

Canadian Oncology Today

Volume 1, numéro 2

Dans ce numéro :

Les options de traitement actuelles et émergentes pour les cancers gastro-œsophagiens HER2 positifs

Ronan A. McLaughlin, M.D.
Elena Elimova, M.D.

Utilisations actuelles et écueils de la biopsie liquide dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Nadia Ghazali, M.D.
Natasha B. Leighl, M.D., MMSc, FRCPC, FASCO

D'une maladie difficile à une maladie traitable: jalons et perspectives de la prise en charge du cancer du sein HER2+

Meredith Li, M.D.
David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Le cancer du testicule et survie des patients

Marco Pisino, M.D.
Lucia Nappi, M.D., PhD.

Un paradigme en évolution pour le cancer pancréatique à la limite de la résécabilité et localement avancé : stratégies actuelles et perspectives d'avenir

Arman Zereshkian, M.D.
Erica S. Tsang, M.D.

ISSN 2818-1131 (Imprimé)
ISSN 2818-114X (En ligne)

Été 2024

Comité de rédaction



Normand Blais, M.D., FRCP

Cofondateur du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ)
Directeur du Programme d'oncologie thoracique, du Centre intégré de
cancérologie du CHUM



Christine Brezden-Masley, M.D., PhD, FRCP

Oncologue médicale et directrice médicale du Programme de lutte
contre le cancer du *Sinai Health System*
Directrice du *Marvelle Koffler Breast Centre* au *Sinai Health*
Fondatrice du *COMET Clinical Trials Consortium*



Sharlene Gill, M.D., MPH, MBA, FACP, FRCP(C)

Professeure de médecine à l'Université de la Colombie-Britannique
Présidente du Comité de site sur les maladies gastro-intestinales du
Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG)
Présidente du Comité consultatif médical sur le cancer de la
Colombie-Britannique
Présidente de l'Association canadienne des oncologues médicaux



Sébastien J. Hotte, M.D., MSc (HRM), FRCP

Oncologue médical au *Juravinski Cancer Centre* à Hamilton
Professeur associé, chef clinique et universitaire, division de l'oncologie
médicale, département d'oncologie de l'Université McMaster
Président du Comité de site sur les maladies G-U du Groupe canadien
des essais sur le cancer (CCTG)

Table des matières

Les options de traitement actuelles et émergentes pour les cancers gastro-œsophagiens HER2 positifs	4
Ronan A. McLaughlin, M.D. Elena Elimova, M.D.	
Utilisations actuelles et écueils de la biopsie liquide dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)	12
Nadia Ghazali, M.D. Natasha B. Leigh M.D., MMSc, FRCPC, FASCO	
D'une maladie difficile à une maladie traitable : jalons et perspectives de la prise en charge du cancer du sein HER2+	21
Meredith Li, M.D. David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC	
Le cancer du testicule et survie des patients	28
Marco Pisino, M.D. Lucia Nappi, M.D., PhD.	
Un paradigme en évolution pour le cancer pancréatique à la limite de la résécabilité et localement avancé : stratégies actuelles et perspectives d'avenir	37
Arman Zereschkian, M.D. Erica S. Tsang, M.D.	

Canadian Oncology Today est publiée 3 fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à info@catalytichealth.com.

Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadianoncologytoday.com.

Pour vous inscrire à Canadian Oncology Today et d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter catalytichealth.com/cot.

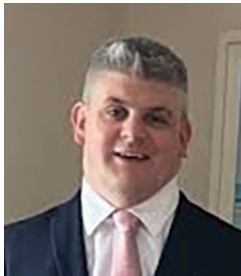
Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

Canadian Oncology Today est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2024 Canadian Oncology Today. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

À propos des autrices



Ronan A. McLaughlin, M.D.

Le Dr Ronan McLaughlin est un boursier (fellow) formé en Irlande qui travaille avec la D^{re} Elimova et l'équipe d'oncologie médicale gastro-intestinale au *Princess Margaret Cancer Centre* (2023-2025).

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada.*



Elena Elimova, M.D.

La D^{re} Elena Elimova est professeure adjointe de médecine à l'Université de Toronto et professeure adjointe associée d'oncologie médicale GI au *MD Anderson Cancer Center*. Elle est coprésidente du groupes maladies œsophago-gastriques du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) et oncologue médicale au *Princess Margaret Cancer Centre*.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada.*

Les options de traitement actuelles et émergentes pour les cancers gastro-œsophagiens HER2 positifs.

Ronan A. McLaughlin, M.D.
Elena Elimova, M.D.

Biologie des cancers gastro-œsophagiens et du statut HER2 :

Les cancers gastro-œsophagiens (incluant le cancer de l'œsophage, le cancer de la jonction gastro-œsophagienne et le cancer de l'estomac) représentent le cinquième type de cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité liée au cancer, avec 1,3 million de décès annuels dans le monde^{1,2}. L'incidence mondiale augmente, en particulier chez les jeunes patients³. Les cancers gastro-œsophagiens (CGO) peuvent être classés en sous-types en fonction de la localisation anatomique, de l'histologie, des caractéristiques moléculaires ou de la biologie de la tumeur, et de la génomique⁴. Une surexpression de HER2 est identifiée dans environ 20 % de tous les CGO⁵. Le paysage des options thérapeutiques pour cette population de patients évolue rapidement. Cet article résume les progrès des thérapies ciblées contre le HER2 pour la maladie de stade avancé et met en lumière les orientations futures pour cibler la maladie.

La famille de récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) des récepteurs de la tyrosine kinase transmembranaire, EGFR/HER1, HER2/neu, HER3 et HER4, possèdent tous un domaine extracellulaire de liaison au ligand, un domaine transmembranaire lipophile et un domaine intracellulaire avec une activité tyrosine kinase⁶. La liaison à ces récepteurs entraîne l'activation en aval des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT⁶⁻⁸. À son tour, cela induit la prolifération, la différenciation, la migration et la survie des cellules. L'essai de phase III (ToGA) sur le trastuzumab dans le cancer de l'estomac a révélé que l'incidence du cancer de l'estomac HER2 positif était de 22 %⁹. Par conséquent, le fait de cibler le HER2 et ses voies

de signalisation en aval présente un potentiel important en tant que stratégie thérapeutique. La **Figure 1** illustre les mécanismes des cibles potentielles qui seront discutées dans cette revue.

Dans les CGO, la positivité du HER2 est différente de celle observée dans d'autres types de tumeurs, comme le cancer du sein, car elle présente des profils de coloration HER2 plus hétérogènes en immunohistochimie (IHC) et une expression de HER2 plus faible¹⁰. Dans le cancer du sein HER2 positif, la combinaison d'un blocage et d'un ciblage séquentiel de HER2 à la progression a révolutionné le traitement¹¹. Des approches similaires avec les mêmes thérapies n'ont cependant pas montré d'avantages comparables dans les CGO¹².

Thérapie ciblant le HER2 dans la maladie métastatique; paysage actuel et orientations futures :

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal anti-HER2 qui se lie au domaine extracellulaire de HER2, inhibe sa signalisation en aval et favorise la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC)⁹. En 2010, l'étude ToGA a établi le trastuzumab comme traitement standard de première intention pour le cancer gastrique et de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) métastatique. Cette étude fut déterminante et elle fut la première à démontrer une amélioration de la survie globale (SG) (13,8 mois c. 11,1 mois)⁹. Dans une analyse exploratoire prédéterminée des patients dont la tumeur présentait une surexpression de HER2 — définie comme une IHC 3+ et une IHC 2+/FISH+ — le bénéfice en termes de survie était plus élevé (16,0 mois c. 11,8 mois)⁹.

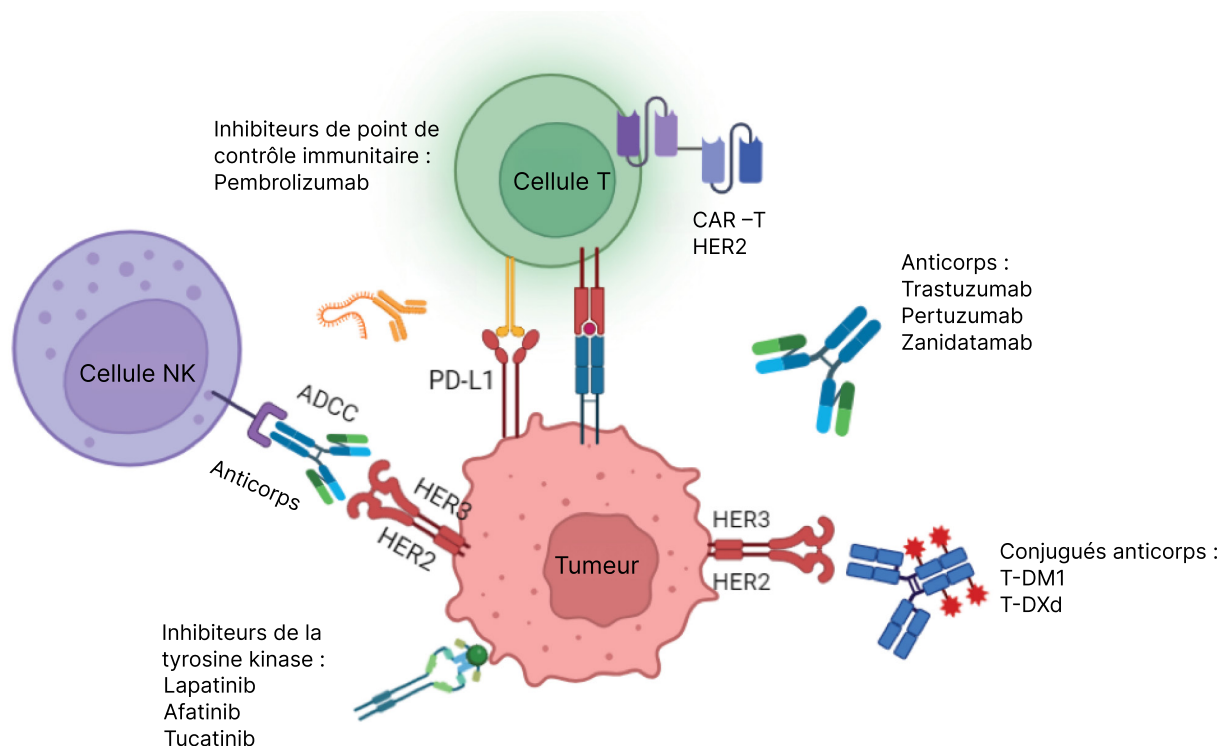


Figure 1 : Stratégies pour cibler le HER2 positif. positif; avec l'aimable autorisation de Ronan Andrew McLaughlin, M.D. et Elena Elimova, M.D.

Les anticorps anti-HER2 comprennent le trastuzumab, le pertuzumab et le zanidatamab. Les conjugués anticorps-médicaments incluent le T-DM1 et le T-DXd. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase comprennent le lapatinib, l'afatinib et le tucatinib. Les récepteurs des cellules tueuses NK se lient aux anticorps anti-HER2 attachés aux HER2 présents sur les cellules cancéreuses et déclenchent une réponse immunitaire antitumorale par le biais de l'ADCC. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, dont le pembrolizumab, ciblent les signaux co-inhibiteurs des récepteurs antigéniques des cellules T (p. ex., PD-1 ou PD-L1) afin de renforcer l'immunité antitumorale des cellules T. Les cellules CAR-T exprimant des CAR ciblant le HER2 pourraient constituer une option thérapeutique future pour les CGO HER2 positifs. **Abréviations :** ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity); CAR : récepteur antigénique chimérique (chimeric antigen receptor); CGO : cancer gastro-œsophagien; NK : cellule tueuse naturelle (natural killer); PD-1 : récepteur de mort cellulaire programmée 1 (programmed cell death protein 1); PD-L1 : récepteur de mort cellulaire programmée ligand 1 (programmed cell death ligand 1); T-DM1 : ado-trastuzumab emtansine; T-DXd : trastuzumab déruxécane.

Ce critère de surexpression est devenu par la suite le critère de diagnostic.

Les données précliniques et cliniques les plus récentes ont confirmé l'efficacité d'un double blocage ciblant le PD-1 et le HER2. Les études de phase II portant sur ces thérapies ont montré un taux de réponse objective (TRO) impressionnant de 91 %^{13,14}. L'étude ToGA, en tant que contrôle historique, présentait un TRO de 47 %. De plus, la thérapie combinée a montré une survie sans progression (SSP) médiane et une SG de 13,0 mois et de 27,0 mois, respectivement¹⁴. Le mécanisme d'action de l'interaction entre les inhibiteurs de

HER2 et de PD-1 n'est pas entièrement compris. On pense qu'il s'agit des effets du trastuzumab qui augmente l'internalisation de HER2 et la présentation croisée par les cellules dendritiques, ce qui stimule les réponses des lymphocytes T spécifiques à HER2¹⁵. La stimulation des réponses des lymphocytes T entraîne une régulation à la hausse de l'expression de PD-1 sur les lymphocytes infiltrant la tumeur et de l'expression de PD-L1 dans le microenvironnement tumoral. En bloquant PD-1, le pembrolizumab peut accroître l'efficacité du traitement¹⁵. Dans l'essai mondial randomisé de phase III KEYNOTE-811 qui a

Essai	Contexte	Plan	Résultats
ToGA	Première intention métastatique	Chimiothérapie +/- trastuzumab	SG médiane 13,8 c. 11,1 mois
KEYNOTE-811	Première intention métastatique	Transtuzumab + chimiothérapie +/- pembrolizumab	TRO 74 % c. 52 % RC 11 % c. 3 %
DESTINY-Gastric 01	Troisième ligne métastatique (patients asiatiques)	T-DXd c. le choix du médecin : taxane ou irinotécan	TRO 51 % c. 14 % SSP médiane : 5,6 c. 3,5 mois SG médiane : 12,5 c. 6,4 mois
DESTINY-Gastric 02	Deuxième ligne métastatique (patients occidentaux)	T-DXd	TRO : 42 % SSP médiane : 5,6 mois SG médiane : 12,1 mois

Tableau 1 : Études jalons ayant changé le paysage du traitement des cancers gastro-œsophagiens HER2 positifs; avec l'aimable autorisation de Ronan Andrew McLaughlin, M.D. et Elena Elimova, M.D.

Abréviations : c. : contre; RC : réponse complète; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; T-DXd : trastuzumab déruxécane; TRO : taux de réponse objective.

suivi, l'ajout du pembrolizumab au trastuzumab et à la chimiothérapie a entraîné une amélioration de 23 % du TRO (74,4 % contre 51,9 %) ¹⁶. Il convient de noter qu'il y a eu une différence significative dans l'inclusion des patients présentant une maladie IHC 3+ dans KEYNOTE 811 par rapport à ToGA (82 % contre 48 % dans le groupe de traitement avec des différences similaires dans le groupe de contrôle), ce qui peut expliquer les différences significatives observées dans le TRO. La SSP était plus longue dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo lors de la troisième analyse intermédiaire (médiane 10,0 mois c. 8,11 mois; RRI : 0,73). Dans le sous-groupe de patients dont la tumeur exprime un score combiné positif (SCP) pour le PD-L1 ≥ 1 , la SSP était de 10,9 mois en réponse au traitement (comparativement à 7,3 mois pour le placebo; RRI : 0,71); mais elle ne différait pas dans la population avec un SCP pour le PD-L1 < 1 (médiane de 9,5 mois c. 9,5 mois; RRI : 1,03). La SSP a été systématiquement améliorée avec le pembrolizumab par rapport au placebo, indépendamment du fardeau de la maladie, du nombre de sites métastatiques ou de l'état de performance du patient, à l'exception des patients dont la tumeur exprimait un SCP pour

le PD-L1 < 1 ¹⁷. Lors de la même troisième analyse intermédiaire, la SG médiane était de 20,0 mois dans le groupe pembrolizumab contre 16,8 mois dans le groupe placebo (RRI : 0,84) et de 20,0 mois contre 15,7 mois (RRI : 0,81) dans la population avec un SCP pour le PD-L1 ≥ 1 ¹⁷. Ces résultats ont conduit à l'approbation par la FDA du pembrolizumab en association avec le trastuzumab et la chimiothérapie en tant que nouvelle norme de soins en première intention. Initialement approuvée pour tous les patients, mais ensuite ajustée aux patients dont les tumeurs expriment le PD-L1 avec un SCP ≥ 1 (**Tableau 1**). Cette approbation américaine a été suivie par les approbations de Santé Canada et de l'Agence européenne des médicaments ¹⁷.

D'autres études portant sur le traitement de première intention des CGO métastatiques HER2 positifs n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. Les essais TyTAN et LOGiC ont étudié le lapatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) réversible qui se lie aux domaines intracellulaires de liaison à l'ATP de HER2 et de l'EGFR, et ont présenté des résultats décevants ^{18,19}. De plus, l'essai JACOB de double blocage de HER2, dans lequel le trastuzumab et la chimiothérapie étaient associés au pertuzumab, un anticorps

monoclonal anti-HER2, n'a pas non plus réussi à montrer des avantages en termes de survie¹². L'évaluation du statut HER2 dans les tissus archivés a été autorisée dans les trois études pour déterminer l'inclusion, et les études TyTAN et LOGiC ont permis des évaluations locales du statut HER2^{18,19}. Cela peut avoir influencé les résultats sur la base des résultats de la recherche sur le développement de la résistance au HER2. Bien que les ITK n'aient pas encore donné de bons résultats dans le traitement des CGO HER2 positifs, le tucatinib, une petite molécule réversible ciblant le HER2, est actuellement à l'étude. Le tucatinib associé au trastuzumab a montré une inhibition de la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes de cancer gastrique HER2 positif et un essai de phase Ib/II est en cours dans lequel le tucatinib est associé au trastuzumab et à la chimiothérapie pour le traitement du CG de stade avancé non traité auparavant (NCT04430738). L'étude de phase II/III MOUNTAINEER 02, conçue pour évaluer l'efficacité du tucatinib en association avec le trastuzumab, le paclitaxel et le ramucirumab en traitement de deuxième intention, a cessé de recruter des patients (NCT04499924)²⁰. Les raisons de cette décision ne sont pas claires.

Bien que les thérapies évaluées dans le cadre des essais ToGA et KEYNOTE 811 aient amélioré les résultats grâce à plusieurs mécanismes, la plupart des patients finissent par développer une résistance^{9,17}. En raison de l'hétérogénéité des CGO, si les clones HER2 positifs sont éradiqués avec succès grâce à l'inhibition de HER2, les clones HER2 négatifs peuvent mener à une résistance²¹. La perte d'expression de HER2 est l'une des principales causes de résistance acquise au trastuzumab²². Chez les patients atteints d'un cancer gastrique HER2 positif recevant du trastuzumab, 29 % à 64 % ont développé une perte d'expression de HER2 pendant le traitement (score IHC < 3+ et absence d'amplification par hybridation *in situ* [ISH]) et/ou une perte de surexpression de HER2 (diminution du score IHC de 2+/3+ à 0/1+)²³. Dans le même temps, l'hétérogénéité de l'expression du gène HER2 s'est accrue. Ce phénomène s'est avéré plus fréquent dans les tumeurs ayant un score initial IHC 2+, ce qui suggère que le statut HER2 doit être réévalué avant d'entamer un traitement anti-HER2 de deuxième ligne²³. Dans le cas où une nouvelle biopsie tissulaire n'est pas facile à obtenir, il existe des preuves en faveur de l'utilisation de la biopsie liquide pour confirmer le statut HER2. Des

études ont été en mesure de déterminer le statut d'amplification de HER2 grâce à des analyses des fragments d'ADN circulant dans le sang (test de variation du nombre de copies de HER2) pour établir une approche peu invasive. En outre, et c'est le plus important, les changements du statut HER2 pendant le traitement ont été confirmés par des biopsies liquides, ce qui indique qu'elles reflètent les changements du statut HER2 et peuvent aider à évaluer l'efficacité du traitement et à découvrir la résistance au traitement²⁴. Malheureusement, plusieurs études de deuxième ligne permettaient l'inclusion sur la base de tissus d'archives, ce qui peut avoir eu un impact sur leurs résultats.

Le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) a transformé les options de traitement dans les maladies réfractaires au trastuzumab. Ce conjugué anticorps-médicament consiste en un anticorps monoclonal anti-HER2 lié par covalence à une charge inhibitrice cytotoxique de topoisomérase I, grâce à un segment de liaison clivable à base de tétrapeptides. Avec environ 8 molécules du médicament qui sont fixées à chaque molécule d'anticorps, la charge utile libérée se diffuse à travers les membranes cellulaires et pénètre dans les cellules tumorales voisines. Compte tenu de l'hétérogénéité biologique des CGO, ce rapport médicament-anticorps élevé et la perméabilité membranaire de sa charge cytotoxique ont permis d'obtenir des succès significatifs²⁵. L'étude DESTINY-Gastric01 a évalué le T-DXd en tant que traitement de troisième ligne ou plus. Cet essai ouvert de phase II, qui nécessitait une nouvelle biopsie pour confirmer la positivité de HER2, a démontré une efficacité supérieure de T-DXd par rapport au paclitaxel ou à l'irinotécan selon le choix du médecin, avec une amélioration du TRO (51 % contre 14 %), de la SSP médiane (5,6 mois c. 3,5 mois) et de la SG (12,5 mois c. 8,4 mois)²⁵. DESTINY-Gastric02 est un essai de phase II à un seul bras portant sur le T-DXd après une progression sous trastuzumab qui a également démontré un succès significatif avec un TRO de 42 % et des médianes de SSP et de SG de 5,6 et 12,1 mois, respectivement²⁶. Ces résultats ont mené à une approbation par la FDA et à l'inclusion du T-DXd dans les lignes directrices de pratique clinique en oncologie du NCCN (NCCN *Guidelines*) (**Tableau 1**). Le T-DXd, comparativement au ramucirumab et paclitaxel, est actuellement évalué dans l'étude de phase III DESTINY-Gastric04 en tant que traitement de deuxième ligne. Il est aussi évalué en première

ligne, à la fois en monothérapie et en combinaison avec la chimiothérapie et un agent anti-PD-(L)1, dans l'étude de phase I/II DESTINY-Gastric03, qui est en cours (NCT04704934 et NCT04379596). L'étude ASPEN-06 recrute présentement des patients atteints de CGO métastatique HER2 positif qui ont progressé après un traitement antérieur ciblé contre le HER2 et qui sont aptes à recevoir un traitement de deuxième ou de troisième ligne. Il s'agit d'une étude randomisée de phase II/III portant sur l'évorpaccept (ALX148), un anti-CD47, en association avec le trastuzumab, le ramucirumab et le paclitaxel (NCT05002127).

Une multitude de nouveaux anticorps bispécifiques sont actuellement à l'étude dans des phases II et III. Le zanidatamab, qui se lie simultanément aux domaines II et IV de la protéine HER2, s'est révélé plus actif que l'association pertuzumab et trastuzumab²⁷. L'essai de phase II en cours, dans lequel ce traitement est associé à une chimiothérapie en première intention, a fait état d'un taux de contrôle de la maladie (TCM) élevé de 92 % (IC à 95 % : 79 à 98 %). La durée médiane de la réponse (DR) était de 20,4 mois (IC à 95 % : 6,8 mois à non évaluable [NE]), avec 57 % (17/30) des patients toujours en réponse à la date limite de prise en compte des données. La SSP médiane pour l'ensemble des patients était de 12,5 mois (IC à 95 % : 7,1 à NE), et une SG médiane non encore atteinte. Le taux de survie à 18 mois a été estimé à 87,3 %^{28,29}. Ces résultats soutiennent l'utilisation du zanidatamab en association avec la chimiothérapie comme un potentiel nouveau standard de traitement de première ligne, qui fait l'objet d'une étude de phase III avec la chimiothérapie et l'anticorps anti-PD-1 tislélizumab (NCT05152147)³⁰.

Thérapie dirigée contre le HER2; orientations futures innovantes :

En raison du succès récent du T-DXd, plusieurs conjugués anticorps-médicaments ont été développés dans le but d'améliorer les effets du T-DXd, souvent grâce à une meilleure ingénierie des anticorps. Parmi ceux-ci figurent les conjugués anticorps-médicaments (CAM) bispécifiques tels le zanidatamab zovodotine et le disitamab védotine. Le disitamab védotine utilise l'anti-HER2 hertuzumab, qui induit une ADCC plus puissante que le trastuzumab³¹.

Le cinrebafusp alfa est une protéine de fusion bispécifique anticorps-anticaline, premier de sa catégorie, qui cible le HER2 et le récepteur

immunitaire costimulant 4-1BB sur les cellules T. Il a montré des réponses profondes et durables dans une précédente étude de phase I, et fait actuellement l'objet d'un essai de phase II avec bras comparateur chez des patients atteints de cancer gastrique ou d'adénocarcinome de la JGO HER2 positif et HER2 faible (NCT05190445)³².

Des vaccins anti-HER2 sont en cours de développement dans des études de phase précoce, comme l'IMU-131 (HER-Vaxx). Un avantage potentiel important de la vaccination est que l'immunisation active pourrait être en mesure de surmonter les mécanismes de résistance³³. HER-Vaxx est actuellement évalué en association avec la chimiothérapie et l'inhibition des points de contrôle immunitaire (NCT05311176).

Des études *in vitro* sur des cellules T génétiquement modifiées exprimant un récepteur d'antigène chimérique (CAR) spécifique de HER2 démontrent la capacité de reconnaître et de tuer les cellules cancéreuses HER2 positives³⁴. Ces études *in vitro* ont mené à l'évaluation de cellules CAR-T ciblant le HER2 dans des essais de phase précoce (identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04650451). La TEP au ⁸⁹Zr-trastuzumab, un radiotraceur ciblant le HER2, est un autre développement prometteur pour distinguer les tumeurs HER2 positives des tumeurs HER2 négatives et pourrait à l'avenir permettre l'administration d'une thérapie cytotoxique³⁵.

Résumé :

Après une pléthore d'études négatives et peu de progrès dans ce domaine, de nombreux essais réussis récents modifient le paysage thérapeutique du CGO HER2 positif métastatique. Pour les 20 % des patients atteints de cancers gastriques qui sont HER2 positifs, il y a des raisons d'être optimiste. Avec une meilleure compréhension de l'émergence de la résistance du HER2, l'utilisation de biopsies répétées afin d'évaluer le statut HER2 après la progression sont d'une importance fondamentale pour déterminer les thérapies ultérieures et leurs séquences. Grâce à l'intégration de nouveaux agents dans l'environnement périopératoire et aux nombreux nouveaux mécanismes pour cibler le HER2 qui sont en cours d'évaluation dans le contexte métastatique, les cliniciens disposeront de plusieurs options thérapeutiques pour les cancers gastro-œsophagiens, que l'on croyait autrefois « impossible à cibler ». Pour ajouter à l'enthousiasme dans cette aire thérapeutique, la maladie à faible

taux d'expression de HER2, précédemment considérée comme « HER2 négative », fait l'objet d'une étude pour être traitée avec un CAM ciblant le HER2. Cela pourrait ajouter un nouveau sous-groupe de patients atteints de CGO susceptibles de répondre à un traitement ciblé anti-HER2.

Autrice correspondante :

Elena Elimova, M.D.

Courriel : elena.elimova@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

Elena Elimova :

Consultante pour : BMS, Zymeworks, Adaptimmune, BeiGene, Jazz, Astellas, VirectaTx, Signatera, AbbVie, Daiichi-Sankyo.

Subventions/Soutien à la recherche : BMS, Zymeworks, Adaptimmune, AstraZeneca, Jazz, Amgen.

Autres divulgations de liens financiers : Emploi – Merck (membre de la famille).

Ronan McLaughlin : Aucune.

Références :

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Liu CQ, Ma YL, Qin Q, Wang PH, Luo Y, Xu PF, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer.* 2023;14(1):3-11.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
4. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11).
5. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015;18(3):476-84.
6. Wang F, Ba Y. Treatment strategies for patients with HER2-positive gastric cancer. *Cancer Biol Med.* 2024;20(12).
7. Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 1:S3-8.
8. Bakhoum SF, Ngo B, Laughney AM, Cavallo JA, Murphy CJ, Ly P, et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response. *Nature.* 2018;553(7689):467-72.
9. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
10. Park YS, Hwang HS, Park HJ, Ryu MH, Chang HM, Yook JH, et al. Comprehensive analysis of HER2 expression and gene amplification in gastric cancers using immunohistochemistry and in situ hybridization: which scoring system should we use? *Hum Pathol.* 2012;43(3):413-22.
11. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30.
12. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. *Gastric Cancer.* 2023;26(1):123-31.
13. Lee CK, Rha SY, Kim HS, Jung M, Kang B, Che J, et al. A single arm phase Ib/II trial of first-line pembrolizumab, trastuzumab and chemotherapy for advanced HER2-positive gastric cancer. *Nat Commun.* 2022;13(1):6002.
14. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, Millang B, Chavan SS, Alterman C, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):821-31.
15. Yamashita K, Iwatsuki M, Yasuda-Yoshihara N, Morinaga T, Nakao Y, Harada K, et al. Trastuzumab upregulates programmed death ligand-1 expression through interaction with NK cells in gastric cancer. *Br J Cancer.* 2021;124(3):595-603.
16. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* 2021;600(7890):727-30.
17. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10418):2197-208.
18. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):443-51.
19. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039-49.
20. Strickler JH, Nakamura Y, Yoshino T, Catenacci DVT, Janjigian YY, Barzi A, et al. MOUNTAINEER-02: Phase

- II/III study of tucatinib, trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in previously treated HER2+ gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma—Trial in Progress. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(3_suppl):TPS252-TPS.
21. Cytryn SL, Janjigian YY. HER2 Targeting in Esophagogastric Cancer: Redefining the Landscape and Breaking Barriers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):423-9.
22. Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, Scartozzi M, Ghoghini A, De Vita F, et al. HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: Implication for further clinical research. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2859-64.
23. Seo S, Ryu MH, Park YS, Ahn JY, Park Y, Park SR, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer*. 2019;22(3):527-35.
24. Klein-Scory S, Ladigan-Badura S, Mika T, Verdoodt B, Tannapfel A, Pohl M, et al. Liquid biopsy based HER2 amplification status in gastric cancer patients indicates clinical response. *Heliyon*. 2023;9(11):e21339.
25. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-30.
26. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):744-56.
27. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol*. 2023;24(7):772-82.
28. Ku G, Elimova E, Denlinger CS, Mehta R, Lee KW, Iqbal S, et al. 1380P Phase (Ph) II study of zanidatamab + chemotherapy (chemo) in first-line (1L) HER2 expressing gastroesophageal adenocarcinoma (GEA). *Annals of Oncology*. 2021;32:S1044-S5.
29. Elimova E, Ajani JA, III HAB, Denlinger CS, Iqbal S, Kang Y-K, et al. Zanidatamab + chemotherapy as first-line treatment for HER2-expressing metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (mGEA). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4_suppl):347-.
30. Tabernero J, Shen L, Elimova E, Ku G, Liu T, Shitara K, et al. HERIZON-GEA-01: Zanidatamab + chemo +/- tislelizumab for 1L treatment of HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2022;18(29):3255-66.
31. Peng Z, Liu T, Wei J, Wang A, He Y, Yang L, et al. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(11):1173-82.
32. Piha-Paul SA, Gupta M, Oh D-Y, Kim YH, Rha SY, Kang Y-K, et al. Abstract CT122: A phase 2, multi-center, open-label study of cinrebafusp alfa (PRS-343) in combination with ramucirumab and paclitaxel in patients with HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma and in combination with tucatinib in patients with HER2 low gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Cancer Research*. 2022;82(12_Supplement):CT122-CT.
33. Maglakelidze M, Ryspayeva DE, Andric Z, Petrovic Z, Bulat I, Nikolic I, et al. HERIZON: A phase 2 study of HER-Vaxx (IMU-131), a HER2-targeting peptide vaccine, plus standard of care chemotherapy in patients with HER2-overexpressing metastatic or advanced gastric/GEJ adenocarcinoma— Overall survival analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4_suppl):289-.
34. Song Y, Tong C, Wang Y, Gao Y, Dai H, Guo Y, et al. Effective and persistent antitumor activity of HER2-directed CAR-T cells against gastric cancer cells in vitro and xenotransplanted tumors in vivo. *Protein Cell*. 2018;9(10):867-78.
35. Lumish MA, Maron SB, Paroder V, Chou JF, Capanu M, Philemond S, et al. Noninvasive Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Esophagogastric Cancer Using (89)Zr-Trastuzumab PET: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2023;64(5):724-30.

À propos des autrices



Nadia Ghazali, M.D.

La D^{re} Nadia Ghazali est une médecin formée en Australie et elle poursuit un stage postdoctoral clinique au *Princess Margaret Cancer Centre*. Son parcours médical a commencé à Newcastle, en Australie, où elle a terminé sa formation médicale. Aujourd'hui installée à Toronto, au Canada, elle se concentre sur le cancer du poumon et ses intérêts de recherche sont la médecine de précision, la biopsie liquide et à l'oncologie globalement.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Canada.



Natasha B. Leighl, M.D., MMSc, FRCPC, FASCO

La D^{re} Natasha Leighl dirige le groupe d'oncologie médicale thoracique au *Princess Margaret Cancer Centre*, est professeure au département de médecine et professeure adjointe à l'*Institute of Health Policy, Management and Evaluation* de l'Université de Toronto. Elle est titulaire de la chaire de la Fondation OSI Pharmaceuticals sur le développement de nouveaux médicaments contre le cancer, par l'intermédiaire de la *Princess Margaret Cancer Foundation*. Elle a publié plus de 350 articles évalués par des pairs et a obtenu (en tant qu'investigatrice principale ou co-investigatrice) plus de 800 millions de dollars de subventions évaluées par des pairs. Elle a encadré de nombreux stagiaires qui ont ensuite occupé des postes de chef de file en oncologie dans le monde entier, et a reçu le prix d'excellence en enseignement de l'*American Society of Clinical Oncology* en 2019.

La D^{re} Leighl s'intéresse principalement au développement de nouveaux traitements pour le cancer du poumon et à l'amélioration des diagnostics du cancer du poumon, incluant la biopsie liquide. Elle participe à des études cliniques sur de nouveaux agents pour le traitement des cancers thoraciques, a dirigé plusieurs études internationales et de groupes coopératifs sur le cancer du poumon et a été membre de l'exécutif du groupe de site sur les maladies pulmonaires du Groupe canadien d'essais cliniques sur le cancer (CCTG). Elle a été coprésidente du Comité d'analyse économique du CCTG, coprésidente de la conférence mondiale sur le cancer du poumon (World Lung) de 2018 et siège à de nombreux comités, dont le groupe consultatif sur les lignes directrices thoraciques de l'ASCO. Elle est corédactrice de section de la revue *The Oncologist* et de *Current Oncology*, membre du comité de rédaction du *Journal of Thoracic Oncology* et du *British Journal of Cancer*, membre du Comité qualité et de valeur de l'IASLC, membre du Comité consultatif scientifique de la *Lung Cancer Foundation of America* et a récemment été élue au conseil d'administration de l'*Americas Health Foundation*. Auparavant, elle a été rédactrice Web du *Journal of Thoracic Oncology*, membre du Comité de rédaction du *Journal of Clinical Oncology*, du comité des examens en oncologie médicale du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et ancienne présidente de Cancer pulmonaire Canada.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Canada.

Utilisations actuelles et écueils de la biopsie liquide dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Nadia Ghazali, M.D.

Natasha B. Leighl, M.D., MMSc, FRCPC, FASCO

Introduction

La biopsie liquide est devenue un outil important pour le diagnostic et la prise en charge du cancer du poumon et d'autres cancers. Divers analytes et méthodes d'analyse ont été étudiés, y compris des analyses génomiques par séquençage de nouvelle génération (SNG) et des approches sans SNG, y compris celles qui examinent la méthylation ou la taille des fragments d'ADN. La biopsie liquide, en particulier à partir du plasma ou du sang, présente plusieurs avantages par rapport à la biopsie tissulaire percutanée ou endoscopique. Elle est moins invasive, peut être utilisée de façon répétée (en série) pour le suivi et reflète mieux l'hétérogénéité tumorale dans les sites métastatiques que dans une seule zone de la tumeur biopsiée. Nous présentons ici les utilisations actuelles de la biopsie liquide basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans la pratique clinique de routine et les écueils potentiels.

La biopsie liquide pour le génotypage initial de la tumeur dans le CPNPC avancé

L'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la European Society for Medical Oncology (ESMO) et l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommandent d'utiliser des tests d'ADNtc du plasma validés et sensibles dans la pratique clinique de routine pour garantir un génotypage complet et opportun pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé et d'autres types de tumeurs¹⁻⁴. Le génotypage complet de la

tumeur, en plus du sous-type pathologique et de l'analyse de l'expression du PD-L1 (*Programmed Death-Ligand-1*), est essentiel pour une sélection optimale du traitement dans le CPNPC avancé et d'autres cancers avancés. En fonction des résultats du génotypage et de l'immunohistochimie du PD-L1, les options thérapeutiques vont de la thérapie ciblée pour les patients qui présentent des altérations moléculaires pouvant être ciblées à l'immunothérapie ou à l'immunochimiothérapie pour ceux qui ne présentent pas d'altérations ou dont les résultats du génotypage sont incomplets.

Il a été démontré que le SNG d'échantillons d'ADNtc du plasma de biopsie liquide n'est pas inférieur au SNG tissulaire, bien que le SNG tissulaire soit considéré comme la méthode de référence (« gold standard »). La biopsie liquide peut, de plus, améliorer considérablement le taux de génotypage complet, ce qui signifie qu'un pourcentage plus élevé d'altérations génomiques peut être identifié et caractérisé à l'aide de ce type de biopsie. Le SNG du plasma se fait également dans un délai rapide, ce qui permet d'obtenir des résultats plus promptement⁵⁻⁷. Les résultats du SNG du plasma et du tissu sont très concordants et les choix de traitements qui en découlent donnent des résultats similaires; que les altérations soient détectées dans le plasma ou dans les tissus⁶⁻⁹. Les deux types d'évaluations présentent par ailleurs un risque minime de résultats faussement positifs grâce à des tests validés. Par conséquent, si une altération moléculaire d'intérêt est détectée dans le plasma avant que les résultats tissulaires ne soient disponibles, les cliniciens doivent utiliser les résultats sur le plasma pour débiter le traitement¹⁰. Les biopsies liquides ont une sensibilité plus faible que les biopsies tissulaires, en particulier pour la détection des

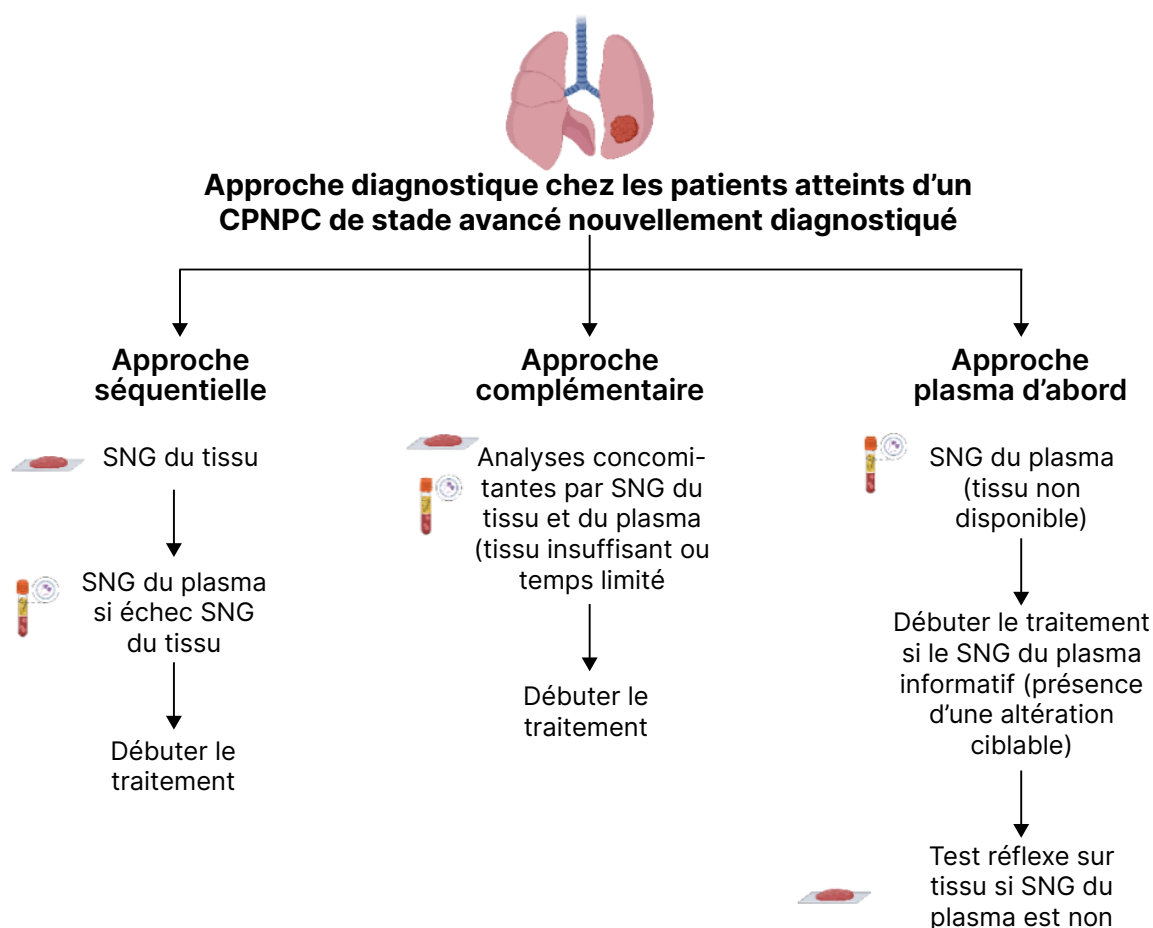


Figure 1 : Les approches possibles de la biopsie liquide chez les patients atteints d'un CPNPC de stade avancé nouvellement diagnostiqué. Créé avec BioRender.com.

Abbréviations : SNG : séquençage de nouvelle génération; CPNPC : cancer un poumon non à petites cellules

translocations et du nombre de copies des variants (p. ex., l'amplification). Les cliniciens doivent consulter les résultats de SNG des tissus pour déterminer l'approche thérapeutique, si aucune altération moléculaire d'intérêt n'est identifiée dans le plasma.

Les lignes directrices de l'IASLC, du NCCN et de l'ESMO recommandent plusieurs approches pour l'intégration de la biopsie liquide dans les soins de routine aux patients atteints de CPNPC avancé (**Figure 1**)¹⁻³. D'abord, une approche séquentielle, qui consiste à demander une biopsie liquide après l'échec du génotypage complet par analyse tissulaire, et qui pourra permettre d'éviter une nouvelle biopsie si le tissu est insuffisant pour le génotypage. Ensuite, l'analyse complémentaire ou concomitante de l'ADNtc du plasma, qui améliore le taux de génotypage complet et accélère le délai d'obtention des

résultats^{5-7,9-12}. Par exemple, l'ajout des analyses plasmatiques aux analyses tissulaires de routine a permis de détecter 15 % plus de patients avec des mutations d'intérêt, comparativement au SNG seulement⁷. Le NCCN et l'ESMO recommandent une approche concomitante d'emblée, soit des analyses simultanées du plasma et des tissus, tout particulièrement pour les patients atteints de CPNPC avancé n'ayant jamais été traité^{2,3}. Finalement, l'approche « plasma d'abord », qui est utilisée lorsque les tissus disponibles pour le SNG sont insuffisants ou inexistant. Il a été démontré dans de nombreuses études qu'une biopsie liquide exécutée avant le diagnostic chez les patients soupçonnés d'être atteints d'un cancer du poumon avancé permettrait d'accélérer de manière significative le délai avant le traitement d'environ 35 à 45 %⁹⁻¹².

La biopsie liquide pour détecter la résistance moléculaire

La biopsie liquide, plus spécifiquement le SNG sur ADNtc du plasma, peut être utilisée pour détecter les mécanismes de résistance (MR) génomique après la progression d'un cancer du poumon traité par thérapie ciblée. L'évolution des tumeurs peut entraîner l'apparition de nouvelles altérations génétiques et de populations sous-clonales. La biopsie liquide fournit une représentation plus complète de l'hétérogénéité tumorale que la biopsie tissulaire sur un seul site tumoral. Elle peut aussi permettre d'éviter de répéter la biopsie tumorale si le résultat plasmatique est révélateur¹³. Les lignes directrices internationales recommandent le dépistage initial de la mutation T790M du gène *EGFR* (récepteur du facteur de croissance épidermique) par biopsie liquide après un traitement avec un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'*EGFR* de 1^{re} ou de 2^e génération (p. ex., le géfitinib, l'afatinib) afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un ITK de 3^e génération (p. ex., l'osimertinib)¹⁻⁴. Les études ont montré que jusqu'à 60 % des patients peuvent être épargnés d'une nouvelle biopsie tissulaire de la tumeur en utilisant une approche fondée sur le plasma en premier lieu¹⁴.

Avec le récent changement de pratique vers une utilisation des ITK de troisième génération en 1^{re} ligne de thérapie, la résistance moléculaire au traitement est devenue plus complexe¹⁵. En effet, des voies de contournement moléculaire à la fois sur cible et hors cible (p. ex., les mutations C797S ou G724), l'amplification de *MET* ou des fusions émergentes peuvent contribuer à la résistance. De même, dans les cancers du poumon liés aux réarrangements de *ALK* et *ROS1*, des mutations de résistance spécifiques, telles que *ALK* G1202R ou *ROS1* G2302R, peuvent être détectées dans le plasma et orienter l'utilisation d'inhibiteurs plus spécifiques à ces mutations de résistance (p. ex., l'lorlatinib, le répotrectinib). Les inconvénients de cette approche sont notamment la sensibilité plus faible des tests sur plasma par rapport aux tests tissulaires (p. ex., l'amplification de *MET*) et la nécessité de disposer de tissus pour diagnostiquer une transformation histologique. Chez de nombreux patients, une nouvelle biopsie de la tumeur et un SNG tissulaire réussi après une progression sous osimertinib ne seront pas possibles; soutenant l'approche complémentaire¹⁶.

La biopsie liquide pour résoudre un diagnostic incertain

L'interprétation de l'imagerie diagnostique dans le cadre d'une potentielle récurrence ou d'une progression peut s'avérer difficile. À titre d'exemple, des changements d'un nodule en verre dépoli, un épaississement parenchymateux et des lésions atélectatiques croissantes peuvent être liés à la progression du cancer ou à des complications du traitement, telles que la pneumonite et les modifications postchirurgicales ou postradiques. Bien que l'obtention d'une confirmation pathologique par biopsie ou par d'autres méthodes invasives soit la norme, la biopsie liquide peut aider à résoudre l'incertitude diagnostique. Par exemple, pour les patients dont les tumeurs sont dépendantes d'un oncogène, une biopsie liquide sur l'ADNtc peut détecter le retour de la mutation initiale ou l'apparition d'une mutation de résistance. L'étude TRACERx menée chez des patients atteints d'un cancer du poumon de stade précoce a démontré qu'un test sur l'ADNtc permettait de prédire une rechute dans 79 % des cas équivoques présentant un élargissement des ganglions lymphatiques à l'imagerie¹⁷. Une validation plus poussée de cette approche facilitera son utilisation clinique de routine.

Utilisations émergentes - la biopsie liquide pour le suivi du traitement et la détection de la maladie résiduelle minimale (MRM)

Surveillance de la réponse au traitement dans la maladie avancée

La biopsie liquide à partir du plasma est une méthode idéale pour surveiller la maladie pendant le traitement. La présence d'ADNtc dans le plasma est un marqueur pronostique fort à tous les stades de la maladie, des niveaux plus élevés correspondant à une charge tumorale plus importante, à un potentiel métastatique plus élevé et à un pronostic plus défavorable¹⁸. L'élimination ou la réduction des niveaux d'ADNtc a également une valeur pronostique, car elle est associée à la réponse thérapeutique et à de meilleurs résultats chez les patients atteints d'un cancer du poumon de stade précoce et avancé traité avec tous les types de thérapies disponibles¹⁹⁻²¹.

L'essai APPLE a exploré l'utilité d'une surveillance en série de la mutation T790M sur

l'ADNtc du plasma de patients atteints d'un CPNPC avec *EGFR* muté de stade avancé. La progression moléculaire a été identifiée chez 17 % des patients du groupe avec la surveillance du plasma, avant la progression radiologique, et cette détection précoce de la mutation T790M a permis de passer du géfitinib à l'osimertinib rapidement²². Toutefois, les médianes de survie sans progression et de survie globale n'étaient pas significativement différentes entre les deux bras et l'impact d'un changement précoce sur la qualité de vie ou les symptômes des patients n'a pas été rapporté.

Le seuil idéal de changement dans les taux d'ADNtc pour instaurer une modification de traitement demeure encore à l'étude²³. Des essais, en cours, utilisent des schémas d'intensification du traitement en fonction de la réponse de l'ADNtc après le traitement initial. Yu *et al.* dirigent une étude dans laquelle les patients qui avaient encore de l'ADNtc détectable après un premier traitement par osimertinib sont randomisés pour continuer l'osimertinib seul ou ajouter une chimiothérapie (NCT04410796). Anagnostou *et al.* étudient les patients recevant un premier traitement par pembrolizumab et randomisent ceux qui n'ont pas de réponse moléculaire entre la continuation de l'immunothérapie seule ou l'ajout d'une chimiothérapie (NCT04093167).

Utilisation de la maladie résiduelle minimale (MRM) dans le CPNPC de stade précoce

La détection d'ADNtc dans le plasma, avant ou après une thérapie à visée curative, est un marqueur pronostique important dans le CPNPC au stade précoce. Chaudhuri *et al.* ont démontré que la détection de la MRM par ADNtc précède la détection radiographique de 5,2 mois en moyenne chez 72 % des patients, ce qui a été confirmé par d'autres études¹⁹.

L'utilité clinique de l'utilisation de la MRM pour guider les décisions thérapeutiques reste cependant incertaine. Dans le contexte du traitement adjuvant, la détection de l'ADNtc après l'intervention chirurgicale à l'aide de tests sensibles basés sur la tumeur, a une valeur pronostique, mais ne permet pas d'identifier une population qui ne nécessite pas d'un traitement adjuvant²⁴. Il a été démontré que la disparition de l'ADNtc après une immunochimiothérapie préopératoire est fortement associée à une réponse pathologique complète (RCp) dans plusieurs études, bien qu'elle ne soit pas suffisamment spécifique en tant que variable prédictive unique^{25, 26}. Il n'a pas encore été prouvé que l'arrêt du traitement adjuvant chez les patients

dont l'ADNtc n'est plus détectable était sans danger. Des études en cours examinent l'utilité d'une intensification (escalade) du traitement adjuvant chez les patients ayant subi une résection d'un CPNPC de stade I (NCT04966663) et d'une désescalade du traitement chez ceux ayant un CPNPC de stade II.

Les limites de la biopsie liquide

Bien que la biopsie liquide soit utilisée à de nombreuses fins dans le cancer du poumon, certaines limites doivent encore être surmontées. La sensibilité plus faible du SNG de l'ADNtc par rapport à celui du tissu tumoral est le principal obstacle à l'utilisation clinique actuelle de la biopsie liquide dans le cancer du poumon⁵. Dans les cas où les résultats du SNG de l'ADNtc sont négatifs, il est recommandé de procéder à un SNG tissulaire supplémentaire. Les tests sur le plasma sont également moins sensibles pour l'évaluation de certaines altérations génomiques, telles que les fusions et le gain du nombre de copies (p. ex., l'amplification de *MET*). Il est recommandé d'utiliser des tests basés sur l'ARN et de passer à des tests tissulaires en cas de résultats négatifs.

Des résultats faussement négatifs de la biopsie liquide sont le plus souvent associés à une faible excrétion d'ADN tumoral, à un niveau inférieur à la limite technique de détection d'un test¹. Ceci est important pour les patients dont la charge tumorale est faible (en particulier ceux dont la tumeur solide est < 1 cm³) et ceux dont la tumorale est insuffisamment sécrétrice (p. ex., métastase isolée du système nerveux central [SNC])²⁷. Des précautions supplémentaires doivent être prises lors de la collecte et de la préparation des échantillons afin de s'assurer que l'ADN ou l'ARN n'est pas dégradé de manière significative avant l'analyse¹. Des résultats faux positifs peuvent se produire dans le contexte de l'hétérogénéité génomique de la tumeur. Des mutations somatiques résultant de la prolifération de populations de cellules sanguines clonales peuvent conduire à des résultats faussement positifs, connus sous le nom d'hématopoïèse clonale de signification indéterminé (de l'anglais CHIP). Ces variants peuvent être identifiés à tort comme des mutations associées au cancer et doivent être corrigés en utilisant le séquençage des leucocytes ou des méthodes bioinformatiques. Heureusement, les altérations de CHIP ne recoupent pas les mutations d'intérêt (ciblables) actuelles dans le cancer du poumon, bien qu'elles soient pertinentes

Indications d'utilisation de l'ADNtc	ESMO	NCCN	IASLC	ASCO
Des tests d'ADNtc sensibles et validés peuvent être utilisés pour le génotypage du CPNPC avancé et d'autres cancers avancés	✓	✓	✓	✓
Le génotypage initial par test d'ADNtc devrait être envisagé lorsque du tissu n'est pas disponible et/ou que des résultats rapides sont nécessaires	✓	✓	✓	✓
Des tests d'ADNtc validés peuvent être utilisés lors de résistance aux ITK (CPNPC)	✓	✓	✓	✓
Mises en garde – les tests d'ADNtc sont limités par des résultats faux positifs, une sensibilité plus faible aux fusions, au nombre de copies du variant → en présence de résultats négatifs, faire le test réflexe le tissu	✓	✓	✓	✓
L'utilisation des tests d'ADNtc/CTC pour détecter la maladie résiduelle minimale ou faire le suivi du traitement : non encore recommandé	X	X	X	X

Tableau 1. Lignes directrices actuelles pour la biopsie liquide dans le cancer du poumon¹⁻⁴; avec l'aimable autorisation de Nadia Ghazali, BMed. et Natasha B. Leighl M.D., FRCPC, FASCO

Abréviations : ADN : tumoral circulant; ASCO : American Society of Clinical Oncology; CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; CTC : cellule tumorale circulante; ESMO : European Society for Medical Oncology; IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; NCCN : National Comprehensive Cancer Network

pour le suivi de la réponse au traitement et la détection de la MRM.

Lorsque la biopsie liquide sera utilisée à un stade précoce de la maladie, des tests plus sensibles seront nécessaires, bien que l'amélioration de la sensibilité puisse s'accompagner d'un risque plus élevé de faux positifs. Ce risque peut être surmonté par l'utilisation de tests basés sur les tumeurs²⁸. Le développement de tests basés sur les tumeurs nécessite du tissu, du temps et un coût plus élevé, ce qui peut limiter son utilisation clinique de routine. De nouveaux tests informatifs sur la tumeur et non informatifs (« off-the-shelf/sur l'étagère ») sont en cours de développement, y compris des tests non informatifs pour le dépistage du cancer du poumon²⁹.

Le coût reste un obstacle important au remboursement et à la mise en œuvre généralisée dans de nombreux pays. Les tests portant sur un seul gène et réalisés par réaction en chaîne de

la polymérase numérique à gouttelettes (ddPCR, *droplet digital PCR*) sont moins coûteux et plus rapides à réaliser que les tests avec des panels plus larges. Ils peuvent être très sensibles, mais leur application est limitée³⁰. L'augmentation du coût des tests avec l'utilisation du SNG peut être compensée par les coûts de traitements ultérieurs⁷. De plus, l'expertise requise pour ces technologies peut restreindre davantage l'adoption clinique de routine, avec la nécessité de normaliser les méthodes préanalytiques, analytiques et post-analytiques pour garantir la cohérence.

Résumé

La biopsie liquide est un outil important pour les cliniciens qui traitent les patients atteints de cancer du poumon afin de garantir l'accès à la médecine de précision et d'obtenir des résultats thérapeutiques optimaux. La biopsie liquide

utilisant le dépistage de l'ADNtc du plasma est désormais recommandée par les lignes directrices internationales pour une utilisation de routine dans les CPNPC avancés n'ayant jamais reçu de traitement et comme méthode de triage dans les tumeurs résistantes aux thérapies ciblées (**Tableau 1**). Il a été démontré à plusieurs reprises que la biopsie liquide améliore le taux de génotypage complet, conduit à des résultats génomiques plus rapides et accélère le début du traitement. Ces facteurs, à leur tour, conduisent à de meilleurs résultats pour les patients, à moins de biopsies répétées et à moins d'occasions manquées pour la médecine de précision. À ce jour, les lignes directrices ne recommandent pas l'utilisation de l'ADNtc pour le suivi du traitement, y compris pour détecter la MRM dans les stades précoces de la maladie ni pour adapter le traitement. Des recherches actives sont en cours pour démontrer et guider l'utilité clinique dans ces domaines.

Malgré les avantages de la biopsie liquide, il existe des limites, notamment sa sensibilité plus faible, qui entraîne de faux résultats négatifs et une augmentation des coûts d'analyse par rapport au SNG des tissus. Alors que le domaine de la biopsie liquide dans le cancer du poumon et d'autres cancers continue d'évoluer, les recherches en cours conduiront à des indications élargies pour l'utilisation de la biopsie liquide dans la pratique clinique de routine.

Autrice correspondante :

Natasha Leighl, M.D., MMSc, FRCPC, FASCO

Courriel : Natasha.Leighl@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

N.L. : Soutien à la rédaction du manuscrit en partie par le Princess Margaret Cancer Foundation (OSI Pharmaceutical Foundation).

N.G. : Aucune.

Références :

1. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(10):1647-62.

2. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer V.1.2024. 2024.

3. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G,

De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2022;33(8):750-68.

4. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1231-58.

5. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical Utility of Comprehensive Cell-free DNA Analysis to Identify Genomic Biomarkers in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(15):4691-700.

6. Aggarwal C, Thompson JC, Black TA, Katz SI, Fan R, Yee SS, et al. Clinical Implications of Plasma-Based Genotyping With the Delivery of Personalized Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):173-80.

7. Ezeife DA, Spackman E, Juergens RA, Laskin JJ, Agulnik JS, Hao D, et al. The economic value of liquid biopsy for genomic profiling in advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2022;14:175883592211126-17588359221112696.

8. Page RD, Drusbosky LM, Dada H, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, et al. Clinical Outcomes for Plasma-Based Comprehensive Genomic Profiling Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical lung cancer*. 2022;23(1):72-81.

9. Thompson JC, Aggarwal C, Wong J, Nimgaonkar V, Hwang W-T, Andronov M, et al. Plasma Genotyping at the Time of Diagnostic Tissue Biopsy Decreases Time-to-Treatment in Patients With Advanced NSCLC—Results From a Prospective Pilot Study. *JTO clinical and research reports*. 2022;3(4):100301-.

10. García-Pardo M, Czarnecka K, Law JH, Salvarrey A, Fernandes R, Fan J, et al. Plasma-first: accelerating lung cancer diagnosis and molecular profiling through liquid biopsy. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221126151.

11. García-Pardo M, Czarnecka-Kujawa K, Law JH, Salvarrey AM, Fernandes R, Fan ZJ, et al. Association of Circulating Tumor DNA Testing Before Tissue Diagnosis With Time to Treatment Among Patients With Suspected Advanced Lung Cancer: The ACCELERATE Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2023;6(7):e2325332-e.

12. Cui W, Milner-Watts C, McVeigh TP, Minchom A, Bholse J, Davidson M, et al. A pilot of Blood-First diagnostic cell free DNA (cfDNA) next generation sequencing (NGS) in patients with suspected advanced lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2022;165:34-42.

13. Russano M, Napolitano A, Ribelli G, Iuliani M, Simonetti S, Citarella F, et al. Liquid biopsy and tumor heterogeneity in metastatic solid tumors: the potentiality of blood samples. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39(1):95.

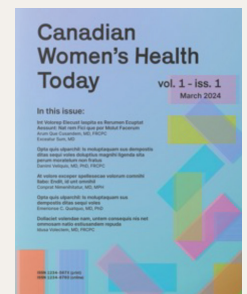
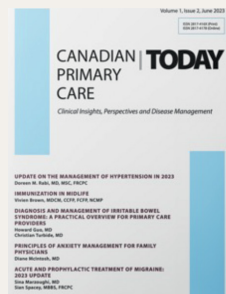
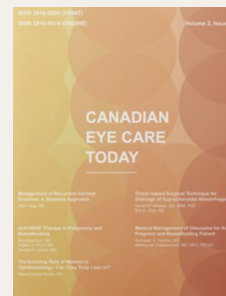
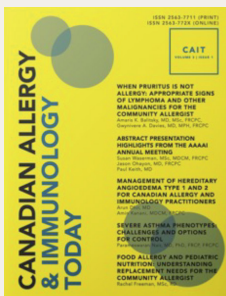
14. Leighl NB, Kamel-Reid S, Cheema PK, Laskin J, Karsan A, Zhang T, et al. Multicenter Validation Study to

- Implement Plasma Epidermal Growth Factor Receptor T790M Testing in Clinical Laboratories. *JCO Precision Oncology*. 2020(4):520-33.
15. Schmid S, Li JJN, Leighl NB. Mechanisms of osimertinib resistance and emerging treatment options. *Lung Cancer*. 2020;147:123-9.
16. Leonetti A, Verzè M, Minari R, Perrone F, Gnetti L, Bordi P, et al. Resistance to osimertinib in advanced EGFR-mutated NSCLC: a prospective study of molecular genotyping on tissue and liquid biopsies. *British journal of cancer*. 2024;130(1):135.
17. Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, Kisistok J, Garnett A, Johnson L, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*. 2023;616(7957):553-62.
18. Jee J, Lebow ES, Yeh R, Das JP, Namakydoust A, Paik PK, et al. Overall survival with circulating tumor DNA-guided therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Nature medicine*. 2022;28(11):2353.
19. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1394-403.
20. Anagnostou V, Ho C, Nicholas G, Juergens RA, Sacher A, Fung AS, et al. ctDNA response after pembrolizumab in non-small cell lung cancer: phase 2 adaptive trial results. *Nature medicine*. 2023;29(10):2559.
21. Gray JE, Ahn M-J, Oxnard GR, Shepherd FA, Imamura F, Cheng Y, et al. Early Clearance of Plasma Epidermal Growth Factor Receptor Mutations as a Predictor of Outcome on Osimertinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer; Exploratory Analysis from AURA3 and FLAURA. *Clinical cancer research*. 2023;29(17):3340-51.
22. Remon J, Besse B, Aix SP, Callejo A, Al-Rabi K, Bernabe R, et al. Osimertinib treatment based on plasma T790M monitoring in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (NSCLC): EORTC Lung Cancer Group 1613 APPLE phase II randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 2023;34(5):468-76.
23. Aggarwal C, Leighl NB. Next-generation ctDNA-driven clinical trials in precision immuno-oncology. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2023;11(1):e006397.
24. Zhou C, Das Thakur M, Srivastava MK, Zou W, Xu H, Ballinger M, et al. 20 IMpower010: Biomarkers of disease-free survival (DFS) in a phase III study of atezolizumab (atezo) vs best supportive care (BSC) after adjuvant chemotherapy in stage IB-IIIa NSCLC. *Annals of Oncology*. 2021;32:S1374.
25. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2022;386(21):1973-85.
26. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gaffey G, Hochmair M, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2023;389(18):1672-84.
27. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, Alden RS, O'Connell A, Feeney N, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA oncology*. 2016;2(8):1014-22.
28. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, Esfahani MS, Moding EJ, Stehr H, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature (London)*. 2020;580(7802):245-51.
29. Mathios D, Johansen JS, Cristiano S, Medina JE, Phallen J, Larsen KR, et al. Detection and characterization of lung cancer using cell-free DNA fragmentomes. *Nature Communications*. 2021;12(1):5060.
30. Rolfo C, Cardona AF, Cristofanilli M, Paz-Ares L, Diaz Mochon JJ, Duran I, et al. Challenges and opportunities of cfDNA analysis implementation in clinical practice: Perspective of the International Society of Liquid Biopsy (ISLB). *Critical reviews in oncology/hematology*. 2020;151:102978-.



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



À propos des auteurs



Meredith Li, M.D.

La D^{re} Meredith Li est boursière (fellow) de recherche clinique en oncologie du sein au *Princess Margaret Cancer Centre*, où elle est revenue après avoir effectué sa résidence en oncologie médicale et en médecine interne à la fin de ses études de médecine à l'Université de Toronto. Elle participe activement à divers essais cliniques en tant que sous-investigatrice. Ses intérêts de recherche vont de l'évaluation du cancer du sein par imagerie et ADNtc jusqu'aux traitements. Elle aime également enseigner et travaille à l'obtention de la certification de *Master Teacher* du département de médecine de l'Université de Toronto.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Toronto, Canada



David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Le Dr Cescon est oncologue médical spécialisé en cancer du sein et clinicien-chercheur au *Princess Margaret Cancer Centre*. Son programme de recherche intègre des études de laboratoire, translationnelles et cliniques, et se concentre sur l'identification des vulnérabilités thérapeutiques, les mécanismes de réponse et de résistance aux médicaments dans le cancer du sein, et l'intégration des biomarqueurs de biopsie liquide. Le Dr Cescon préside le Comité d'investigation des nouveaux médicaments (IND) du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) et copréside le Comité des sciences corrélatives du NCI-NCTN. Il participe activement à la conception et à la mise en œuvre de nombreux essais cliniques sur le cancer du sein, depuis les premières phases jusqu'à aux essais de phase 3.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, Princess Margaret Cancer Center, University Health Network, Toronto, Canada

D'une maladie difficile à une maladie traitable : jalons et perspectives de la prise en charge du cancer du sein HER2+

Meredith Li, M.D.

David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Introduction

Le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, *human epidermal growth factor receptor-2*) est un membre de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), laquelle amorce diverses voies de signalisation contrôlant la prolifération cellulaire et l'oncogenèse^{1,2}. Historiquement, environ 15 % des cancers du sein sont caractérisés par une surexpression ou une amplification de HER2, connue sous le nom de cancers du sein « HER2+ ». Ce sous-type a été associé à un pronostic défavorable, avec un risque élevé de récurrence et de moins bons résultats en termes de survie. Cependant, avec la découverte et le développement ultérieur de thérapies ciblant le HER2, l'évolution clinique des cancers du sein HER2+ a fondamentalement changé. Il demeure essentiel d'optimiser les stratégies thérapeutiques en utilisant les thérapies existantes et émergentes qui ciblent le HER2 pour tirer parti de ces avancées et permettre le développement clinique et la mise en œuvre des traitements.

En 1998, l'*American Food and Drug Administration* (FDA) et Santé Canada ont approuvé le trastuzumab, la première thérapie ciblant le HER2. Le trastuzumab, un anticorps monoclonal qui se lie au récepteur HER2, a démontré une activité clinique et une amélioration des résultats chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ lorsqu'il est associé à une chimiothérapie. Peu après, le premier essai du trastuzumab en adjuvant (HERA) a démontré une amélioration des résultats lorsqu'il est associé à une chimiothérapie dans le cas d'un cancer du sein HER2+ de stade précoce³. Plus de 25 ans après sa première autorisation de mise en

marché, le trastuzumab conserve un rôle central dans le traitement du cancer du sein HER2+, tant au stade précoce qu'au stade avancé. Il a de plus servi de base à de nouvelles associations thérapeutiques (p. ex. avec de petites molécules inhibitrices de HER2) et à de nouvelles classes d'agents thérapeutiques (conjugués anticorps-médicament [CAM]). Ces successeurs du trastuzumab redéfinissent actuellement le paysage thérapeutique du cancer du sein HER2+, de stades précoce ou avancé.

Cancer du sein HER2+ métastatique

La bithérapie à base de trastuzumab et de pertuzumab en association avec une taxane constitue le traitement de première ligne actuel du cancer du sein HER2+ métastatique. Cette norme a été établie sur la base de l'essai CLEOPATRA. Cet essai, qui a servi à l'approbation du pertuzumab en 2012, a démontré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) avec l'ajout du pertuzumab au trastuzumab et au docétaxel, avec des augmentations modestes de la toxicité liée au traitement^{4,5}. Peu de temps après, le CAM trastuzumab-émansine (T-DM1) a supplanté le lapatinib (un inhibiteur de la tyrosine kinase [ITK] et de HER2) et la capecitabine en deuxième intention, position qu'il a conservée pendant près d'une décennie.

Un nouveau CAM, le trastuzumab-déruxtécane (T-DXd), a été approuvé par la FDA en 2019 suite à l'essai DESTINY-Breast02 qui a montré une amélioration marquée de la SSP et de la SG chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique ayant déjà reçu le T-DM1 et qui y étaient résistantes, et ce, comparativement

à d'autres traitements de chimiothérapie, au choix du médecin. Les résultats rapportés : une SSP de 17,8 mois pour les patientes traitées par T-DXd contre 6,9 mois pour les patientes ayant reçu les traitements choisis par le médecin, avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,36; et une SG de 39,2 mois pour les patientes traitées par T-DXd contre 26,5 mois pour les patientes ayant reçu les traitements choisis par le médecin, RRI : 0,66⁶. L'efficacité du T-DXd, qui contient un inhibiteur de la topoisomérase I, est particulièrement remarquable, d'autant plus que cette classe d'agents cytotoxiques n'avait auparavant aucun rôle établi dans le traitement du cancer du sein. Le T-DXd a été associé à des cas de pneumonite survenant à un taux d'environ 10 % et deux décès (grade 5) ont été signalés. Par conséquent, bien que le T-DXd soit certainement un agent thérapeutique puissant, son utilisation doit être surveillée de près.

Le T-DXd a ensuite été comparé au traitement standard de deuxième ligne, le T-DM1, chez des patientes qui avaient progressé après un traitement à base de trastuzumab et de taxane dans l'étude DESTINY-Breast03. Cela a conduit à l'approbation subséquente du T-DXd en tant que traitement de deuxième ligne. Les résultats actualisés ont montré une SSP de 28,8 mois avec T-DXd et de 6,8 mois avec T-DM1 (RRI : 0,33), ce qui représente la plus longue SSP rapportée dans le cadre d'un traitement de deuxième ligne⁷.

L'essai DESTINY-Breast03 a exclu les patientes présentant des métastases cérébrales actives, mais a inclus 15 % de patientes présentant des métastases cérébrales cliniquement inactives ou des métastases cérébrales stables qui avaient déjà été traitées et n'étaient plus symptomatiques. Dans ce sous-groupe, un avantage substantiel en termes de SSP en faveur de T-DXd a été observé (15 mois pour les patientes traitées par T-DXd contre 5,7 mois pour celles recevant d'autres traitements, RRI : 0,38), suggérant que le T-DXd a une activité intracrânienne chez les patients présentant des métastases cérébrales stables⁷. Ces résultats, étayés par des données provenant d'essais plus petits, ont souligné l'activité significative de cet agent sur le système nerveux central (SNC). Un tel résultat est inattendu pour une thérapie à large molécule, étant donné les défis posés par la barrière hémato-encéphalique. Ceci est particulièrement remarquable dans le contexte des métastases du SNC, qui ont toujours représenté un défi avec les thérapies à base d'anticorps anti-HER2. De plus, des

preuves préliminaires suggèrent que T-DXd a une efficacité sur le SNC chez les patients souffrant de métastases cérébrales actives, mais la collecte des données est en cours.

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'autres thérapies dirigées contre le HER2 ont été évaluées, y compris des petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase (p. ex., le nératinib, le tucatinib, le lapatinib) et des anticorps monoclonaux (p. ex., le margétuximab). Parmi ces dernières, le tucatinib utilisé en thérapie d'association, fait désormais partie du schéma thérapeutique standard, en raison de son efficacité globale et de son efficacité notable chez les patients présentant des métastases cérébrales, comme l'a démontré l'essai HER2CLIMB. Les patientes incluses dans cette étude étaient lourdement prétraitées (une médiane de quatre lignes antérieures de traitement) et ont été randomisées pour recevoir soit le tucatinib, soit un placebo en association avec du trastuzumab et de la capécitabine. La SSP à 1 an était de 33 % chez les patients recevant l'association tucatinib contre 12 % chez les patients ne recevant pas cette molécule. Plus spécifiquement, parmi les patients présentant des métastases cérébrales, le taux de SSP à un an était de 25 % dans le groupe traité par le tucatinib, contre 0 % sans tucatinib⁸.

On peut mettre ces résultats en contexte avec les données antérieures d'autres ITK HER2, y compris le nératinib et le lapatinib, qui ont démontré une certaine activité intracrânienne en association avec la capécitabine dans de petits essais de phase II à un seul bras. Les taux de réponse ont été variables, bien que certaines patientes aient obtenu un bénéfice clinique prolongé. La plupart de ces patientes avaient déjà été traitées au trastuzumab (mais pas au T-DM1) et à d'autres agents de chimiothérapie. Bien que les essais prospectifs sur le T-DM1 aient exclu les patientes présentant des métastases cérébrales actives, une certaine activité intracrânienne a également été rapportée dans des séries de cas et des essais ultérieurs. L'activité intracrânienne du nératinib et du lapatinib lorsqu'ils sont utilisés après le T-DM1 et le tucatinib n'est cependant pas connue. De plus, l'activité intracrânienne du tucatinib, du nératinib et du lapatinib n'a jamais été directement comparée.

L'essai de phase III le plus récent pour le cancer du sein HER2+ avancé est l'essai HER2CLIMB-02, qui a évalué le T-DM1 comparativement au T-DM1 en association avec le tucatinib en tant que traitement de deuxième ligne.



Figure 1. Approbations des thérapies anti-HER2; avec l'aimable autorisation de Meridith Li, M.D. et David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Les résultats primaires présentés au *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) de 2023 ont montré une amélioration de la SSP, satisfaisant au critère d'évaluation principal. Toutefois, les données initiales relatives à la SG, bien qu'immatures, démontrent un avantage numérique pour le groupe placebo⁹. Considérant ces résultats et le rôle établi du T-DXd en deuxième ligne, l'application principale du tucatinib restera probablement en association avec le trastuzumab et la capécitabine, après le T-DXd. Dans certaines situations, comme chez les patientes présentant des métastases cérébrales actives, une maladie extracrânienne limitée ou des contre-indications au T-DXd, cette association pourrait constituer une alternative à l'approche générale.

Les avancées dans les traitements systémiques d'une atteinte du SNC sont en train de modifier les stratégies de prise en charge clinique des métastases cérébrales, qui reposaient traditionnellement sur la chirurgie et la radiothérapie (soit stéréotaxique, soit sur l'ensemble du cerveau). L'intégration optimale de ces approches nécessite toutefois l'engendrement de données prospectives afin d'élaborer des lignes directrices fondées sur des données probantes. Entre-temps, le pronostic des patientes atteintes de métastases leptoméningées (MLM) n'a pas changé de manière significative au cours de la dernière décennie, ce qui nécessite une attention accrue. Il existe des données limitées sur les combinaisons de T-DXd et de tucatinib dans les MLM. L'essai CLIMB-LMD (NCT06016387) est une étude lancée par un investigateur canadien pour évaluer l'efficacité de la radiothérapie suivie du tucatinib, du trastuzumab et de la capécitabine chez les patientes atteintes de MLM HER2+, quelle que soit la ligne de traitement.

Perspectives d'avenir

Malgré ces progrès, il reste encore beaucoup à faire pour affiner la prise en charge clinique avec les agents existants et pour développer les nombreux nouveaux agents actuellement à l'étude.

Plusieurs essais sont actuellement en cours pour remettre en question le traitement standard de première intention, à savoir le trastuzumab, le pertuzumab et la taxane. L'essai DESTINY-Breast09 (NCT04784715) évalue le T-DXd avec ou sans pertuzumab dans ce contexte. Compte tenu de l'efficacité prouvée du T-DXd dans les lignes de traitement plus avancées, cet essai est important. Les avantages potentiels en termes de tolérabilité d'un traitement d'entretien avec le trastuzumab et le pertuzumab devront être comparés au profil plus toxique du T-DXd. De plus, bien que le paramètre d'évaluation principal soit la SSP, il sera essentiel de comprendre l'impact sur la SG et d'assurer une administration adéquate de T-DXd en deuxième intention dans la population étudiée afin d'évaluer l'impact réel de cette stratégie. D'autres régimes d'entretien après l'induction par une taxane, le trastuzumab et le pertuzumab sont également en cours d'évaluation, comme l'ajout de tucatinib dans l'essai HER2CLIMB-05 (NCT05132582), l'inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inavolisib pour la maladie mutée PI3K-p100α (PIK3CA) dans l'essai INAVO122 (NCT04191499), ou de nouveaux agents endocriniens.

À l'autre extrémité du spectre, il existe un grand nombre de thérapies anti-HER2 expérimentales qui sont évaluées principalement pour les maladies ayant développé une résistance aux médicaments. Dans ce domaine thérapeutique de plus en plus complexe, il sera important de comprendre les mécanismes de résistance aux agents établis et de prioriser adéquatement le développement des nouveaux agents sur la base de biomarqueurs identifiables.

Cancer du sein HER2+ au stade précoce

L'évolution du traitement systémique du cancer du sein HER2+ au stade précoce a suivi une approche générale d'optimisation du traitement (une désescalade) pour les patientes à faible risque et d'escalade du traitement pour les patientes à risque plus élevé. L'identification de la maladie à faible risque est principalement

basée sur le stade anatomique (petite taille de la tumeur et ganglions négatifs), tandis que les stratégies d'escalade dépendent de l'évaluation de la réponse à la thérapie néoadjuvante et de la valeur pronostique de la maladie résiduelle après la chimiothérapie préopératoire à base d'anticorps.

Dans l'essai de phase II APT à un seul bras, des patientes avec une tumeur HER2+ de petite taille (< 3 cm) réséquée et sans envahissement ganglionnaire (N0) ont été traitées avec du paclitaxel en monothérapie plutôt qu'avec une polychimiothérapie et du trastuzumab pendant une année de traitement. Après un suivi médian de 10 ans, le profil d'innocuité est demeuré excellent et la survie spécifique au cancer du sein a atteint un taux remarquable de 98,8 %, confirmant ce régime de désescalade comme norme de soins pour les patientes présentant une maladie à faible risque et sans atteinte ganglionnaire¹⁰.

L'essai de phase II NeoSphere a inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+ à haut risque (> 2 cm ou ganglions positifs). Les résultats ont indiqué qu'un double blocage de HER2 avec le trastuzumab et le pertuzumab en association avec la chimiothérapie a amélioré de manière significative le taux de réponse pathologique complète (RCp) par rapport au trastuzumab et à la chimiothérapie (45,8 % contre 29 % dans le groupe trastuzumab)¹¹. En conformité avec l'association pronostique reconnue de la RCp dans le cancer du sein HER2+, les patientes de tous les groupes de traitement qui ont obtenu une RCp ont eu une SSP plus longue que celles qui n'ont pas obtenu de RCp. Il convient de noter que la SSP s'est numériquement améliorée à cinq ans (RRI : 0,69). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative, car l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour évaluer définitivement ce critère d'évaluation secondaire¹².

Les améliorations des taux de RCp obtenues avec le double blocage de HER2 en néoadjuvant permet d'éviter un traitement adjuvant par T-DM1, qui est actuellement le traitement standard pour les patientes présentant une maladie résiduelle. Cette approche a été établie grâce à l'étude KATHERINE, qui a démontré une amélioration des résultats par rapport à l'achèvement du trastuzumab en adjuvant pour les patientes qui présentaient un cancer invasif résiduel après un traitement néoadjuvant. L'essai a montré que le T-DM1 réduisait de 50 % le risque de récurrence de maladie invasive à 3 ans par rapport au trastuzumab (la survie sans maladie invasive [SSMI] était de 88,3 % dans le groupe T-DM1 et

de 77 % dans le groupe trastuzumab). De plus, la récurrence à distance en tant que premier événement de maladie invasive s'est produite chez 10,5 % des patientes du groupe T-DM1, contre 15,9 % dans le groupe trastuzumab¹³. Sur la base de ces résultats de l'essai KATHERINE, le T-DM1 a été approuvé pour une utilisation en adjuvant par la FDA et Santé Canada en 2019, établissant ce régime adjuvant et solidifiant l'approche néoadjuvante nécessaire à sa mise en œuvre.

Dans le cadre de l'utilisation en adjuvant du T-DM1 guidée en fonction de la réponse néoadjuvante, plusieurs questions restent sans réponse, notamment en ce qui concerne le rôle du pertuzumab chez les patientes qui obtiennent une RCp. L'étude APHINITY a comparé le pertuzumab et le trastuzumab en adjuvant pendant un an au trastuzumab seul chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avec ganglions positifs ou à haut risque sans atteinte ganglionnaire. L'essai a démontré une amélioration de la SSMI à six ans (91 % contre 88 %, respectivement)¹⁴. Le bénéfice était principalement dû à la cohorte avec ganglions positifs; la cohorte avec ganglions négatifs n'ayant pas obtenu de bénéfice. L'analyse de survie intermédiaire n'a pas non plus atteint le seuil de signification statistique pour démontrer un avantage. On ne sait pas si l'impact d'un traitement adjuvant au pertuzumab peut être extrapolé au sous-groupe de patientes qui obtiennent une RCp avec un traitement néoadjuvant et qui continuent à prendre du trastuzumab.

Développement en cours du traitement adjuvant pour la maladie résiduelle

Compte tenu des améliorations observées avec les nouvelles thérapies anti-HER2 pour la maladie métastatique, l'évaluation de ces agents dans le cancer du sein au stade précoce a suscité un intérêt considérable. Tout particulièrement, le T-DXd et le tucatinib ont été au centre de ces efforts, avec des essais de phase III en cours. Outre l'amélioration des résultats globaux grâce à une thérapie plus efficace, l'activité de ces agents sur le SNC permet d'espérer une réduction des récurrences au niveau du SNC, qui représentent 7 % des récurrences à distance¹⁵.

Bien que la maladie résiduelle se soit avérée utile pour identifier les patientes devant recevoir un traitement adjuvant au T-DM1, cette stratégie entraîne néanmoins le surtraitement d'une proportion considérable de patientes, surtout si l'on considère que la survie sans récurrence à

distance à 7 ans pour les participantes traitées par le trastuzumab en adjuvant était de 78,5 %. Une mise à jour de l'étude KATHERINE, présentée au SABCS 2023, a montré que le sous-groupe de patientes présentant une petite maladie résiduelle jusqu'à ypT1b et ypN0 (≤ 1 cm et ganglion axillaire négatif) avait une survie sans maladie invasive (SSMI) significativement améliorée à 7 ans avec le T-DM1 (85,7 % avec T-DM1 contre 76,7 % avec trastuzumab), bien qu'aucune différence dans la SG n'ait été observée dans ce sous-groupe exploratoire¹⁵. Une escalade du traitement au-delà du T-DM1 crée un risque supplémentaire de surtraitement. Conséquemment, l'amélioration des résultats nécessite l'identification des sous-populations à plus haut risque. L'étendue de la maladie résiduelle, comme nous l'avons vu précédemment, reste un facteur pronostique important et d'autres caractéristiques cliniques telles que le statut des récepteurs hormonaux (RH) (SSMI de 83,1 % pour RH+ contre 75,0 % pour RH-) et le score HER2 (SSMI 82,8 % pour IHC 3+ contre 72,4 % pour IHC 2+) sont associées aux résultats obtenus après le T-DM1 en adjuvant¹⁵. Des outils diagnostiques utilisant l'analyse de l'expression génétique des tumeurs, similaires à ceux utilisés pour les maladies RH+/HER2-, sont actuellement en cours de développement¹⁶ et peuvent offrir une opportunité supplémentaire d'affiner les estimations du risque.

Les progrès récents des technologies de détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans les « biopsies liquides » offrent une possibilité supplémentaire d'individualiser l'escalade du traitement adjuvant¹⁷. Des tests d'ADNtc très sensibles et spécifiques, conçus expressément à cette fin, peuvent détecter la « maladie résiduelle moléculaire » (MRM) de l'ADNtc chez les patients avant la récurrence clinique. Des analyses rétrospectives ont démontré que cette détection peut permettre de stratifier le risque chez les personnes présentant une maladie résiduelle et que la détection de l'ADNtc (en l'absence de modification ultérieure du traitement) est associée à un risque extrême de récurrence. Ces tests permettent donc de développer des stratégies pour identifier et « intercepter » les récurrences avec une escalade du traitement et peuvent également fournir un marqueur mesurable de la maladie qui peut refléter la réponse au traitement.

Nous explorons activement cette question dans le cadre de l'essai KAN-HER2 MRD (NCT0538814), une étude de phase II à laquelle participent des patientes présentant une maladie

résiduelle pathologique à la suite d'un traitement néoadjuvant et à qui l'on recommande un traitement adjuvant standard par le T-DM1. Au cours des 4 à 6 premiers cycles de la thérapie par T-DM1, les participantes sont surveillées à l'aide de l'ADNtc par le biais d'un test informatif sur la tumeur. Si une MRM est détectée, le traitement est intensifié en ajoutant du neratinib (pour une durée maximale d'un an) à la thérapie T-DM1. Le paramètre principal de l'efficacité de cette étude de preuve de concept est la disparition de l'ADNtc, les paramètres secondaires étant la survie sans maladie invasive et la survie sans métastase à distance. Les résultats de cet essai devraient apporter des informations importantes sur l'efficacité de cette combinaison thérapeutique ainsi que sur la faisabilité et la performance de la surveillance de l'ADNtc dans cette population de patientes.

Résumé

Le cancer du sein HER2 positif était jadis un sous-type de cancer du sein associé à un mauvais pronostic. Il est devenu hautement traitable au cours des deux dernières décennies grâce à l'avènement des thérapies ciblant le HER2. Il est toutefois essentiel de noter que le cancer du sein HER2+ est une maladie hétérogène dans le contexte clinique actuel. Les futures stratégies de traitement doivent par conséquent être adaptées à la biologie de la maladie de chaque individu et au comportement clinique de la maladie. Il est nécessaire de développer et d'utiliser des outils diagnostiques précis pour évaluer avec exactitude le risque de chaque individu et de sélectionner la meilleure option parmi les thérapies disponibles. Ceci nécessite une compréhension affinée des biomarqueurs prédictifs pour ces traitements, afin d'obtenir des résultats cliniques optimaux tout en minimisant les toxicités liées au traitement. Enfin, le développement continu de nouveaux agents thérapeutiques requiert une connaissance plus approfondie de l'évolution des tumeurs et des mécanismes de résistance, ce qui permet de progresser sur la voie tracée par l'arrivée du trastuzumab.

Auteur correspondant :

David W. Cescon, M.D., PhD, FRCPC

Courriel : Dave.Cescon@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

M.L. : Aucune.

D.W.C. : Frais d'honoraires et de consultation :

AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Gilead, GlaxoSmithKline, Inflex, Inivata/NeoGenomics, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Roche and Saga;

Financement à la recherche : AstraZeneca, Guardant Health, Gilead, GlaxoSmithKline, Grail, Inivata/NeoGenomics, Knight, Merck, Pfizer, ProteinQure, Roche, and SAGA.

Références :

1. Karunakaran D, Tzahar E, Beerli RR, Chen X, Graus-Porta D, Ratzkin BJ, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J*. 1996;15(2):254-264.
2. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985; 229(4717):974-976. doi: 10.1126/science.2992089
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672. doi:10.1056/NEJMoa052306
4. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa1113216
5. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734. doi:10.1056/NEJMoa1413513
6. Andre F, Park YH, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0
7. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5
8. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586]. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597-609. doi:10.1056/NEJMoa1914609
9. Hurvitz SA, Loi S, O'Shaughnessy J, Okines AFC, Tolaney SM, Sohn J, et al. HER2CLIMB-02: primary analysis of a randomized, double-blind phase 3 trial of tucatinib and trastuzumab emtansine for previously treated HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2021;81(4_Supplement): OT-28-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS20-OT-28-01
10. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Pare L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):273-285. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00051-7
11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
12. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomized trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
13. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
14. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1445-1457. doi: 10.1200/JCO.20.01204
15. Loibl S, Mano MS, Untch M, Huang CS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA, December 5-9, 2023. Available from: <https://medically. Roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/oncology/sabcs-2023/SABCS-2023-presentation-loibl-phase-iii-study-of-adjuvant-ado.pdf>
16. Prat A, Guarneri V, Pascual T, Braso-Maristany F, Sanfeliciu E, Pare L, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine*. 2022;75:103801. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103801
17. Cescon DW, Bratman SV, Chan SM, Siu LL. Circulating tumour DNA and liquid biopsy in oncology. *Nat Cancer*. 2020;1(3):276-290. doi:10.1038/s43018-020-0043-5

À propos des auteurs



Marco Pisino, M.D.

Le Dr Pisino est oncologue médical à l'hôpital « Vito Fazzi » (Lecce, Italie), avec une pratique clinique spécialisée dans les tumeurs malignes génito-urinaires. Il a obtenu son diplôme de médecine et suivi une formation à l'Université de Parme, puis une résidence en oncologie à l'Université de Bari. Plus récemment, il a bénéficié d'une bourse de recherche (fellowship) en oncologie génito-urinaire par l'intermédiaire de la fondation italienne « La Clessidra » à l'Université de Colombie-Britannique, sous la supervision de la Dre Lucia Nappi, où il concentre ses recherches sur le cancer du testicule.

Établissement : Département d'oncologie médicale, l'hôpital Vito Fazzi à Lecce, Italie



Lucia Nappi, M.D., PhD

La Dre Lucia Nappi est oncologue médicale - scientifique clinique, M.D. et Ph. D. Elle est professeure adjointe au département des sciences urologiques de l'Université de la Colombie-Britannique, chercheuse scientifique principale au *Vancouver Prostate* et oncologue médicale au sein du groupe génito-urinaire (GU) du BC Cancer à Vancouver. Ses principaux travaux de recherche portent sur la découverte et la validation de biomarqueurs dans les cancers génito-urinaires, principalement chez les patients atteints de cancer de la prostate et du testicule. Elle a obtenu plusieurs subventions et prix, notamment le *Prostate Cancer Foundation Young Investigator award* et le *Michael Smith Foundation Health Professional Investigator award* (2020), la subvention opérationnelle des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) en 2021, la subvention R37 des *National Institutes of Health* (NIH) et le prix pour le développement de carrière du ministère de la Défense des États-Unis (2022). Elle est vice-présidente du comité SWOG *Adolescent and Young Adults* (AYA) et présidente de l'essai clinique international SWOG-S1823 / CCTG GCC.1.

Établissement : Centre de la prostate de Vancouver, Département d'urologie de l'Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada
British Columbia Cancer – Vancouver Centre, Département de médecine - division de l'oncologie médicale, Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada

Le cancer du testicule et survie des patients

Marco Pisino, M.D.
Lucia Nappi, M.D., PhD

Introduction

Le cancer du testicule (CT) est la tumeur la plus répandue chez les jeunes hommes âgés de 15 à 40 ans¹ avec une incidence annuelle de 3 à 11 nouveaux cas pour 100 000 hommes dans les pays occidentaux². En 2020, le Centre international de recherche sur le cancer a signalé 74 458 nouveaux cas de CT diagnostiqués dans le monde³. L'étiologie du CT est complexe et comprend à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Le pronostic du CT est excellent avec un taux de guérison > 90 % et un taux de survie à 5 ans > 95 % avec un traitement approprié⁴. Les traitements du CT comprennent la surveillance active, la chimiothérapie, la radiothérapie et le curage ganglionnaire rétropéritonéal, en fonction du stade clinique et du sous-type de la tumeur. Il est essentiel que les patients reçoivent des informations sur le diagnostic, les options thérapeutiques, les conséquences des traitements et les protocoles de surveillance, ce qui leur permet de jouer un rôle actif dans le processus de prise de décision. La peur d'une récurrence affecte souvent les survivants d'un CT. Par conséquent, il est indispensable d'impliquer pleinement le patient dans le choix du traitement afin de garantir une observance optimale, en particulier lorsqu'on opte pour la stratégie de surveillance active⁵. À la lumière des excellents résultats obtenus dans la prise en charge du CT, l'une des priorités est de fournir des traitements curatifs tout en réduisant au minimum la toxicité à long terme. Cette approche peut avoir un impact positif sur la qualité de vie et l'espérance de vie des survivants d'un CT.

Toxicités de la chimiothérapie

Les schémas de chimiothérapie les plus courants pour le traitement de la CT sont à base de cisplatine et comprennent le BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine) ou le VIP (étoposide, ifosfamide et cisplatine). Dans les cas où la

maladie persiste après la chimiothérapie initiale, plusieurs stratégies de sauvetage efficaces sont disponibles, y compris des approches de chimiothérapie standard ou à haute dose⁶.

Toxicité pulmonaire. L'effet indésirable le plus grave et le plus dangereux de la bléomycine est la toxicité pulmonaire, caractérisée par une toux sèche, une dyspnée, une tachypnée, une cyanose, une diminution de la tolérance à l'effort et une fièvre⁷. Des complications respiratoires de courte durée (généralement légères et spontanément résolutive) surviennent chez 46 % des patients à 3 ans, mais une petite fraction des patients qui peut développer une fibrose pulmonaire, entraînant un taux de mortalité de 10 %⁸. Les maladies pulmonaires interstitielles sont plus facilement diagnostiquées à l'aide d'une tomodensitométrie à haute résolution, en raison de la transformation fibrotique dans les deux poumons, accompagnée d'opacités réticulaires et du motif typique en nid d'abeille⁹. Une étude internationale portant sur 38 907 patients a démontré que la relation entre la bléomycine et le développement d'une fibrose pulmonaire présentait un lien statistiquement significatif, avec un risque accru de mortalité due à des troubles respiratoires¹⁰. Par ailleurs, la dose cumulative, l'âge au moment du diagnostic, les antécédents de tabagisme, l'insuffisance rénale et la radiothérapie médiastinale sont également des facteurs de risque de pneumonie associée à la bléomycine¹¹.

Néphrotoxicité. Il est bien connu que le cisplatine endommage l'épithélium des tubes contournés proximal et distal et le système des tubules collecteurs rénaux, ainsi que les glomérules à des doses plus élevées¹². Deux études avec des suivis à long terme ont rapporté une réduction persistante de la fonction rénale pendant de nombreuses années après la fin de la chimiothérapie, par rapport à leur fonction rénale de base, chez les survivants de cancer du testicule (SCT)^{13,14}. De plus, une étude norvégienne portant sur 85 patients a montré que plus de 10

ans après la fin du traitement, la fonction rénale était réduite de 14 % chez les SCT ayant reçu une chimiothérapie, et de 8 % chez les patients ayant reçu uniquement une radiothérapie¹⁴. Pour limiter la gravité des lésions rénales, les professionnels de la santé doivent veiller à administrer une hydratation et à éviter les médicaments néphrotoxiques pendant la chimiothérapie à base de cisplatine.

Neuropathie périphérique. Vingt à 40 % des patients développent des symptômes de neuropathie périphérique chronique en raison de l'effet neurotoxique du cisplatine à la suite d'une chimiothérapie à base de cisplatine^{15,16}. La neuropathie périphérique chronique tend à s'améliorer progressivement dans les mois qui suivent la fin du traitement. Toutefois, chez certains patients, les lésions deviennent chroniques et ne régressent pas. Il est important de souligner que le risque de neuropathie périphérique induite par le cisplatine est lié à la dose cumulative¹⁷. Chez la majorité des patients, la neuropathie périphérique disparaît dans les 12 mois, bien qu'elle puisse persister au-delà de ce délai chez environ 17 % des patients¹⁸.

Ototoxicité. Le cisplatine est connu pour endommager sélectivement les cellules ciliées externes de la cochlée, provoquant des acouphènes et une perte d'audition aux hautes fréquences¹⁹. L'ototoxicité sévère a été associée de manière indépendante à un âge plus avancé, à une dose cumulative de cisplatine plus élevée, à des antécédents d'exposition au bruit, à l'hypertension et à une insuffisance rénale initiale^{20,21}. Il n'existe pas de traitement pharmacologique approuvé ni de mesures préventives pour l'ototoxicité induite par le cisplatine. Les patients doivent utiliser des protections auditives lorsqu'ils sont exposés à des bruits forts, si cela est possible. Le schéma BEP de 5 jours est préférable au schéma de 3 jours, car les concentrations maximales de cisplatine peuvent être directement liées à la sévérité de l'ototoxicité²².

Toxicité oculaire. Des lésions de la rétine ont également été associées au traitement au cisplatine^{23,24}. Le cisplatine à haute dose peut entraîner une toxicité rétinienne et des modifications de pigmentation de la zone maculaire²⁵.

Toxicité vasculaire. Les patients atteints d'un CT ont un risque plus élevé de souffrir du phénomène de Raynaud. Les symptômes apparaissent généralement dans l'année qui suit le traitement et touchent principalement les

doigts. Une ischémie digitale a été documentée chez 37 % des patients atteints de CT recevant un traitement combiné contenant de la vinblastine et de la bléomycine²⁶. Les fumeurs quotidiens présentent une association significativement plus forte avec les symptômes de type Raynaud et les paresthésies (avec des rapports de cotes allant de 1,5 à 2,2) que ceux qui n'ont jamais fumé²⁷.

Fatigue chronique liée au cancer

La fatigue est un problème courant et important pour les survivants du cancer du testicule. Les causes de la fatigue chez ces patients sont multifactorielles et se composent de facteurs physiques, émotionnels et psychosociaux, y compris le cancer lui-même et les traitements utilisés. La fatigue physique se traduit par une baisse d'énergie, une faiblesse musculaire et des difficultés à accomplir des tâches quotidiennes. La fatigue cognitive, caractérisée par un épuisement mental et des difficultés de concentration, peut affecter les performances professionnelles, la mémoire et les capacités à prendre des décisions. La chimiothérapie et la radiothérapie provoquent une fatigue de longue durée en raison de leur impact sur les cellules saines et les niveaux d'énergie globaux. Une étude multicentrique norvégienne a analysé les questionnaires de 1 431 patients portant sur l'évaluation de la fatigue liée au cancer et de la fatigue chronique générale. Elle a révélé une prévalence élevée de la fatigue liée au cancer chez les SCT par rapport à la population générale²⁸. Une autre étude a montré que dans le cas des SCT, il y a une augmentation notable de la fatigue chronique, de l'anxiété et de la dépression plus de 10 ans après la fin du traitement, ainsi qu'une baisse des niveaux de testostérone. Une activité physique modérément élevée semble avoir un effet protecteur²⁹.

Nécrose avasculaire de la hanche

La nécrose avasculaire de la hanche, aussi connue sous le nom d'ostéonécrose de la tête fémorale, est une affection débilitante qui touche 1 à 2 % des survivants à long terme de CT. Les signes et symptômes courants de la nécrose avasculaire de la hanche sont une douleur persistante dans l'articulation de la hanche, une limitation de l'amplitude des mouvements et une irradiation de la douleur de l'articulation de la hanche vers la région de l'aîne ou de la cuisse. En raison de leur rareté, la

plupart des événements de nécrose avasculaire de la hanche sont rapportés sous forme d'étude de cas^{30,31}. Dans la nécrose avasculaire de la hanche, l'irrigation sanguine de la tête fémorale est interrompue, ce qui entraîne la mort du tissu osseux. Les chimiothérapies à base de cisplatine, en particulier lorsqu'elles comprennent des doses élevées de corticostéroïdes utilisés comme antiémétiques, ont des effets négatifs sur les vaisseaux sanguins qui irriguent l'articulation de la hanche. La radiothérapie dirigée vers la région pelvienne peut également endommager les vaisseaux sanguins, ce qui augmente le risque de nécrose de la hanche³². Les signes d'atteinte peuvent être détectés à l'aide d'une IRM ou d'une tomodensitométrie. Dans les cas graves de nécrose de la hanche, une arthroplastie totale de la hanche peut être nécessaire pour soulager la douleur et restaurer la mobilité³³.

Variations des taux sériques de testostérone, d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), hypogonadisme, fertilité et dysfonction sexuelle

Les traitements utilisés dans les CT peuvent avoir des effets à long terme sur le système endocrinien. Plusieurs études ont rapporté que les SCT connaissent souvent des réductions des niveaux de testostérone sérique³⁴⁻³⁷ résultant de la destruction directe des cellules de Leydig, qui sont responsables de la production de testostérone. Une perturbation de l'axe hormonal hypothalamo-hypophyso-gonadique peut se produire et entraîner des modifications des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH)^{38,39}. Un faible taux de testostérone se traduit par divers symptômes, notamment la fatigue, une baisse de la libido, des troubles de l'érection et une diminution de la masse musculaire⁴⁰. Il est important de surveiller les niveaux d'hormones chez les SCT et d'envisager des interventions appropriées, telles que la thérapie de remplacement de la testostérone. Les effets à long terme de la chimiothérapie à base de cisplatine sur la santé reproductive et la fonction sexuelle revêtent une importance croissante. Des études ont montré que jusqu'à 80 % des SCT traités par plus de 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine souffrent d'hypogonadisme⁴¹. Les causes les plus courantes d'hypogonadisme sont l'âge, le syndrome de dysgénésie testiculaire,

la chimiothérapie ou la radiothérapie suite à l'orchidectomie. Selon une étude norvégienne, les SCT traités par radiothérapie ou chimiothérapie présentaient un risque significativement accru de faible taux de testostérone. Ils présentaient également des taux élevés de LH et de FSH lors d'un suivi à long terme. Les effets possibles de l'hypogonadisme comprennent une baisse de la libido, des dysfonctions érectiles, une faiblesse musculaire, mais aussi de l'ostéoporose, de la fatigue et de la dépression⁴². Le CT et ses traitements peuvent avoir un impact significatif sur la fertilité. Il a été observé que la production de spermatozoïdes est souvent réduite ou même absente au moment du diagnostic chez les patients atteints de CT^{43,44}. Les traitements de radiothérapie et de chimiothérapie ont la capacité d'induire des altérations de la qualité et de la quantité des spermatozoïdes chez jusqu'à 30 % des patients^{45,46}. Plus précisément, l'impact le plus important sur la déficience de la qualité et de la quantité des spermatozoïdes semble se produire 3 à 6 mois après la fin des traitements, avec des variations liées à la thérapie spécifique, à la dose et à la durée de l'administration. On sait également que le temps de récupération de la spermatogenèse est plus lent (jusqu'à 24 mois après la fin des traitements) dans les cas où plus de trois cycles de chimiothérapie ont été administrés ou après une radiothérapie⁴⁷. Il est donc essentiel de discuter des options de préservation de la fertilité avec les patients atteints de CT avant de commencer le traitement. La dysfonction érectile est causée par les effets physiques et psychologiques de la maladie elle-même, ainsi que par les traitements administrés, en particulier si l'on considère que la radiothérapie entraîne principalement une dysfonction érectile, tandis que le curage ganglionnaire rétropéritonéal est principalement responsable de la dysfonction ejaculatoire⁴⁸. Globalement, des dysfonctions sexuelles ont été signalées chez 30 à 50 % des patients^{49,50}.

Enfin, des carences en vitamine D ont été signalées chez des patients atteints de CT. On ignore si cette carence est liée à l'activation gonadique réduite de la vitamine D ou s'il s'agit d'une condition préexistante. Certaines données suggèrent également une association spécifique entre une carence en vitamine D et des sous-types spécifiques de tumeurs germinales⁵¹.

Cardiotoxicité et syndrome métabolique

La chimiothérapie a été associée à un risque accru de développer une insuffisance cardiaque, une arythmie et une altération de la fonction cardiaque chez les SCT. Selon une récente analyse rétrospective portant sur 44 975 hommes américains atteints de CT enregistrés dans la base de données SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), la cause de décès non cancéreuse la plus fréquente, au moins un an après le diagnostic, était la maladie cardiaque⁵². La radiothérapie a par ailleurs été associée à un risque plus élevé de diabète à long terme⁵³. Les patients traités par radiothérapie ou chimiothérapie étaient plus susceptibles de recevoir des médicaments pour les troubles cardiaques que ceux n'ayant subi qu'une intervention chirurgicale⁵⁴. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets cardiotoxiques des modalités de traitement. D'après l'hypothèse des lésions vasculaires directes, le cisplatine ou la bléomycine provoquent des lésions directes des vaisseaux sanguins, comme le montre la libération accrue du facteur Von Willebrand par les cellules endothéliales⁵⁵. L'hypogonadisme et la carence en testostérone peuvent également entraîner un état pro-inflammatoire, un dysfonctionnement endothélial et un risque accru de maladie cardiovasculaire^{56,57}. Une étude portant sur les SCT après un suivi de 4 ans a démontré que les patients ayant subi une chimiothérapie étaient plus susceptibles de présenter un syndrome métabolique que les patients ayant subi une intervention chirurgicale uniquement. De plus, l'incidence du syndrome métabolique dépendait de la dose de cisplatine⁵⁷. Une surveillance de la fonction cardiaque par échocardiographie et électrocardiogramme peut aider à détecter les signes précoces de cardiotoxicité chez les SCT.

Risques de cancers secondaires et de CT controlatéral métachrone

Au fil des ans, de nombreuses études ont mis en évidence un risque accru de seconde tumeur maligne chez les SCT. Le risque semble augmenter surtout après la radiothérapie, bien que la chimiothérapie seule et l'association de la radiochimiothérapie puissent aussi contribuer au développement de cancers secondaires. Par exemple, la radiothérapie a été associée à une augmentation de 1,5 à 4,4 fois du risque de cancers gastro-intestinal, pulmonaire et génito-

urinaire⁵⁸. Il a également été démontré que le risque de leucémie était trois fois plus élevé chez les patients traités par radiothérapie⁵⁹. Le risque de cancer après une exposition aux rayonnements ionisants suit quant à lui un modèle linéaire dose-réponse⁶⁰. La chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide a également été associée à des risques significativement élevés de leucémie secondaire et à un risque deux fois plus élevé de développer des tumeurs solides par rapport à la chirurgie seule⁶¹. Il existe d'ailleurs des preuves suggérant une corrélation significative entre la dose cumulative de cisplatine et d'étoposide et le risque de leucémie⁶²⁻⁶⁶. Ces risques semblent être similaires pour les types de cancer du testicule séminome ou non-séminome⁶⁷. Les patients traités par radiochimiothérapie présentent le risque le plus élevé de développer des tumeurs malignes secondaires^{61,68}.

Un cancer testiculaire controlatéral métachrone survient dans environ 1 à 5 % des SCT⁶⁹. Le jeune âge et l'histologie séminome sont associés à un risque plus élevé d'atteinte controlatérale^{70,71}. Les personnes ayant des antécédents familiaux de CT, de cryptorchidie, d'infertilité ou certaines anomalies génétiques ont également un risque accru de développer un cancer contralatéral^{55,72-74}.

Détresse psychologique

Le cancer du testicule a un impact psychologique et émotionnel profond sur les SCT. L'expérience du diagnostic de CT survient à une période critique de la vie où les jeunes se préparent à devenir indépendants, à établir des relations affectives intimes, avec la perspective de fonder une famille, à explorer leur sexualité et à cultiver des perspectives professionnelles. Le désir de normalité est fortement présent chez ces patients. Il n'est pas rare que les survivants souffrent d'anxiété, de dépression et d'un sentiment d'incertitude quant à leur avenir. Le diagnostic et le traitement peuvent être émotionnellement éprouvants, entraînant souvent un sentiment de perte, des problèmes d'image corporelle et des préoccupations d'ordre sexuel. Les survivants peuvent de surcroît être confrontés à la peur d'une récurrence, à des charges financières et à des difficultés à entretenir des relations⁷⁵⁻⁷⁸. Les changements physiques résultant de la chirurgie, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ont évidemment un impact significatif sur l'image corporelle et l'estime de soi. La perte de testicule

peut entraîner une altération de la perception de soi et des troubles sexuels qui affectent le sentiment de masculinité, ce qui peut provoquer des sentiments d'inadéquation ou d'insécurité. La crainte d'une récurrence du cancer et l'incertitude entourant le pronostic à long terme peuvent créer aussi une détresse psychologique importante⁷⁹. Cette détresse psychologique a un impact sur leur capacité à s'engager dans des activités quotidiennes, à entretenir des relations et à poursuivre des objectifs futurs⁸⁰⁻⁸².

Grâce à un soutien approprié et à des interventions psychologiques, les survivants peuvent cependant gérer plus efficacement leur détresse psychosociale et y faire face, améliorant ainsi leur qualité de vie. La prise en charge des patients atteints de CT implique nécessairement l'appui d'une équipe multidisciplinaire intégrée, dotée d'une expertise spécifique en matière de communication et de relation médecin-patient^{5,83-85}.

Mortalité à long terme

Bien que des traitements efficaces et une détection précoce aient considérablement amélioré le pronostic des patients atteints de CT, les toxicités à long terme ont un impact négatif sur leur survie à long terme^{10,86-88}. Une étude norvégienne a analysé et rapporté une mortalité élevée lors d'un suivi à long terme de la survie des patients atteints de CT dans une base de données basée sur la population. La survie relative (SR) à long terme des patients atteints de cancer du testicule était significativement plus courte que celle des patients non atteints de cancer du testicule, en particulier après 30 ans de suivi. Les auteurs ont observé un déclin continu de la SR à long terme, sauf pour les séminomes diagnostiqués après 1999, en raison de l'utilisation intensive de la radiothérapie adjuvante avant cette période. La SR était également significativement réduite chez les patients âgés de plus de 40 ans au moment du diagnostic. La principale cause de cette baisse a été attribuée à la toxicité tardive de la chimiothérapie et de la radiothérapie⁸⁹.

En conclusion, la compréhension de la mortalité à long terme des survivants de cancer du testicule a des implications importantes pour leur santé et leur bien-être à long terme. Il est important que les survivants soient conscients de ces risques potentiels et prennent des mesures proactives pour réduire la mortalité à long terme. Les éléments importants d'une approche globale pour une survie à long terme comprennent des changements dans

les modalités de traitement, des rendez-vous de suivi réguliers, des modifications du mode de vie et la participation à des programmes de soins de soutien.

Autrice correspondante :

Lucia Nappi, M.D.

Courriel : lucia.nappi@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers :

M.P. : Aucune.

L.N. : Aucune.

Références :

- Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1151-1159. doi:10.1158/1055-9965.Epi-10-0031
- Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12390. doi:10.1097/md.00000000000012390
- Giona S. The Epidemiology of Testicular Cancer. In: Barber N, Ali A, editors. *Urologic Cancers Brisbane (AU): Exon Publications;* 2022.
- Smith ZL, Wertz RP, Eggener SE. Testicular cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):251-264. doi:10.1016/j.mcna.2017.10.003
- Condello C, Rescigno P, Ottaviano M, Nappi L, Tortora M, de Placido S, et al. Clinical features and psychological aspects of the decision-making process in stage I testicular germ cell tumors. *Future Oncol.* 2018;14(16):1591-1599. doi:10.2217/fon-2017-0670
- Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29. doi:10.1038/s41572-018-0029-0
- Della Latta V, Cecchetti A, Del Ry S, Morales MA. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions. *Pharmacol Res.* 2015;97:122-130. doi:10.1016/j.phrs.2015.04.012
- Moeller A, Rodriguez-Lecompte JC, Wang L, Gaudie J, Kolb M. Models of pulmonary fibrosis. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2006;3(3):243-249. doi:https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2006.09.006
- Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):543-548. doi:10.1164/rccm.200209-1120C
- Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(7):533-544. doi:10.1093/jnci/djk111
- O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of

- bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2003;14(1):91-96. doi:10.1093/annonc/mdg020
12. Higuchi K, Yanagawa T. Evaluating dose of cisplatin responsible for causing nephrotoxicity. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215757. doi:10.1371/journal.pone.0215757
13. Hansen SW, Groth S, Daugaard G, Rossing N, Rørth M. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 1988;6(11):1728-1731. doi:10.1200/jco.1988.6.11.1728
14. Fosså SD, Aass N, Winderen M, Börner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol.* 2002;13(2):222-228. doi:10.1093/annonc/mdf048
15. Meijer C, de Vries EG, Marmiroli P, Tredici G, Frattola L, Cavaletti G. Cisplatin-induced DNA-platination in experimental dorsal root ganglia neuronopathy. *Neurotoxicology.* 1999;20(6):883-887.
16. McDonald ES, Randon KR, Knight A, Windebank AJ. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol Dis.* 2005;18(2):305-313. doi:10.1016/j.nbd.2004.09.013
17. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):300-307. doi:10.1200/jco.2011.37.4025
18. von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer.* 2001;85(6):823-826. doi:10.1054/bjoc.2001.2006
19. Bauer CA, Brozoski TJ. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. *Hear Res.* 2005;201(1-2):121-131. doi:10.1016/j.heares.2004.09.008
20. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(8):458-469. doi:10.1016/j.tips.2013.05.006
21. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, Kerns SL, Fung C, Sesso HD, et al. Comprehensive audiometric analysis of hearing impairment and tinnitus after cisplatin-based chemotherapy in survivors of adult-onset cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2712-2720. doi:10.1200/jco.2016.66.8822
22. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydøy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3752-3763. doi:10.1200/jco.2012.43.4431
23. Becher R, Schütt P, Osieka R, Schmidt CG. Peripheral neuropathy and ophthalmologic toxicity after treatment with cis-dichlorodiaminoplatinum II. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1980;96(2):219-222. doi:10.1007/bf00405506
24. Berman IJ, Mann MP. Seizures and transient cortical blindness associated with cis-platinum (II) diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. *Cancer.* 1980;45(4):764-766. doi:10.1002/1097-0142(19800215)45:4<764::aid-cncr2820450425>3.0.co;2-g
25. Dulz S, Asselborn NH, Dieckmann KP, Matthies C, Wagner W, Weidmann J, et al. Retinal toxicity after cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(7):1319-1325. doi:10.1007/s00432-017-2384-8
26. Teutsch C, Lipton A, Harvey HA. Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(5):925-926.
27. Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(24):1682-1695. doi:10.1093/jnci/djp413
28. Orre IJ, Fosså SD, Murison R, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res.* 2008;64(4):363-371. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.01.002
29. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjørø T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2133-2140. doi:10.1093/annonc/mdv328
30. Winquist EW, Bauman GS, Balogh J. Nontraumatic osteonecrosis after chemotherapy for testicular cancer: a systematic review. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(6):603-606. doi:10.1097/00000421-200112000-00015
31. Cook AM, Dzik-Jurasz AS, Padhani AR, Norman A, Huddart RA. The prevalence of avascular necrosis in patients treated with chemotherapy for testicular tumours. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1624-1626. doi:10.1054/bjoc.2001.2155
32. Michalecki L, Gabrys D, Kulik R, Wydmański J, Trela K. Radiotherapy induced hip joint avascular necrosis—two cases report. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2011;16(5):198-201. doi:10.1016/j.rpor.2011.04.004
33. Chang C, Greenspan A, Beltran J, Gershwin ME. Osteonecrosis. In: Firestein GS, Budd RC, S.E. G, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*; Elsevier; 2017. p. 1767-1787.
34. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rørth M, Giwercman A. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):941-947. doi:10.1200/jco.1999.17.3.941
35. Joensen UN, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102(2):155-161. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00197.x
36. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(2):200-207. doi:10.1038/sj.bjc.6602677
37. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol.* 2003;44(3):322-328. doi:10.1016/s0302-2838(03)00263-x
38. Müller J. Impact of cancer therapy on the

- reproductive axis. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:12-20. doi:10.1159/000067835
39. Ni FD, Hao SL, Yang WX. Molecular insights into hormone regulation via signaling pathways in Sertoli cells: with discussion on infertility and testicular tumor. *Gene.* 2020;753:144812. doi:10.1016/j.gene.2020.144812
40. Wiechno P, Demkow T, Kubiak K, Sadowska M, Kamińska J. The quality of life and hormonal disturbances in testicular cancer survivors in Cisplatin era. *Eur Urol.* 2007;52(5):1448-1454. doi:10.1016/j.eururo.2007.05.012
41. Isaksson S, Bogefors K, Ståhl O, Eberhard J, Giwercman YL, Leijonhufvud I, et al. High risk of hypogonadism in young male cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):432-441. doi:10.1111/cen.13534
42. Sprauten M, Brydøy M, Haugnes HS, Cvancarova M, Bjørø T, Bjerner J, et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):571-578. doi:10.1200/jco.2013.51.2715
43. Williams DHT, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol.* 2009;181(2):736-740. doi:10.1016/j.juro.2008.10.023
44. Djaladat H, Burner E, Parikh PM, Beroukhi Kay D, Hays K. The association between testis cancer and semen abnormalities before orchiectomy: a systematic review. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3(4):153-159. doi:10.1089/jayao.2014.0012
45. Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, Fosså SD. Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):334-343. doi:10.1200/jco.2007.15.3130
46. Taksey J, Bissada NK, Chaudhary UB. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *Arch Androl.* 2003;49(5):389-395. doi:10.1080/01485010390219917
47. Paoli D, Gallo M, Rizzo F, Spanò M, Leter G, Lombardo F, et al. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment. *Andrology.* 2015;3(1):122-128. doi:10.1111/j.2047-2927.2014.00250.x
48. Tinkler SD, Howard GC, Kerr GR. Sexual morbidity following radiotherapy for germ cell tumours of the testis. *Radiother Oncol.* 1992;25(3):207-212. doi:10.1016/0167-8140(92)90270-5
49. Jonker-Pool G, Van de Wiel HB, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Van Driel MF, Van Basten JP, et al. Sexual functioning after treatment for testicular cancer--review and meta-analysis of 36 empirical studies between 1975-2000. *Arch Sex Behav.* 2001;30(1):55-74. doi:10.1023/a:1026468707362
50. Jonker-Pool G, van Basten JP, Hoekstra HJ, van Driel MF, Sleijfer DT, Koops HS, et al. Sexual functioning after treatment for testicular cancer: comparison of treatment modalities. *Cancer.* 1997;80(3):454-464. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19970801)80:3<454::aid-cncr13>3.0.co;2-w
51. Nappi L, Ottaviano M, Rescigno P, Fazli L, Gleave ME, Damiano V, et al. Long term deficiency of vitamin D in germ cell testicular cancer survivors. *Oncotarget.* 2018;9(30):21078-21085. doi:10.18632/oncotarget.24925
52. Wang Z, Li B, Xing J, Gong Z, Xu A, Wang Z. Causes of death after testicular cancer diagnosis: a US population-based analysis. *BMC Urol.* 2023;23(1):144. doi:10.1186/s12894-023-01309-3
53. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, Kreiberg MB, Skøtt JW, Wagner T, et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):584-592. doi:10.1200/jco.19.01180
54. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1513-1523. doi:10.1200/jco.2003.04.173
55. Dieckmann KP, Struss WJ, Budde U. Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4501-4505.
56. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1725-1732. doi:10.1200/jco.2000.18.8.1725
57. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(2):241-248. doi:10.1093/annonc/mdl372
58. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(19):1429-1439. doi:10.1093/jnci/89.19.1429
59. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1165-1171. doi:10.1093/jnci/92.14.1165
60. Møller H, Møller A, Jacobsen GK, Pedersen D, Storm HH. Incidence of second primary cancer following testicular cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29a(5):672-676. doi:10.1016/s0959-8049(05)80344-2
61. Wanderås EH, Fosså SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer.* 1997;33(2):253-262. doi:10.1016/s0959-8049(96)00458-3
62. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Beyer J, Siegert W. Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(1):58-60. doi:10.1093/jnci/87.1.58
63. Hunger SP, Sklar J, Link MP. Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: report of three cases and review of the literature. *J Clin Oncol.* 1992;10(1):156-163. doi:10.1200/jco.1992.10.1.156
64. Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji AA, Nair RC, Kacew S, Howard K, et al. Renal and hepatic concentrations of platinum: relationship to cisplatin time, dose, and nephrotoxicity. *J Clin Oncol.* 1985;3(9):1251-1256. doi:10.1200/jco.1985.3.9.1251
65. Uozumi J, Ueda T, Yasumasu T, Koikawa Y, Naito S, Kumazawa J, et al. Platinum accumulation in the kidney

- and liver following chemotherapy with cisplatin in humans. *Int Urol Nephrol*. 1993;25(3):215-220.
66. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer*. 1999;83(6):860-863. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<860::aid-ijc32>3.0.co;2-I
67. Milano MT, Dinh PC, Yang H, Zaid MA, Fossa SD, Feldman DR, et al. Solid and hematologic neoplasms after testicular cancer: a US population-based study of 24 900 survivors. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4(3):pkaa017. doi:10.1093/jncics/pkaa017
68. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4370-4378. doi:10.1200/jco.2006.10.5296
69. Maroto P, García Del Muro X, Valverde C, Pinto A, Sanchez A, Guma J, et al. Incidence and clinical pattern of contralateral synchronous and metachronous germ cell testicular cancer. *Urol Oncol*. 2021;39(2):135.e117-135.e123. doi:10.1016/j.urolonc.2020.11.004
70. Tabernero J, Paz-Ares L, Salazar R, Lianes P, Guerra J, Borrás J, et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol*. 2004;171(1):164-167. doi:10.1097/01.ju.0000099893.79138.55
71. Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A, Benoit G, Fizazi K, Stamerra O, et al. Bilateral germ-cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004;90(1):55-59. doi:10.1038/sj.bjc.6601464
72. Del Risco Kollerud R, Ruud E, Haugnes HS, Cannon-Albright LA, Thoresen M, Nafstad P, et al. Family history of cancer and risk of paediatric and young adult's testicular cancer: A Norwegian cohort study. *Br J Cancer*. 2019;120(10):1007-1014. doi:10.1038/s41416-019-0445-2
73. Carmignani L, Bozzini G. Re: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J. D. Raman, C. F. Nobert and M. Goldstein. *J Urol*. 2006;175(4):1574; author reply 1574. doi:10.1016/s0022-5347(05)00703-2
74. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer*. 1997;80(10):1954-1960.
75. Kaasa S, Aass N, Mastekaasa A, Lund E, Fosså SD. Psychosocial well-being in testicular cancer patients. *Eur J Cancer*. 1991;27(9):1091-1095. doi:10.1016/0277-5379(91)90299-s
76. Schepisi G, De Padova S, De Lisi D, Casadei C, Meggiolaro E, Ruffilli F, et al. Psychosocial issues in long-term survivors of testicular cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:113. doi:10.3389/fendo.2019.00113
77. Smith AB, Rutherford C, Butow P, Olver I, Luckett T, Grimison P, et al. A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors. *Psychooncology*. 2018;27(4):1129-1137. doi:10.1002/pon.4596
78. Fosså SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1249-1254. doi:10.1200/jco.2003.08.163
79. Shrem NS, Wood L, Hamilton RJ, Kuhathaas K, Czaykowski P, Roberts M, et al. Testicular cancer survivorship: long-term toxicity and management. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(8):257-272. doi:10.5489/cuaj.8009
80. Dahl AA, Mykletun A, Fosså SD. Quality of life in survivors of testicular cancer. *Urol Oncol*. 2005;23(3):193-200. doi:10.1016/j.urolonc.2005.03.004
81. Wang AW, Hoyt MA. Cancer-related masculinity threat in young adults with testicular cancer: the moderating role of benefit finding. *Anxiety Stress Coping*. 2020;33(2):207-215. doi:10.1080/10615806.2020.1713447
82. Carpentier MY, Fortenberry JD. Romantic and sexual relationships, body image, and fertility in adolescent and young adult testicular cancer survivors: a review of the literature. *J Adolesc Health*. 2010;47(2):115-125. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.04.005
83. De Padova S, Casadei C, Berardi A, Bertelli T, Filograna A, Cursano MC, et al. Caregiver emotional burden in testicular cancer patients: from patient to caregiver support. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:318. doi:10.3389/fendo.2019.00318
84. Skoogh J, Steineck G, Johansson B, Wilderäng U, Stierner U. Psychological needs when diagnosed with testicular cancer: findings from a population-based study with long-term follow-up. *BJU Int*. 2013;111(8):1287-1293. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11696.x
85. Doyle R, Craft P, Turner M, Paterson C. Identifying the unmet supportive care needs of individuals affected by testicular cancer: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2022. doi:10.1007/s11764-022-01219-7
86. Gandaglia G, Becker A, Trinh QD, Abdollah F, Schiffmann J, Rognmann F, et al. Long-term survival in patients with germ cell testicular cancer: a population-based competing-risks regression analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):103-112. doi:10.1016/j.ejso.2013.09.019
87. Lavi A, Clark R, Ly TL, Nair SM, Hetou K, Haan M, et al. Long-term testis cancer survivors in Canada-mortality risks in a large population-based cohort. *Eur Urol Open Sci*. 2020;22:54-60. doi:10.1016/j.euros.2020.10.005
88. Fung C, Travis LB. Testicular cancer survivorship: looking back to move forward. *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3531-3534. doi:10.1200/jco.21.01984
89. Hellesnes R, Myklebust T, Fosså SD, Bremnes RM, Karlsdottir Á, Kvammen Ø, et al. Testicular cancer in the Cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3561-3573. doi:10.1200/jco.21.00637

À propos des auteurs



Arman Zereshkian, M.D.

Le Dr Zereshkian est un résident en quatrième année d'oncologie médicale à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de pharmacie et sa formation médicale de premier cycle à l'Université de Toronto, et a suivi une formation en médecine interne à l'Université McMaster.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada*



Erica S. Tsang, M.D.

La D^{re} Tsang est oncologue médicale gastro-intestinale au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle a effectué sa formation en médecine interne et en oncologie médicale à l'Université de la Colombie-Britannique, puis a suivi une formation complémentaire en oncologie gastro-intestinale et en oncologie de phase précoce à l'Université de la Californie, à San Francisco. Ses intérêts de recherche portent sur la génomique et les essais cliniques, et plus particulièrement sur le cancer du pancréas.

Établissement : *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network, Université de Toronto, Canada*

Un paradigme en évolution pour le cancer pancréatique à la limite de la résecabilité et localement avancé : stratégies actuelles et perspectives d'avenir

Arman Zereshkian, M.D.
Erica S. Tsang, M.D.

Introduction

L'adénocarcinome canalaire pancréatique (ACCP) est un cancer du tractus gastro-intestinal qui a vu son incidence estimée doubler au niveau mondial au cours des deux dernières décennies¹. Malgré une sensibilisation accrue, des innovations en matière de génomique et de découverte de médicaments, le taux de survie à 5 ans reste faible, à savoir seulement de 10 %. Cela s'explique en partie par le fait que la majorité des patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie, en plus d'une maladie récalcitrante à la chimiothérapie².

Pour une guérison possible, la résection chirurgicale est nécessaire, mais elle n'est possible que pour les 10 % des patients qui présentent une maladie résecable et potentiellement pour ceux qui présentent une maladie à la limite de la résecabilité³. Le cancer du pancréas localement avancé représente environ 30 % des patients atteints d'ACCP et la plupart d'entre eux ne peuvent bénéficier d'une chirurgie à visée curative en raison d'une invasion vasculaire importante et d'une infiltration localisée des tissus mous péripancréatiques. En cas de maladie localement avancée, une chimiothérapie d'induction est souvent utilisée pour identifier le sous-groupe de patients qui se prêtent le mieux aux traitements locaux et ceux qui risquent de développer des métastases par la suite. Les schémas thérapeutiques utilisés pour les patients atteints d'ACCP localement avancé sont souvent extrapolés à partir d'essais portant sur des patients atteints d'une maladie métastatique. Dans certains cas, des réponses au traitement

néoadjuvant ont permis une résection chirurgicale, bien que ces résections agressives aient été associées à une morbidité importante⁴.

L'identification du traitement néoadjuvant optimal pour les patients atteints d'un cancer pancréatique à la limite de la résecabilité (CPLR) et localement avancé (CPLA) suscite un intérêt croissant dans le but d'améliorer les résultats. Nous passerons ici en revue les stratégies thérapeutiques pour les CPLR et les CPLA, en mettant l'accent sur les nouveaux schémas thérapeutiques systémiques, la chimioradiothérapie (CRT) et les différentes modalités de radiothérapie (RT).

Tout est dans la définition

La définition de « résecabilité » a fait l'objet d'un débat intense et demeure variable. Les définitions du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) pour la résecabilité, la résecabilité limite et la maladie localement avancée sont basées sur l'envahissement du réseau vasculaire artériel et veineux, à savoir l'artère mésentérique supérieure (AMS), le tronc cœliaque, l'artère hépatique commune, la veine mésentérique supérieure (VMS) et la veine porte (**Figure 1**).

L'évolution des techniques chirurgicales a permis d'améliorer la résecabilité de ce qui était auparavant classé comme un CPLR. Il existe également une grande ambiguïté sur ce qui constitue la résecabilité limite, car les patients qui ont un CPLA sont parfois définis comme ayant un CPLR et vice versa^{5,6}. De manière générale, les patients atteints d'un CPLR doivent

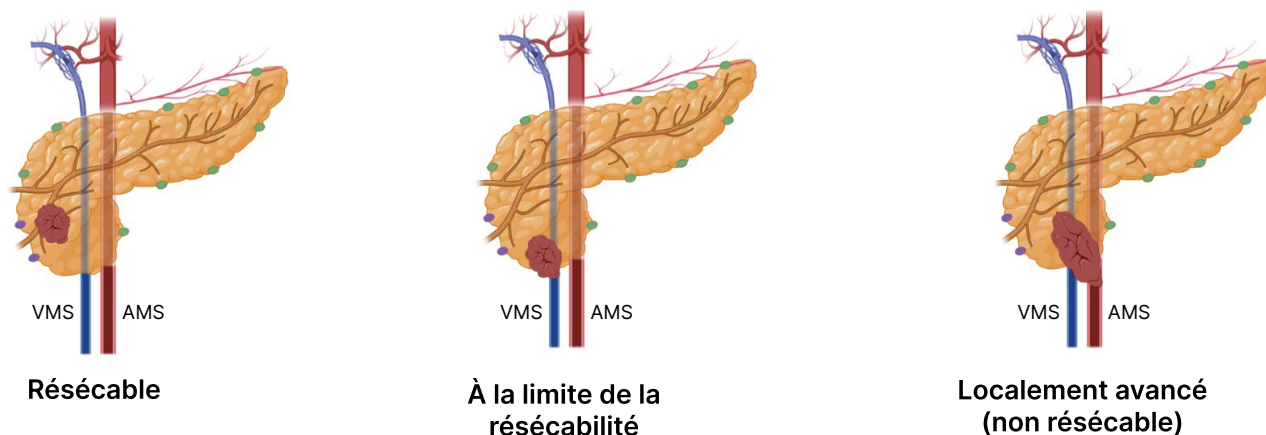


Figure 1. Illustration des cancers du pancréas résectable, à la limite de la résectabilité et localement avancé (non résectable). La figure présente les définitions basées sur l'implication de la veine mésentérique supérieure (VMS) ou de l'artère mésentérique supérieure (AMS); avec l'aimable autorisation de Arman Zereshkian, M.D. et Erica S. Tsang, M.D.

présenter une implication avec l'AMS de $< 180^\circ$, un segment court ou un petit contact avec l'artère hépatique commune ou le tronc cœliaque, tandis que les patients atteints d'un CPLA présentent une implication de $\geq 180^\circ$ de l'AMS. D'autres lignes directrices, dont la classification du MD Anderson (MDACC) et l'International Association of Pancreatology (IAP), incluent une légère variation concernant l'atteinte du tronc cœliaque, de l'artère hépatique commune, de la VMS et de la veine porte. En revanche, s'il n'y a pas d'options de reconstruction ou si l'on constate une atteinte des vaisseaux de $\geq 180^\circ$ ou une atteinte du duodénum, une classification de CPLA est attribuée⁷. Lorsque cela est possible, les décisions relatives au traitement des patients atteints de CPLR/CPLA doivent être prises dans un cadre multidisciplinaire impliquant des chirurgiens hépatobiliaires, des radio-oncologues et des oncologues médicaux expérimentés⁸.

Le cancer pancréatique à la limite de la résectabilité

L'approche thérapeutique optimale pour les patients atteints d'un CPLR n'est pas encore définie. Sur la base des données actuellement disponibles, les lignes directrices recommandent généralement une chimiothérapie (CT) néoadjuvante (N). La justification invoquée par les cliniciens pour proposer la CT-N est d'augmenter les taux de résection avec marge négative (R0), d'identifier les patients dont la maladie progresse rapidement et à qui l'on peut épargner

une chirurgie inutile et d'optimiser les chances de thérapie périopératoire, en particulier si l'on considère qu'une convalescence postopératoire prolongée peut empêcher l'instauration en temps voulu d'une thérapie adjuvante. Il est également possible d'améliorer la survie globale en traitant la maladie micrométastatique. Il convient de noter que certains essais incluent des patients atteints d'une maladie résectable, d'un CPLR ou d'un CPLA, ce qui complique l'interprétation de ces données.

Optimiser les approches de la thérapie systémique d'induction pour les CPLR

Le Tableau 1 résume les études récentes dans le cancer pancréatique à la limite de la résectabilité. L'étude néerlandaise PREOPANC est l'une des plus grandes études multicentriques de phase III visant à évaluer le rôle de la chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante (N) chez les patients atteints d'un ACCP résectable ou d'un CPLR⁹. Dans cet essai, les patients ont été randomisés pour recevoir la gemcitabine en néoadjuvant avec de la radiothérapie (36 Gy en 15 fractions), puis 2 doses hebdomadaires de gemcitabine, suivies d'une chirurgie et de gemcitabine en adjuvant pendant 4 cycles par rapport à une chirurgie d'abord, suivie de gemcitabine en traitement adjuvant pendant 6 cycles. Une analyse actualisée publiée en 2022 a démontré une différence de la SG médiane de 1,4 mois (15,7 mois contre 14,3 mois) en faveur du groupe CRT-N, malgré un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,73. La SG à 5 ans était plus élevée (20,5 %) dans le groupe néoadjuvant que

Nom de l'essai	Phase	Population	Intervention	Contrôle	Principaux résultats	Taille de l'échantillon	Région
Chimiothérapie néoadjuvante (CT-N) seulement							
Prep-02/JASPO5	II/III	CPLR	CT-N (gemcitabine + S1) suivie de chirurgie	Chirurgie d'emblée	Survie globale	360	Corée du Sud, Japon
NUPAT-01	II	CPLR	CT-N (FOLFIRINOX) suivie de chirurgie	CT-N (G/N) suivie de chirurgie	Taux de résection R0	51	Japon
ESPAC-5	III	CPLR	CT-N (FOLFIRINOX ou gemcitabine + capécitabine ou CRT-N) suivie de chirurgie	Chirurgie d'emblée	Taux de recrutement et taux de résection	90	Royaume-Uni, Allemagne
NEOLAP-AIO-PAK-0113	II	CPLA	CT-N (FOLFIRINOX)	CT-N (G/N)	Taux de conversion chirurgicale	130	Allemagne
Radiothérapie néoadjuvante seule ou après la chimiothérapie néoadjuvante							
A021501	II	CPLR	CT-N + radiothérapie	CT-N	Survie globale	126	É.-U.
LAPC-1	II	CPLA	FOLFIRINOX + RSC	FOLFIRINOX	Survie globale	50	Pays-Bas
SMART	II	CPLA	Radiothérapie d'ablation guidée par IRM	s.o.	Toxicité gastro-intestinale (paramètre secondaire de la SG)	133	É.-U., Israël
Chimioradiothérapie néoadjuvante (CRT-N)							
LAP07	III	CPLR ou CPLA	CT-N (gemcitabine) + CRT-N (capécitabine)	CT-N (gemcitabine)	Survie globale	449	France
Essai NCT01458717	II/III	CPLR	CRT-N suivie de chirurgie	Chirurgie seule	Taux de résection R0	58	Corée du Sud
JCOG1106	II	CPLA	CT-N (S1) suivie de CRT-N	CT-N (gemcitabine) suivie de CRT-N	Survie globale	100	Japon
JCOG1407	II	CPLA	CT-N (FOLFIRINOX)	CT-N (gemcitabine + nab-paclitaxel)	Survie globale	126	Japon

Nom de l'essai	Phase	Population	Intervention	Contrôle	Principaux résultats	Taille de l'échantillon	Région
JASPAC05	II	CPLR	CRT-N (S1)	s.o.	Taux de résection R0	50	Japon
CONKO-007	III	CPLR ou CPLA	CT-N (FOLFIRINOX) + CRT-N	CT-N	Résecabilité de la tumeur	180	Allemagne
PREOPANC-1	III	Cancer pancréatique résecable ou CPLR	CRT-N (gemcitabine) suivie de chirurgie	Chirurgie suivie de gemcitabine en adjuvant	Survie globale	246	Pays-Bas
NCT01591733	II	CPLR	CT-N (FOLFIRINOX) + CRT-N (capécitabine)	s.o.	Taux de résection R0	48	É.-U.
PREOPANC-2	III	CPLR	CRT-N (gemcitabine) suivie de chirurgie puis de gemcitabine en adjuvant	CT-N (FOLFIRINOX) suivie de chirurgie	Survie globale	375	Pays-Bas
Ascott et al.	II	CPLR	CRT-N (nab-paclitaxel)	CRT-N (5-FU ou gemcitabine)	Toxicité (paramètres secondaires : échec local et conversion de la résecabilité)	50	É.-U.
T2212	II	CPLA	CT-N (GOFL) + CRT-N (gemcitabine)	CT-N (FOLFIRINOX) + CRT-N (gemcitabine)	Survie sans progression	55	Taiwan

Tableau 1 Résumé des études récentes concernant les soins aux patients atteints d'un cancer du pancréas à la limite de la résecabilité ou d'un cancer du pancréas localement avancé; avec l'aimable autorisation de Arman Zereshtkian, M.D. et Erica S. Tsang, M.D.
Abréviations : **CPLA** : cancer pancréatique localement avancé; **CPLR** : cancer pancréatique à la limite de la résecabilité; **CT-N** : chimiothérapie néoadjuvante; **CRT-N** : chimioradiothérapie néoadjuvante; **É.-U.** : États-Unis; **RSC** : radiothérapie stéréotaxique corporelle; **s.o.** : sans objet

dans le groupe chirurgie d'emblée (6,5 %). Une analyse du sous-groupe des patients atteints de maladie à la limite de la résectabilité a favorisé la chimioradiothérapie néoadjuvante. Cet essai a recruté des patients entre 2013 et 2017, et depuis lors, la norme de soins pour le traitement adjuvant a changé pour inclure des régimes d'associations. D'autres essais utilisant ces schémas sont donc nécessaires. Il convient de noter que plus de la moitié des patients qui ont participé à cet essai étaient âgés de plus de 65 ans et avaient un statut de performance de 1 ou 2 selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Ce schéma thérapeutique reste donc applicable aux patients plus fragiles ou plus âgés qui pourraient ne pas être aptes à recevoir la chimiothérapie adjuvante standard.

L'essai multicentrique de phase II ESPAC5 a comparé la chirurgie d'emblée à trois traitements néoadjuvants différents et a inclus 90 patients atteints de maladie à la limite de la résectabilité¹⁰. Les trois bras de traitements néoadjuvants comprenaient la gemcitabine/capécitabine pendant deux cycles, le FOLFIRINOX pendant 4 cycles et la chimioradiothérapie néoadjuvante (CRT-N) avec la capécitabine pendant 5 semaines. Tous les patients ayant subi une intervention chirurgicale ont reçu un traitement adjuvant à la discrétion de l'oncologue traitant. Les principaux paramètres de l'essai étaient le recrutement des patients et la résection chirurgicale. Une survie sans maladie (SSM) à un an de 33 % a été observée dans le groupe chirurgie seule, comparativement à 59 % pour les groupes avec les thérapies néoadjuvantes (données compilées). L'essai a rapporté que la survie globale (SG) à 1 an était de 39 % pour la chirurgie d'emblée contre 78 % avec la gemcitabine/capécitabine, 84 % pour le FOLFIRINOX et 60 % chimioradiothérapie. Ces différences de SG à 1 an étaient significatives ($p = 0,0028$). Cependant, il n'y a pas eu de différences significatives dans les taux de résection R0 entre la CT-N et la CRT-N. Il faut souligner que la gemcitabine adjuvante était le traitement de référence au moment de la conception de l'essai, mais que de nouveaux traitements de référence sont devenus disponibles vers la fin de l'essai. Les résultats de l'essai ESPAC5 ont montré que la CT-N ou la CRT-N permettait d'augmenter la proportion de patients en vie à un an par rapport à ceux qui avaient subi une chirurgie d'emblée et un traitement adjuvant seul. Cet essai de faisabilité a démontré que le traitement néoadjuvant est possible et peut-être

efficace dans le traitement des patients atteints d'un CPLR, mais les résultats à long terme n'ont pas encore été publiés.

L'essai PREOPANC-2, récemment publié, est un vaste essai de phase III qui a été mené dans 19 centres aux Pays-Bas auprès de 375 patients atteints d'ACCP résectable et de CPLR¹¹. Les patients ont été randomisés entre 8 cycles de FOLFIRINOX suivis d'une chirurgie sans traitement adjuvant ou un traitement néoadjuvant à la gemcitabine avec radiothérapie hypofractionnée (36 Gy en 15 fractions au cycle 2), suivis d'une chirurgie puis de 4 cycles de gemcitabine adjuvante. L'essai a rapporté une SG médiane de 21,9 mois dans le bras FOLFIRINOX en néoadjuvant comparée à une SG médiane de 21,3 mois dans le bras chimioradiothérapie (RRI : 0,87, $p = 0,28$). Les taux de résection étaient également comparables, soit 77 % avec FOLFIRINOX et 75 % avec la chimioradiothérapie. On notera que la gemcitabine en traitement adjuvant seul n'est généralement pas utilisée, à moins que les patients ne soient pas aptes à recevoir des traitements combinés. L'applicabilité du bras chimioradiothérapie reste donc incertaine.

Des études de moindre envergure ont été menées pour comparer les schémas de chimiothérapie modernes dans l'ACCP à la LR. Yamaguchi *et al.* ont rapporté les résultats de l'étude de phase II NUPAT-01 qui a inclus 51 patients atteints de CPLR. Les patients ont reçu soit FOLFIRINOX pendant 4 cycles, soit gemcitabine/nab-paclitaxel pendant 2 cycles. Il n'y avait pas de bras de chirurgie seule¹². Dans cet essai, 15,7 % des patients n'ont pas subi d'intervention chirurgicale. L'analyse en intention de traiter a montré une SG à 3 ans de 54,7 % et une SG à 5 ans de 36,6 %. De plus, le groupe FOLFIRINOX a montré une amélioration de la survie sans maladie invasive (SSMI), $p = 0,044$). Aucune différence significative de SG n'a été observée entre les deux groupes.

D'autres agents ont été utilisés en dehors de l'Amérique du Nord pour le traitement du cancer du pancréas, comme le S-1, qui a été utilisé dans les pays asiatiques. L'étude japonaise de phase II/III Prep-02/JSAP05 a examiné le rôle de 2 cycles de gemcitabine préopératoire combinée au S-1 par rapport à la chirurgie d'emblée chez 364 patients atteints de cancers du pancréas résectables et à la LR¹³. Tous les patients ont reçu un traitement adjuvant avec S-1 pendant 6 mois s'ils avaient subi une résection à visée curative. Les résultats intermédiaires de cet essai ont été présentés lors

de la réunion de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2019. Les conclusions ont montré une SG médiane de 36,7 mois chez ceux qui ont reçu la CT-N comparativement 26,6 mois chez ceux qui ont subi une chirurgie d'emblée. Les taux de résection R0 étaient similaires dans les deux groupes¹⁴. Un essai de phase II récent mené au Japon par Kondo *et al.* a évalué l'utilisation de 6 cycles de gemcitabine, de nab-paclitaxel et de S-1 comme CT-N pour le cancer pancréatique à la LR. Cette étude à bras unique portant sur 47 patients a montré un taux de résection R0 impressionnant de 86 % avec une SG médiane de 41 mois¹⁵. Une autre étude japonaise de phase II à bras unique, JASPAC05, a ensuite été menée auprès de 41 patients atteints de CPLR, qui ont reçu le S-1 avec une radiothérapie concomitante (50,4 Gy en 28 fractions), puis une chirurgie. Le taux de résection R0 était de 63 %, avec une SG médiane à 2 ans de 30,8 mois¹⁶.

La radiothérapie peut-elle augmenter les réponses?

Le rôle de la radiothérapie lorsqu'ajouté après la chimiothérapie d'induction initiale pour le CPLR a été exploré dans un certain nombre d'études. Murphy et ses collègues ont rapporté les résultats d'une étude monocentrique de phase II portant sur 48 patients atteints de CPLR qui ont reçu une chimiothérapie d'induction initiale par FOLFIRINOX pendant 8 cycles. En cas de résolution de l'atteinte vasculaire, une chimioradiothérapie de courte durée (5 Gy x 5 avec protons) était administrée. Si l'atteinte vasculaire persistait, les patients subissaient une chimioradiothérapie de longue durée (50,4 Gy en 28 fractions avec une marge vasculaire de 58,8 Gy en 28 fractions) avec du 5-fluorouracile ou de la capécitabine. Les résultats de cette petite étude semblent prometteurs, avec une résection R0 observée chez 31 patients (65 %) et une SG à 2 ans de 72 %¹⁷.

Dans un essai de phase II/III mené dans plusieurs centres coréens, Jang *et al.* ont évalué le rôle de la chimioradiothérapie néoadjuvante (radiothérapie externe de 54 Gy) avec la gemcitabine par rapport à la chirurgie d'emblée suivie d'une chimioradiothérapie chez les patients atteints de CPLR¹⁸. Cette étude a été interrompue prématurément en raison d'un avantage statistiquement significatif du traitement néoadjuvant, alors que 50 patients avaient été recrutés sur les 110 prévus. Dans l'analyse en intention de traiter (ITT), la SG à 2 ans était de 41 % dans le groupe néoadjuvant contre 26 % dans le groupe chirurgie d'emblée. La SG médiane

était significativement plus longue dans le groupe avec traitement néoadjuvant (21 mois) que dans le groupe chirurgie et CRT ultérieure (12 mois)¹⁹. Notons qu'il s'agissait d'une petite étude portant sur 50 patients, qui a donné l'impulsion à d'autres essais évaluant l'utilisation de la CRT-N par rapport à la CRT adjuvante.

La radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC) a été présentée comme capable d'administrer une dose biologiquement efficace (BED, *biologically effective dose*) plus élevée dans un laps de temps plus court. Les premières petites études sur la RSC dans le cas du CPLR ont été rapportées comme permettant à environ 50 % des patients de procéder à une résection chirurgicale^{20,21}. À la lumière de ces résultats, la RSC a été étudiée dans le cadre de l'essai de phase II Alliance A021501, de plus grande envergure. Dans cet essai, 126 patients atteints de CPLR ont été randomisés pour recevoir 8 cycles de FOLFIRINOX préopératoire ou 7 cycles de FOLFIRINOX suivis d'une RSC (33-40 Gy en 5 fractions) ou d'une radiothérapie hypofractionnée guidée par l'image (25 Gy en 5 fractions)¹⁹. En l'absence de progression de la maladie, les patients subissaient une résection chirurgicale. Le paramètre principal d'évaluation étant la SG à 18 mois, l'essai avait la puissance pour comparer la SG à 18 mois à une référence historique de 50 % de survie à 18 mois, plutôt que de comparer les deux groupes. Lors de l'analyse intermédiaire, seuls 33 % des patients avaient subi une résection R0 dans le bras 2 (bras combiné), et ce bras a donc été fermé prématurément. Le recrutement des patients s'est poursuivi dans le bras 1 (FOLFIRINOX seul). Les résultats indiquent une SG à 18 mois de 66,7 % dans le bras chimiothérapie seule, contre 47,3 % dans le bras radiothérapie seule. Il faut souligner que le taux médian d'antigène glucidique 19-9 (CA19-9) était plus élevé dans le groupe avec radiothérapie (une médiane de 260 dans le groupe irradié contre une médiane de 167 dans le groupe chimiothérapie). Un pourcentage plus faible de patients dans le groupe avec radiothérapie a subi une résection chirurgicale (35 %) par rapport à 49 % après FOLFIRINOX seul, ce qui peut avoir eu un impact sur le paramètre d'évaluation principal. On pense également que cela pourrait refléter l'hétérogénéité des centres de recrutement, qui n'étaient peut-être pas tous des centres de traitement du cancer pancréatique à haut volume. Dans l'ensemble, cette étude a permis de consolider le rôle de FOLFIRINOX en tant que traitement néoadjuvant du CPLR.

Cancer pancréatique localement avancé

Le **Tableau 1** résume les études récentes pour le cancer pancréatique localement avancé (CPLA). Le FOLFIRINOX demeure le schéma thérapeutique le plus couramment utilisé pour les patients atteints de CPLA, malgré l'absence de données prospectives randomisées de phase III. L'étude JCOG1407 a comparé le FOLFIRINOX à la gemcitabine/nab-paclitaxel chez 126 patients atteints de CPLA²². Cet essai a fait état d'une plus grande efficacité par rapport aux chiffres historiquement obtenus avec la gemcitabine seule, avec une SG à 1 an de 77,4 % et 82,5 % dans les groupes FOLFIRINOX et gemcitabine/nab-paclitaxel, respectivement. La SSP médiane était de 11,2 mois et de 9,4 mois dans les groupes FOLFIRINOX et gemcitabine/nab-paclitaxel, respectivement. Dans une méta-analyse au niveau des patients, Suker *et al.* ont examiné 13 études portant sur un total de 355 patients atteints de CPLA. Le pourcentage de patients ayant reçu une radiothérapie variait de 31 % à 100 %²³. Globalement, le FOLFIRINOX semble avoir une SG médiane plus longue que la gemcitabine.

D'autres régimes à base de gemcitabine ont été étudiés. Kunzmann et ses collègues ont rapporté les résultats de l'essai de phase II NEOLAP-AIO-PAK-0113 qui incluait des patients atteints de CPLA, dans lequel les patients ont reçu 2 cycles de gemcitabine et de nab-paclitaxel. Si aucun signe de progression de la maladie n'était observé, les patients étaient alors randomisés pour recevoir 2 cycles supplémentaires de gemcitabine/nab-paclitaxel ou 4 cycles de FOLFIRINOX. Aucune différence n'a été observée dans le paramètre d'évaluation principal du taux de conversion chirurgicale (résection macroscopique complète de la tumeur), soit 35,9 % dans le groupe gemcitabine/nab-paclitaxel contre 43,9 % dans le groupe FOLFIRINOX séquentiel ($p = 0,38$). Aucune différence significative de survie globale n'a été notée entre les deux stratégies (SG médiane de 18,5 mois c. 20,7 mois respectivement, $p = 0,53$)²⁴. La gemcitabine seule n'est généralement pas utilisée en raison des faibles taux de conversion en résecabilité. Elle est réservée aux patients qui ne supporteraient pas une chimiothérapie combinée.

D'autres combinaisons chimiothérapeutiques en dehors de FOLFIRINOX et de la gemcitabine ont également été étudiées. Arscott *et al.* ont recruté 50 patients atteints de CPLR et de CPLA. Parmi eux, 28 patients ont reçu simultanément du nab-paclitaxel et de la radiothérapie (52,5 Gy au total)

et 22 patients ont reçu une chimioradiothérapie standard (54,5 Gy au total)²⁵. La toxicité était un critère d'évaluation principal, les toxicités étant similaires dans les deux groupes. Une proportion plus élevée de patients (9 sur 28; 32 %) a été opérée dans le groupe nab-paclitaxel que dans le groupe chimioradiothérapie standard (3 sur 22; 14 %). L'essai T2212 du *Taiwan Cooperative Oncology Group* a utilisé la gemcitabine, l'oxaliplatine, le 5-FU/leucovorine (GOFL) ou le FOLFIRINOX comme traitement d'induction, puis les patients ont subi une chimioradiothérapie à base de 5-FU ou de gemcitabine (5040 cGy/28 fractions)²⁶. Aucune différence en termes de SSP ou de SG n'a été observée entre ces deux bras.

Rôle de la radiothérapie dans le CPLA

Comme pour le CPLR, l'adjonction de la radiothérapie à la chimiothérapie a également été étudiée. L'objectif de la radiothérapie dans ces circonstances est d'obtenir un contrôle local. Dans une série d'autopsies rapides de patients atteints d'ACCP de stade III et IV, 30 % d'entre eux sont décédés des suites d'une maladie destructrice locale, à savoir l'infiltration de la tumeur dans les structures voisines²⁷. Sur le plan clinique, cela se manifeste par des douleurs épigastriques et dorsales, une obstruction du canal gastrique, des hémorragies et un ictère obstructif. Le contrôle local par la radiothérapie vise à prévenir ces types de complications et à améliorer les résultats.

Dans l'essai LAP-07, les patients atteints de CPLA ont été initialement randomisés pour recevoir soit de la gemcitabine seule, soit de la gemcitabine associée à de l'erlotinib pendant quatre cycles²⁸. Si aucun signe de progression n'était observé après la chimiothérapie d'induction, les patients étaient randomisés pour recevoir soit une chimioradiothérapie avec de la capécitabine (54 Gy de radiothérapie externe avec de la capécitabine à 1600 mg/m² par jour), soit deux mois supplémentaires de gemcitabine seule. Le paramètre d'évaluation principal était la SG. L'essai a été interrompu prématurément (442 patients recrutés sur les 820 prévus) en raison de la futilité de l'analyse intermédiaire, qui n'a révélé aucune différence avec la chimioradiothérapie (ou avec l'utilisation de l'erlotinib). L'analyse en ITT n'a montré aucune différence de SG entre les schémas de chimiothérapie d'induction (SG médiane de 13,6 mois avec la gemcitabine seule et de 11,9 mois avec la gemcitabine/erlotinib; RRI : 1,19). Une analyse en ITT de la seconde randomisation comparant la chimioradiothérapie

à la chimiothérapie n'a pas non plus montré de différence en termes de SG (15,2 mois et 16,5 mois respectivement; RRI : 1,03). Certaines déviations dans la radiothérapie ont été notées (18 % des patients ont subi des déviations majeures, 50 % des patients ont subi des déviations mineures), bien que cela ne semble pas avoir d'impact sur les résultats en termes de survie.

Ce concept de chimioradiothérapie après la chimiothérapie d'induction a été étudié plus en détail dans l'essai de phase III CONKO-007, dans lequel les patients atteints de CPLA ont reçu 3 mois de chimiothérapie d'induction avec soit le FOLFIRINOX, soit de la gemcitabine en monothérapie. Si aucune progression n'était observée, les patients étaient alors randomisés pour poursuivre la chimiothérapie pendant 3 mois supplémentaires ou pour recevoir une chimioradiothérapie (50,4 Gy) avec de la gemcitabine. Le paramètre d'évaluation principal était la SG, mais il a été modifié par la suite pour le taux de résection R0 en raison de la lenteur du recrutement des patients. Sur une période de 8 ans, 525 patients ont été recrutés, dont 335 ont été randomisés. Parmi les 122 patients ayant subi une intervention chirurgicale, le taux de résection R0 était plus élevé dans le groupe chimioradiothérapie (69 %) que dans le groupe gemcitabine seule (50 %). Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée lors de la comparaison des taux de résection R0 parmi tous les patients randomisés (25 % dans le groupe chimioradiothérapie contre 18 % dans le groupe gemcitabine seule, $p = 0,11$). Aucune différence n'a été observée en termes de SSP ou de SG²⁹.

L'essai de phase II JCOG1106 publié par Ioka *et al.* a inclus des patients atteints de CPLA et a évalué le rôle de la chimioradiothérapie d'emblée par rapport à la chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie. Les patients du bras A ont reçu une chimioradiothérapie avec S-1, tandis que les patients du bras B ont reçu de la gemcitabine pendant 12 semaines suivie d'une radiothérapie avec S-1. Les résultats rapportés dans cet essai ont favorisé la chimioradiothérapie seule. La SG médiane à 2 ans était plus longue dans le bras A que dans le bras B (36,9 % contre 18,9 %, respectivement)³⁰, bien que la gemcitabine en monothérapie soit maintenant rarement utilisée dans ce contexte.

Nouvelles techniques de radiothérapie dans le CPLA

Des technologies plus récentes, telles que la radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC, de l'anglais SBRT), ont facilité l'administration précise d'une dose élevée de rayonnement pour traiter les CPLA. Les premières petites études ont démontré des taux de contrôle local élevés avec la RSC, de l'ordre de 89 % à 100 %³¹⁻³³. La radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité (RCMI, de l'anglais IMRT) et les techniques guidées par l'image ont été explorées pour permettre une escalade de la dose dans certaines zones de la tumeur afin de maximiser l'effet du traitement et de minimiser les toxicités. Rudra et ses collègues ont utilisé la radiothérapie guidée par imagerie par résonance magnétique (RTgIRM), y compris le fractionnement conventionnel, l'hypofractionnement et la RSC pour traiter 44 patients atteints de CPLA non résectable³⁴. Les patients ayant reçu des doses élevées de radiations ont bénéficié d'une meilleure SG à 2 ans que ceux ayant reçu des doses standard (49 % contre 30 %, respectivement, $p = 0,03$). Dans une autre étude, Krishnan *et al.* ont examiné les résultats de 200 patients atteints de CPLA traités par chimiothérapie d'induction suivie d'une chimioradiothérapie, 24 % d'entre eux ayant reçu une RCMI à doses croissantes³⁵. Ceux ayant reçu une dose biologiquement efficace (BED) > 70 Gy ont obtenu une SG plus longue (médiane de 17,8 mois contre 15 mois, $p = 0,03$), sans différence significative en termes de toxicité.

Crane et ses collègues ont utilisé une radiothérapie à forte dose hypofractionnée (98 Gy BED) pour traiter 119 patients atteints de CPLA dans le cadre d'une étude de cohorte monocentrique après une chimiothérapie d'induction d'une durée médiane de 4 mois³⁶. La SG à 2 ans, à partir du moment de la radiothérapie d'ablation, était de 38 % et la SG médiane à partir du diagnostic était de 26,8 mois. Un échec locorégional est survenu chez 32,8 % des patients à 2 ans. Compte tenu de ces résultats prometteurs, d'autres études utilisant la radiothérapie d'ablation chez les patients atteints de CPLA sont justifiées.

Un certain nombre de nouvelles thérapies basées sur la radiothérapie sont actuellement utilisées dans le traitement du CPLR/CPLA. Il s'agit notamment de l'électrochimiothérapie, de la radiothérapie par protons et ions carbone, et

Identification de l'enregistrement	Phase	Population	Intervention	Contrôle	Principaux résultats	Taille de l'échantillon anticipée	Région
NCT02676349	II ECR	CPLR	CT-N (FOLFIRINOX) + CRT	CT-N (FOLFIRINOX)	Taux de résection R0	130	France
NCT05634564	II à un seul bras, en ouvert	CPLR	Gemcitabine + tislelizumab + nab paclitaxel + radiothérapie	s.o.	Taux de réponse objective	62	Chine
NCT05083247 (STEREOPAC)	II ECR	CPLR	CT-N (FOLFIRINOX) x 8 cycles	CT-N (FOLFIRINOX) x 6 cycles suivie de RSC	Survie sans maladie et taux de résection R0	256	Belgique
NCT05415917	II en ouvert	Résécable ou CPLR ou CPLA	CT-N suivie de chirurgie gemcitabine + capécitabine	CT-N suivie de chirurgie + observation	Innocuité	75	É.-U.
NCT03777462	II	CPLR	CRT-N	CT-N seule	Survie globale	150	Chine
NCT03983057	III	CPLR ou CPLA	CT-N (FOLFIRINOX) + anticorps PD-1	CT-N (FOLFIRINOX)	Survie sans progression	830	Chine
NCT03563248	II	CPLR ou CPLA	CT-N + losartan + nivolumab + RSC	CT-N + RSC	Taux de résection R0	168	É.-U.
NCT04390399	II en ouvert	CPLA ou métastatique	CT standard + aldoxorubicine + thérapie PD-L1	CT standard	Survie sans progression	328	É.-U.
NCT02598349	II	CPLR ou CPLA	CRT-N (radiothérapie par protons)	s.o.	Survie globale	60	É.-U.
NCT03377491	III	CPLA	CRT-N (champ de traitement de la tumeur + chimiothérapie)	CT standard	Survie globale	556	Multicentrique (multiples pays)
NCT02539537 (NEOPAN)	III	CPLA	FOLFIRINOX	gemcitabine	Survie sans progression	171	France
NCT03899636	III	CPLA	FOLFIRINOX + électroporation irréversible (Nanoknife™)	FOLFIRINOX	Survie globale	528	É.-U.
NCT04986930 (SABER)	II	CPLA	CT-N (FOLFIRINOX) + RSC	CT-N (FOLFIRINOX)	Survie globale	92	Corée du Sud

Identification de l'enregistrement	Phase	Population	Intervention	Contrôle	Principaux résultats	Taille de l'échantillon anticipée	Région
NCT03941093 (LAPIS)	II	CPLA	CT-N + pamrevlumab	CT-N	Survie globale	284	Multicentrique (multiples pays)
NCT04617821	III	CPLR	CT-N (mFOLFIRINOX)	CT-N (gemcitabine + nab-paclitaxel)	Survie globale	300	Chine
NCT03257033	III	CPLA	CT-N + radiothérapie suivies de gemcitabine intra-artérielle	CT-N + radiothérapie	Survie globale	320	É.-U., Belgique
NCT05466799	II	CPLA	FOLFIRINOX+ Oncosil™	FOLFIRINOX	Innocuité + taux contrôle local de la maladie	80	Belgique, Italie, Espagne, Royaume-Uni
NCT04821284	I/II	CPLA ou métastatique	CT standard + sonoporation	CT standard	Survie sans progression	120	É.-U., Norvège
NCT01585805	I/II	CPLA ou métastatique	Gemcitabine + cisplatine + véliparib	Gemcitabine + cisplatine	Dose optimale + taux de réponse	107	É.-U., Canada, Israël
NCT05851924	II	CPLR/ CPLA	NALIRINOX + radiothérapie d'ablation	s.o.	Survie sans événement	60	É.-U.
NCT04570943 (GABRINOX-ART)	II	CPLA	CT-N (G/N) suivie de FOLFIRINOX suivi de radiothérapie guidée par IRM	s.o.	Survie sans progression	103	France
NCT05825066	II	CPLR/ CPLA	CT-N	s.o.	Taux de résection R0	64	É.-U.
NCT02839343	II	CPLR	CT-N + radiothérapie	CT-N	Survie globale	126	É.-U., Canada

Tableau 2. Essais de phase II/III en cours chez des patients atteints d'un cancer pancréatique à la limite de la résecabilité ou d'un cancer pancréatique localement avancé (> 60 patients); avec l'aimable autorisation de Arman Zereskian, M.D. et Erica S. Tsang, M.D.

Abréviations : **CPLA :** cancer pancréatique localement avancé; **CPLR :** cancer pancréatique à la limite de la résecabilité; **CRT-N :** chimioradiothérapie néoadjuvante; **CT-N :** chimiothérapie néoadjuvante; **ECR :** essai contrôlé randomisé; **É.-U. :** États-Unis; **RSC :** radiothérapie stéréotaxique corporelle, **s.o :** sans objet

de l'électroporation. Quelques petits essais de phase I/II ont évalué ces nouveaux traitements, et d'autres essais sont nécessaires pour clarifier leur rôle chez les patients atteints de CPLR/CPLA.

Rôle émergent des vaccins anticancéreux

Le domaine des vaccins anticancéreux suscite beaucoup d'enthousiasme, avec la promesse d'avoir un impact sur le micro-environnement immunologique « froid » de la tumeur dans les cas d'ACCP. Les premiers résultats favorables d'un vaccin personnalisé à base de néoantigènes dans le cadre d'un ACCP résécable avec des survivants à long terme ont maintenant conduit à un essai prospectif de phase III, dont nous attendons les résultats avec impatience³⁷.

L'essai de phase I/II LAPC-2 a recruté 38 patients atteints de CPLA ayant reçu une chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX³⁸. Ils ont ensuite été traités par RSC (40 Gy) et 6 vaccinations bihebdomadaires de myobacterium tuées à la chaleur (IMM-101). Il y a eu 13 événements de grade 3 et un événement de grade 5, qui n'étaient pas liés à la vaccination par l'IMM-101. La durée médiane de survie était de 19 mois et 21 % des patients ont pu subir une résection.

L'étude de phase III HyperAcute-Pancreas-Immunotherapy (HAPa) est l'un des essais les plus larges menés à ce jour sur le CPLR ou CPLA³⁹. Ce vaccin était constitué de cellules cancéreuses pancréatiques allogéniques exprimant le gène murin alpha(1,3)GT, dans le but d'augmenter l'immunogénicité. Les patients atteints de CPLR ou de CPLA ont reçu d'emblée du FOLFIRINOX ou de la gemcitabine/nab-paclitaxel, suivis soit d'une immunothérapie HAPa, soit d'une chimioradiothérapie. Il n'y a pas eu de différence significative dans la SG médiane (14,9 mois vs 14,3 mois, respectivement), la survie sans progression ou les événements indésirables de grade 3. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de conversion en résecabilité.

Conclusions et perspectives futures

Le traitement des patients atteints de CPRB et de CPAL continue d'évoluer grâce aux progrès réalisés en matière de découverte de médicaments, de procédures chirurgicales et de techniques d'irradiation. Un certain nombre

d'essais cliniques sont en cours pour optimiser les schémas thérapeutiques systémiques et élucider le rôle de la radiothérapie dans ce contexte (**Tableau 2**). De nouvelles techniques d'irradiation, notamment la radiothérapie par protons, le Cyberknife™ et les ultrasons, sont à l'étude. On étudie également l'ajout d'une immunothérapie dans le traitement néoadjuvant. Dans l'ensemble, ces nouvelles approches et techniques émergentes sont très prometteuses pour améliorer les chances de survie des patients atteints de CPLR et de CPLA.

Auteur correspondant :

Erica S. Tsang

Courriel : erica.tsang@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

A.Z. : Aucune.

E.T. : Aucune.

Références :

1. Klein AP. Pancreatic cancer: a growing burden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):895-896. doi:10.1016/S2468-1253(19)30323-1
2. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):493-502. doi:10.1038/s41575-021-00457-x
3. Millikan K, Deziel D, Silverstein J, Kanjo TM, Christein JD, Doolas A, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *JAMA*. 1999;281(7):623-624. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.050>
4. Loveday BPT, Zilbert N, Serrano PE, Tomiyama K, Tremblay A, Fox AM, et al. Neoadjuvant therapy and major arterial resection for potentially reconstructable arterial involvement by stage 3 adenocarcinoma of the pancreas. *HPB (Oxford)*. 2019;21(6):643-652. doi:10.1016/j.hpb.2018.10.004
5. Khachfe HH, Habib JR, Nassour I, Al Harthi S, Jamali FR. Borderline resectable and locally advanced pancreatic cancers: A review of definitions, diagnostics, strategies for treatment, and future directions. *Pancreas*. 2021;50(9):1243-1249. doi:10.1097/MPA.0000000000001924
6. Bratlie SO, Wennerblom J, Vilhav C, Persson J, Rangelova E. Resectable, borderline, and locally advanced pancreatic cancer—"the good, the bad, and the ugly" candidates for surgery? *J Gastrointest Oncol*. 2021;12(5):2450-2460. doi:10.21037/jgo-2020-slapc-04
7. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30974-0

8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Pancreatic Adenocarcinoma). Pancreatic Cancer (Version 1.2024). Accessed February 25, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
9. Versteijne E, Van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the dutch randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1220-1230. doi:10.1200/JCO.21.02233
10. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(2):157-168. doi:10.1016/S2468-1253(22)00348-X
11. Koerkamp BG, Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy for borderline resectable and resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicenter randomized controlled trial. *Ann Oncol*. 2023;34(Supplement 2):1281-1282.
12. Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, Suguru Y, Takami H, Kawashima H, et al. Results of a phase ii study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01). *Ann Surg*. 2022;275(6):1043-1049. doi:10.1097/SLA.0000000000005430
13. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(2):190-194. doi:10.1093/jjco/hyy190
14. Unno M, Motoi F, Matsuyama Y, Satoi S, Matsumoto I, Aosasa S, et al. Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP-15). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37, Number 4_suppl. doi: 10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.18
15. Kondo N, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Sumiyoshi T, Okada K, et al. A phase II study of gemcitabine/ nab-paclitaxel/S-1 combination neoadjuvant chemotherapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer with arterial contact. *Eur J Cancer*. 2021;159:215-223. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.012
16. Takahashi S, Ohno I, Ikeda M, Konishi M, Kobayashi T, Akimoto T, et al. Neoadjuvant S-1 with concurrent radiotherapy followed by surgery for borderline resectable pancreatic cancer: a phase II open-label multicenter prospective trial (JSPAC05). *Ann Surg*. 2022;276(5):E510-E517. doi:10.1097/SLA.0000000000004535
17. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, Jiang W, Yeap BY, Drapek L, et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX followed by individualized chemoradiotherapy for borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):963-969. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0329
18. Jang JY, Han Y, Lee H, Kim S-W, Kwon W, Lee K-H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg*. 2018;268(2):215-222. doi:10.1097/SLA.0000000000002705
19. Katz MHG, Shi Q, Meyers J, Herman JM, Chuong M, Wolpin BM, et al. Efficacy of preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX Plus hypofractionated radiotherapy for borderline resectable adenocarcinoma of the pancreas: the A021501 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(9):1263-1270. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2319
20. Mellon EA, Hoffer SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2015;54(7):979-985. doi:10.3109/0284186X.2015.1004367
21. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM, Park CK, Weber JM, Mellon EA, et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(3):516-522. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.02.022
22. Ozaka M, Nakachi K, Kobayashi S, Ohba A, Imaoka H, Terashima T, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic cancer (JCOG1407). *Eur J Cancer*. 2023;181:135-144. doi:10.1016/j.ejca.2022.12.014
23. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):801-810. doi:10.1016/S1470-2045(16)00172-8
24. Kunzmann V, Siveke JT, Algül H, Goekkurt E, Siegler G, Martens U, et al. Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus nab-paclitaxel plus gemcitabine followed by FOLFIRINOX induction chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer (NEOLAP-AIO-PAK-0113): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(2):128-138.
25. Arscott WT, Nead KT, Bear A, Venigalla S, Shabason J, Lukens JN, et al. Concurrent Nab-paclitaxel and radiotherapy: novel radiosensitization for borderline resectable or unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2021;44(9):469-474. doi:10.1097/COC.0000000000000854
26. Su YY, Chiu YF, Li CP, Yang SH, Lin J, Lin SJ, et al. A phase II randomised trial of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic cancer: the Taiwan Cooperative Oncology Group T2212 study. *Br J Cancer*. 2022;126(7):1018-1026. doi:10.1038/s41416-021-01649-7
27. Lacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, Luo M, Abe H, Henderson CM, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure

- in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1806-1813. doi:10.1200/JCO.2008.17.7188
28. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, Goldstein D, Glimelius B, Artu P, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844-1853. doi:10.1001/jama.2016.4324
29. Fietkau R, Grützmann R, Wittel UA, Croner RS, Jacobasch L, Neumann UP, et al. R0 resection following chemo (radio)therapy improves survival of primary inoperable pancreatic cancer patients. Interim results of the German randomized CONKO-007± trial. *Strahlentherapie Onkol.* 2021;197(1):8-18. doi:10.1007/s00066-020-01680-2
30. Ioka T, Furuse J, Fukutomi A, Mizusawa J, Nakamura S, Hiroaka N, et al. Randomized phase II study of chemoradiotherapy with versus without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Clinical Oncology Group trial, JCOG1106. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(2):235-243. doi:10.1093/jjco/hyaa198
31. Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, et al. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(4):1017-1021. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.11.004
32. Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, et al. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):320-323. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.002
33. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(3):678-686. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.051
34. Rudra S, Jiang N, Rosenberg SA, Olson JR, Roach MC, Wan L, et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2019;8(5):2123-2132. doi:10.1002/cam4.2100
35. Krishnan S, Chadha AS, Suh Y, Chen HC, Rao A, Das P, et al. Focal radiation therapy dose escalation improves overall survival in locally advanced pancreatic cancer patients receiving induction chemotherapy and consolidative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(4):755-765. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.12.003
36. Reingold M, O'Reilly EM, Varghese AM, Fiasconaro M, Zinovoy M, Romesser RB, et al. Association of ablative radiation therapy with survival among patients with inoperable pancreatic cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):735-738. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0057
37. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023;618(7963):144-150. doi:10.1038/s41586-023-06063-y
38. van 't Land FR, Latifi D, Moskie M, Homs MYV, Bosscha K, Bonsing BA, et al. Feasibility, safety, and efficacy of stereotactic body radiotherapy combined with intradermal heat-killed mycobacterium obuense (IMM-101) vaccination for non-progressive locally advanced pancreatic cancer, after induction chemotherapy with (modified)FOLFIRI. *Radiother Oncol.* 2023;183:109541. doi:10.1016/j.radonc.2023.109541
39. Hewitt DB, Nissen N, Hatoum H, et al. A phase 3 randomized clinical trial of chemotherapy with or without algenpantucel-I (HyperAcute-Pancreas) immunotherapy in subjects with borderline resectable or locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2022;275(1):45-53. doi:10.1097/SLA.0000000000004669



canadianoncologytoday.com

Canadian Oncology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada

© 2024 Canadian Oncology Today.

Volume 1, numéro 2

**Inscrivez-vous aux prochains numéros
numériques ou imprimés à
catalytichealth.com/cot**

**En cherchez-vous davantage?
Tous les numéros de Canadian Oncology Today
sont disponibles en ligne à
canadianoncologytoday.com**

