 4) RPSFT ajusté au moment du cross over. Au total, 171 patients avaient été inclus dans cet essai, dont 86 dans le bras sunitinib (37,5 mg /jour), et 85 dans le bras placebo. Parmi les 85 patients sous placebo, 38 ont changé de bras au moment de la progression tumorale, et 21 au moment de la fermeture de l'essai. La médiane de suivi des patients était de 34,1 mois.

Les résultats mis à jour étaient toujours en faveur du sunitinib, mais statistiquement non significatifs, probablement en partie du fait du cross over et d'un manque de puissance de l'essai sur ces effectifs. En effet, les 4 méthodes statistiques utilisées retrouvent toutes des résultats en faveur du sunitinib, et confirment donc son bénéfice clinique à l'utilisation de ce médicament pour les tumeurs neuro –endocrines pancréatiques avancées.

Pr Sandrine Faivre – Service Inter-Hospitalier de Cancérologie Bichat-Beaujon (SIHC) – Hôpital Beaujon
01-40-87-56-14 – sandrine.faivre@bjn.aphp.fr

Abstract n° 11550 | S. Faivre¹, P. Niccoli², J.L. Raoul², Y.-J. Bang³, I. Borbath⁴, J.W. Valle⁵, X. Huang⁶, S. Patyna⁶, R. Chao⁶, E. Raymond¹ - 1Clichy/FR, 2Marseille/FR, 3Seoul/KR, 4Brussels/BE, 5Manchester/UK, 6La Jolla, CA/US
29 septembre 2012 – 14h15 – 15h45

TRAITEMENT ADJUVANT CANCER COLIQUE - Essai testant l'intérêt du cetuximab, efficace en situation métastatique, chez des patients non métastatiques et opérés de leur cancer colique.

Une étude européenne sur 350 centres, avec plus de 2500 patients inclus pour essayer de montrer une amélioration du taux de guérison de plus de 5%. Etude démontrant qu'il n'existe pas d'intérêt au cetuximab en situation adjuvante pour les cancers colorectaux

Rationnel - ce travail a testé le bénéfice d'ajouter du CTX au traitement standard actuel pour les cancers colorectaux de stade III opérés. Les analyses de sous-groupes pour les caractéristiques démographiques, oncologiques et moléculaires pourrait améliorer notre compréhension de cette population de patients.

Méthodes - Les patients ayant un cancer colorectal ont été randomisés 28-56 jours après résection. Ils ont reçu 12 cycles bi-mensuels d'oxaliplatine 85 mg/m² jour (j) 1, associé à la leucovorine 200 mg/m², du 5-FU 400 mg/m² en bolus, suivi de 5-FU 600 mg/m² en IV continu sur 22-h à J1-J2 (FOLFOX4), sans (bras A) ou avec du CTX hebdomadaire (bras B) à 250 mg/m² (première dose de 400 mg/m², cycle 1). Le critère de jugement principal était le temps de survie sans récurrence (SSR). Les critères de jugement secondaires incluaient la survie globale (SG), l'observance et la tolérance du traitement.

Le recrutement planifié de 1407 patients avec un KRAS de type sauvage (wt) permettait d'observer une puissance de 90 % pour détecter un hazard ratio (HR) de 0.75 avec un alpha bilatéral de 0.05. Une analyse intermédiaire après avoir observé 65 % d'événements était planifiée. Les analyses de sous-groupes pré-établies ont été réalisées. Résultats : 1602 patients KRAS wt (811 bras A, 791 bras B) ont été randomisés. Le statut BRAF a été déterminé pour 1134 (71 %) patients KRAS wt; le suivi médian était 40 mois. Cette analyse intermédiaire n'a montré aucune différence entre les 2 bras pour la SSR (HR 1.047, 95 % CI 0.85, 1.29; p=0.66) ou la SG (HR 1.09, 95 % CI 0.81, 1.46; p=0.55) chez les patients KRAS wt ou pour la SSP (HR 0.985, 95 % CI 0.75, 1.28; p=0.91) ou SG (HR 0.98, 95 % CI 0.67, 1.44; p=0.92) chez des patients KRAS/BRAF wt (n=984). L'analyse de sous groupe montrait que le FOLFOX seul semblait meilleur chez les patients > 70 ans (n=149, DFS : HR 1.97, 95 % CI 0.99, 3.93; p=0.051), chez les femmes (n=666, HR 1.45, 95 % CI 1.03, 2.02; p=0.03) et les patients avec un cancer colique droit (n=570, HR 1.40, 95 % CI 1.01, 1.94; p=0.04). A l'inverse, l'association FOLFOX+CTX semblait meilleure pour les patients avec des tumeurs de mauvais pronostic (haut grade, T4, N2, la perforation/obstruction, VELLI +), tendance significative pour les patients avec une tumeur pT4N2 au diagnostic (n = 146, HR 0,55, 0,35-0,88 IC à 95 %; p = 0,01).

Conclusions - Dans cet essai, l'ajout de CTX au FOLFOX4 après chirurgie colique, n'améliore pas la SSR ou la SG des patients avec un cancer colique stade III KRAS wt ou KRAS/BRAF wt. Les analyses de sous-groupes dans cette grande étude européenne suggèrent que les patients avec des tumeurs pT4N2 pourraient bénéficier du CTX dans cette indication. La détermination du statut MSI est en cours afin d'explorer son interaction avec le mauvais pronostic observé chez les patients âgés, les femmes et les patients avec des cancers coliques droits traités par CTX.

Julien Taieb – service Gastroentérologie Pr Carbonnel, HEGP
01 56 09 35 51 - julien.taieb@egp.aphp.fr

Abstract n°LBA4 | Traitement adjuvant du cancer du colon (CC) de stade III après résection complète de la tumeur par FOLFOX4 avec ou sans cetuximab (CTX): résultats de SSR et SG et analyses de sous-groupes de l'étude intergroupe de phase III PETACC 8. | J. Taieb¹, J. Tabernero², E. Mini³, F. Subtil⁴, G. Folprecht⁵, J.-L. van Laethem⁶, J. Thaler⁷, J.A. Bridgewater⁸, E.J.D. van Cutsem⁹, P. Rougier¹, L. Collette⁶, M. Praet⁶, M. Schneider⁴, O. Bouché¹⁰, C. Lepage⁴, C. Girault⁴, J.-F. Emile¹¹, P. Laurent-Puig¹, L. Bedenne⁴ - 1Paris/FR, 2Barcelona/ES, 3Firenze/IT, 4Dijon Cedex/FR, 5Dresden/DE, 6Brussels/BE, 7Wels/AT, 8London/UK, 9Leuven/BE, 10Rheims/FR, 11Boulogne/FR - **Embargo 30 septembre 2012 – 16h**

2. Posters discussion

TUMEURS GASTRO-INTESTINALES NON COLO-RECTALES - FOLFIRINOX dans les adénocarcinomes localement avancés du pancréas. Résultats d'une étude prospective multicentrique de l'AGEO.

Le protocole de chimiothérapie FOLFIRINOX en 1ère ligne palliative améliore la survie dans les adénocarcinomes pancréatiques métastatiques, de façon significativement supérieure à la Gemcitabine. Il n'existe pas de donnée sur l'efficacité de ce protocole dans les adénocarcinomes du pancréas localement avancés non résecables non métastatiques. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du FOLFIRINOX chez ces patients.

Méthode - De février 2010 à février 2012, les patients de 11 hôpitaux français ayant reçu une chimiothérapie par FOLFIRINOX pour un adénocarcinome du pancréas localement avancé histologiquement prouvé ont été inclus dans une base de données de façon prospective. Le caractère non résecable était déterminé dans chaque centre en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'absence de métastase était déterminée par scanner thoraco-abdomino-pelvien. Le protocole FOLFIRINOX était administré tous les 14 jours (oxaliplatine 85 mg/m² ; irinotecan 180 mg/m² ; leucovorine 400 mg/m² ; fluorouracile 400 mg/m² en bolus et 2400 mg/m² en infusion continue sur 46 heures).

Résultats - 77 patients ont été inclus et l'analyse préliminaire des 53 premiers patients a été réalisée.

Les caractéristiques des patients sont les suivantes : M/F : 30/23 ; âge médian 63 (46-79) ; status OMS 0/1/2 : 24/28/1. Une prothèse biliaire a été mise en place chez 21 patients avant la mise en route du traitement. Le nombre médian de cycles réalisés était de 5 (1-30). Il n'y a pas eu de décès toxique et 8% des patients ont du interrompre le traitement du fait d'une toxicité. Les toxicités de grade 3-4 correspondaient à une neutropénie (15%), des nausées (13%), une diarrhée (8%), une anémie (2%), et une thrombopénie (2%). Une neurotoxicité grade 2-3 est survenue chez 19% des patients. Une réduction de dose a été nécessaire dans 28% des cas et une prévention de la neutropénie par GCSF a été réalisée chez 86% des patients. Le taux de réponse partielle était de 30% [95%CI 17%-43%], et 53% des patients avaient une lésion stable [95%CI 39%-67%], ce qui conduit à un taux de contrôle de la maladie de 83% [95%CI 73%-93%].

Une radiothérapie externe de clôture a été réalisée chez 62% des patients et 32% ont eu une résection chirurgicale de la tumeur. Avec un suivi médian de 8,5 mois [IC 95% 7-11], les médianes de survie globale et sans récurrence n'ont pas été atteintes. Les taux de survie globale et sans progression sont respectivement de 80% [95%CI 57%-92%] et 54% [95%CI 29%-74%].

Conclusion - le protocole FOLFIRINOX dans les adénocarcinomes du pancréas localement avancés semble efficace avec un profil de toxicité maîtrisable et permet d'amener un tiers des patients à une chirurgie potentiellement curative. Ces résultats prometteurs sont encourageants pour évaluer ce protocole dans une étude de phase 3.

Dr Lysiane Marthey – service Gastroentérologie, hôpital Bicêtre

01 45 21 28 40 – lysiane.marthey@bct.aphp.fr

Abstract n° 716P | L. Marthey¹, A. Sa-Cunha², J.F. Blanc³, A. Cuffe⁴, E. Francois⁵, I. Trouilloud⁶, D. Malka⁷, J.-B. Bachet⁶, R. Coriat⁶, J. Taieb⁶ - 1Kremlin Bicêtre/FR, 2Pessac/FR, 3Bordeaux/FR, 4Dijon/FR, 5Nice/FR, 6Paris/FR, 7Villejuif/FR
30 Septembre 2012, 13h-14h

BIOMARQUEURS DE LA REPONSE AUX ANTI-EGFR

Hsa-mir31-3p : un micro-ARN qui prédit la réponse aux anti-EGFR dans le cancer colorectal

Dans le cancer colorectal, les mutations de KRAS sont associées à la résistance aux anticorps anti-EGFR. Un défi majeur est d'identifier, chez les patients KRAS de type sauvage, des marqueurs prédictifs de la réponse à ce traitement. L'équipe s'est concentrée sur les microARN, qui pourraient jouer un rôle dans la résistance aux anti-EGFR.

L'équipe a d'abord analysé 1145 miARN dans 84 tumeurs colorectales et 5 muqueuses du colon normal et a ensuite mené une étude dans 3 séries de patients. Le groupe 1 constitué rétrospectivement d'une série de patients traités par cetuximab et par de l'irinotecan, le groupe 2 est constitué d'une série prospective de patients traités par chimiothérapie et cetuximab ou panitumumab dans le cadre d'un PHRC, le groupe 3 est constitué d'une série de patients traités, en troisième ligne dans le cadre de l'essai PIMABI (GERCOR), par une combinaison de panitumumab et d'irinotecan. L'analyse pan génomique a permis d'identifier une signature prédictive de 11 miRNA liée à la survie sans récurrence ($p < 0,01$). Une validation par RT-qPCR a montré que la survie est associée au miRNA hsa-mir-31-3p. L'équipe a testé le niveau d'expression de ce miARN ainsi que la présence ou l'absence de mutation BRAF sur le premier groupe de 33 patients dans un modèle de Cox, et trouvé un HR de survie sans progression de 1,9 IC95% [1.1 à 2.9]. Dans la 2ème et la 3ème séries (38 patients) l'impact pronostique du miRNA hsa-mir31-3p HR a été validé et estimé à 1,9 IC95% [1,1-3,1]. Le modèle multivarié obtenu du groupe 1 au groupe 2 et 3 a été appliqué pour prédire la survie sans progression des patients. La précision de la prédiction mesurée par l'aire sous la courbe est de 0,77. La performance du test reste stable de 10 semaines à 48 semaines. Un modèle de Cox en composante principale a permis de classer les patients des groupes 2 et 3 selon un score de risque de progression ($p = 0,005$) avec une spécificité de 62% [IC à 95%: 38% -82%] et une sensibilité de 82% [IC 95%: 56% -96%] pour le modèle de prédiction. L'équipe a établi un nomogramme, en tenant compte du niveau d'expression du mir-31-3p de l'âge, du sexe et du statut mutationnel de BRAF. Il est le premier outil de la sélection des patients ayant un cancer colorectal avec une tumeur de type sauvage KRAS pour un traitement par les anti-EGFR.

Pr Pierre Laurent-Puig – service génétique – Hôpital Européen Georges Pompidou

01 42 86 20 81- pierre.laurent-puig@parisdescartes.fr

Abstract n° 525PD | P. Laurent-Puig¹, G. Manceau¹, J.-B. Bachet¹, B. Chibaudel¹, F. Liebaert², O. Bouché³, F. Penault-Llorca⁴, M.D. Diebold³, T. André¹, S. Imbeaud¹ - ¹Paris/FR, ²Evry/FR, ³Reims/FR, ⁴Clermont-Ferrand/FR
29 septembre 2012 – 13h-14h

MELANOME - Suivi à 5 ans des essais de phase II ipilimumab melanome

Ipilimumab (IPI) est un anticorps monoclonal antagoniste du CTLA4, qui a démontré un bénéfice en terme de survie globale dans deux essais de phase III pour la prise en charge du mélanome métastatique. Le but de la présentation actuelle est de fournir les résultats de survie à 5 ans de 3 études de phase II dans lesquelles des patients atteints de mélanome métastatiques ont été traités.

Méthodes - L'analyse a porté sur 3 essais de phase II, (1) l'étude CA184-008, étude à un bras délivrant IPI à 10 mg / kg chez des patients prétraités; (2) CA184-022, une étude d'effet dose où les patients prétraités étaient randomisés pour recevoir à 0,3, 3 ou 10 mg / kg avec crossover dans le bras 10 mg / kg chez les patients en progression (3) CA184-007, une étude où les patients naïfs ou prétraités recevaient de IPI à 10 mg / kg + / - budésonide (traitement corticoïde local visant à prévenir les complications digestives). IPI était délivré à raison d'un traitement d'induction de 4 perfusions espacées de 3 semaines puis d'un traitement d'entretien tous les 3 mois.

Résultats - Comme le montre le tableau suivant les taux de survie à 5 ans varie de 12 à 28% chez les patients prétraités et 38-50% chez les patients non pré-traités.

Trial	N	IPI dose (mg/kg)	Median OS, months	OS rate, %				
				1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr
008	155*	10	10.2	47.2	32.8	23.3	19.7	18.2
022	72*	10	11.4	48.6	29.8	24.8	21.5	21.5
	72*	3	8.7	39.3	24.2	19.7	18.2	16.5
	73*	0.3	8.6	39.6	18.4	13.8	13.8	12.3
007	57 (total)	10 + placebo	19.3	62.4	41.8	34.4	32.0	32.0
	32†		30.5	71.4	56.6	42.5	37.7	37.7
	25*		14.8	50.8	24.2	24.2	24.2	24.2
	58 (total)	10 + budesonide	17.7	55.9	41.1	38.7	36.2	36.2
	21†		45.0	65.9	57.7	57.7	49.5	49.5
	37*		8.5	49.9	31.6	28.4	28.4	28.4

Conclusions - Au cours des études, 5 ans taux OS apparaissent similaires à ceux observés de 4 ans, ce qui suggère que la monothérapie par l'IPI peut entraîner une survie prolongée chez certains patients avec MM. Les facteurs prédictifs de cette réponse à long terme restent à identifier

Pr Céleste Lebbe, service dermatologie - hôpital Saint Louis
01 42 49 46 79 – celeste.lebbe@sls.aphp.fr

Abstract n°1116PD | C. Lebbe¹, J.S. Weber², M. Maio³, B. Neyns⁴, K. Harmankaya⁵, K. Chin⁶, D. Opat⁷, McDowell⁷, L. Cykowski⁶, M.B. McHenry⁶, J.D. Wolchok⁸ - 1Paris/FR, 2Tampa, FL, FL/US, 3Siena/IT, 4Brussels/BE, 5Vienna/AT, 6Wallingford, CT/US, 7Lawrenceville, NJ/US, 8New York, NY/US
29 septembre 2012 – 13h-14h