

Canadian Oncology Today

Volume 1, numéro 3

Dans ce numéro :

Choix du traitement de première intention dans le carcinome hépatocellulaire avancé

Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc.

Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC

L'antigène membranaire spécifique de la prostate : une cible diagnostique et thérapeutique dans le cancer de la prostate de stade avancé

Urban Emmenegger, M.D.

Rubens Sperandio, M.D.

Survie dans le cancer du sein

Nancy Nixon, M.D., FRCPC

Sarah Cook, M.D., FRCPC

Approches personnalisées et soins centrés sur le patient : le paysage actuel du traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum

Tharani Krishnan, M.D.

Les conjugués anticorps-médicaments dans la prise en charge du carcinome urothélial avancé

Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

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

Automne 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., M.Sc. (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

Choix du traitement de première intention dans le carcinome hépatocellulaire avancé	4
Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc. Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC	
L'antigène membranaire spécifique de la prostate: une cible diagnostique et thérapeutique dans le cancer de la prostate de stade avancé	11
Urban Emmenegger, M.D. Rubens Sperandio, M.D.	
Survie dans le cancer du sein.....	20
Nancy Nixon, M.D., FRCPC Sarah Cook, M.D., FRCPC	
Approches personnalisées et soins centrés sur le patient : le paysage actuel du traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum.....	30
Tharani Krishnan, M.D.	
Les conjugués anticorps-médicaments dans la prise en charge du carcinome urothélial avancé	37
Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC	

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 auteurs



Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc.

La D^{re} Al Maqrashi est résidente en oncologie médicale à l'Université McMaster. Elle a rejoint l'Université McMaster en 2020, en provenance d'Oman, où elle a terminé sa formation en médecine interne. Ses centres d'intérêt professionnels comprennent la recherche sur les néoplasies gastro-intestinales et l'enseignement médical.

Affiliation de l'autrice : Oncologue médicale, Université McMaster à Hamilton (Ontario)



Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC

Le D^r Meyers est professeur agrégé et oncologue médical au *Juravinski Cancer Centre* de l'Université McMaster. Sa pratique clinique est principalement axée sur les tumeurs malignes gastro-intestinales - foie, colorectal et pancréas - et sur cancers de la tête et du cou. Il est coprésident de la conférence du *Canadian Multidisciplinary Hepatobiliary Cancer Conference* (CMHCC) et coresponsable d'un certain nombre de projets sur le foie au sein d'Action Cancer Ontario.

Affiliations de l'auteur : Oncologue médical, *Juravinski Cancer Centre* à Hamilton (Ontario)
Professeur agrégé, Université McMaster, département d'oncologie à Hamilton (Ontario)
Membre agrégé, *Escarpment Cancer Research Institute*, Université McMaster à Hamilton (Ontario)

Choix du traitement de première intention dans le carcinome hépatocellulaire avancé

Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc.
Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC

Introduction

Depuis 2018, le paysage thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC) de stade avancé non résécable a rapidement évolué. Au cours des dernières années, diverses thérapies systémiques et approches thérapeutiques ont été explorées. La thérapie systémique s'est principalement appuyée sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Toutefois, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) sont entrés plus récemment dans l'arsenal thérapeutique.

Vue d'ensemble

Traitement de 1^{re} ligne

Les ITK en monothérapie

Le sorafénib a été la première intervention thérapeutique qui a permis d'améliorer les taux de survie dans le CHC avancé non résécable. L'essai SHARP a montré que le sorafénib améliorait la survie globale (SG) par rapport au placebo (10,7 c. 7,9 mois) (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,69; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,55 à 0,87; $p < 0,001$)¹. Au cours de la décennie qui a suivi l'approbation du sorafénib, de nombreux essais évaluant les traitements systémiques du CHC inopérable ont échoué. En 2018, le lenvatinib, un autre ITK, a présenté une SG comparable à celle du sorafénib dans l'étude de non-infériorité REFLECT (13,6 mois c. 12,3 mois), ce qui a conduit à l'approbation du lenvatinib en tant qu'option alternative au sorafénib en première intention. Il est intéressant de noter que tous les autres paramètres, y compris la survie sans progression (SSP), étaient en faveur du lenvatinib (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,57 à 0,77) et le taux de réponse objective (TRG) (rapport de cotes : 3,34; IC à

95 % : 2,17 à 5,14). Le profil d'effets indésirables était également favorable au lenvatinib².

Les thérapies d'association à base d'IPCI

L'essai de phase III IMbrave150 a étudié l'atézolizumab en association avec le bevacizumab comparativement au sorafénib en recrutant 501 patients atteints d'un CHC avancé n'ayant jamais été traité auparavant et ayant une fonction hépatique préservée (classe Child-Pugh A). Les patients devaient avoir subi une endoscopie digestive haute (EDH) dans les six mois précédant leur inclusion à l'étude, avec une prise en charge appropriée des saignements³. Dans leur analyse la plus récente⁴, la thérapie d'association a montré une amélioration significative de la SG médiane (19,2 c. à 13,4 mois, RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,52 à 0,85). Le TRG était trois fois plus élevé pour la thérapie combinée que pour le sorafénib seul (30 % contre 11 %). À 18 mois, 51 % des patients atteints de CHC non résécable recevant un traitement d'association continuaient à présenter une réponse, alors que le taux pour le sorafénib était de 22 %. Les deux groupes ont présenté des taux similaires d'effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement (43 % contre 46 %).

L'essai HIMALAYA a recruté des patients atteints de CHC non résécable et les a randomisés pour recevoir une dose unique de trémélimumab, un anticorps monoclonal anti-protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), associé à des doses régulières de l'anticorps monoclonal anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) durvalumab, comparativement au durvalumab ou au sorafénib en monothérapie. Le durvalumab en monothérapie s'est avéré non inférieur au sorafénib seul. De plus, l'analyse primaire a révélé une amélioration significative de la SG avec l'association trémélimumab et durvalumab par rapport au sorafénib (16,4 c. 13,8 mois, RRI : 0,78; IC à 96 % : 0,65 à 0,93). Du point de vue du TRG,

le bras immunothérapie double était supérieur au sorafénib (20,1 % c. à 5,1 %). Au terme de 4 ans de suivi, l'incidence des effets indésirables graves liés au traitement était respectivement de 17,5 % et de 9,6 % pour les patients des groupes immunothérapie combinée et sorafénib^{5,6}.

L'éventail des options de traitement de première intention continue de s'élargir. L'essai de phase III CheckMate-9DW, qui a examiné l'association nivolumab et ipilimumab dans le traitement de première intention du CHC inopérable, a atteint son objectif principal en démontrant un avantage de SG par rapport à

Agent(s)	Posologie	SG	SSP	Profil de toxicité	Considérations particulières
Sorafénib ¹	Oral, 2 fois par jour	10,7 c. 7,9 mois	5,5 c. 2,8 mois	• Diarrhée • Syndrome main-pied • Hypertension	À notre avis, peut être utilisé dans les lignes de traitement ultérieures
Lenvatinib ²	Oral, 1 fois par jour	13,6 c. 12,3 mois	7,4 c. 3,7 mois	• Hypertension	
Atézolizumab et bevacizumab ^{3,4}	Intraveineux, cycle de 21 jours	19,2 c. 13,4 mois	6,9 c. 4,3 mois	• EILT de grade 3 ou 4 : 43 % • Incidence de saignement des voies digestives hautes : 7 %	• Patients avec IMV étaient inclus • TRG élevé (30 %) • EDH en prétraitement recommandée pour tous les patients
Trémélimumab/durvalumab ^{5,6}	• Intraveineux, trémélimumab x 1/ durvalumab tous les 28 jours	16,4 c. 13,7 mois	3,8 c. 4,1 mois	• EILT de grade 3 ou 4 liés à l'immunité : 12,6 %	• Les données de suivi le plus long (4 ans) • DDR : 22,3 mois
Nivolumab/ipilimumab ⁷	Intraveineux, en association tous les 21 jours pour 4 cycles, suivis d'un entretien au nivolumab tous les 28 jours pour un maximum de 2 ans	23,7 c. 20,6 mois	s.o.	• EILT de grade 3 ou 4 liés à l'immunité : 41 %	• TRG le plus élevé (36 %) • DDR : 30,4 mois

Tableau 1 : Facteurs clés dans le choix du traitement de première intention pour les patients atteints d'un CHC non résécable; avec l'aimable autorisation de FRCPC et Zainab Al Maqrashji, M.D., M.Sc., Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc. Abréviations : **c.** : contre; **CHC** : carcinome hépatocellulaire; **DDR** : durée de la réponse; **EDH** : endoscopie digestive haute; **EILT** : événements indésirables liés au traitement; **IMV** : invasion microvasculaire; **SG** : survie globale; **SSP** : survie sans progression; **TRG** : taux de réponse globale.

un ITK choisit par l'investigateur (sorafénib ou lenvatinib). Les résultats, présentés récemment, ont également fait état d'une amélioration du TRG et de la durée médiane de la réponse⁷. Le taux de toxicité lié au traitement était cohérent avec les données précédemment rapportées dans le cadre d'une thérapie par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire combinés.

Choix du traitement

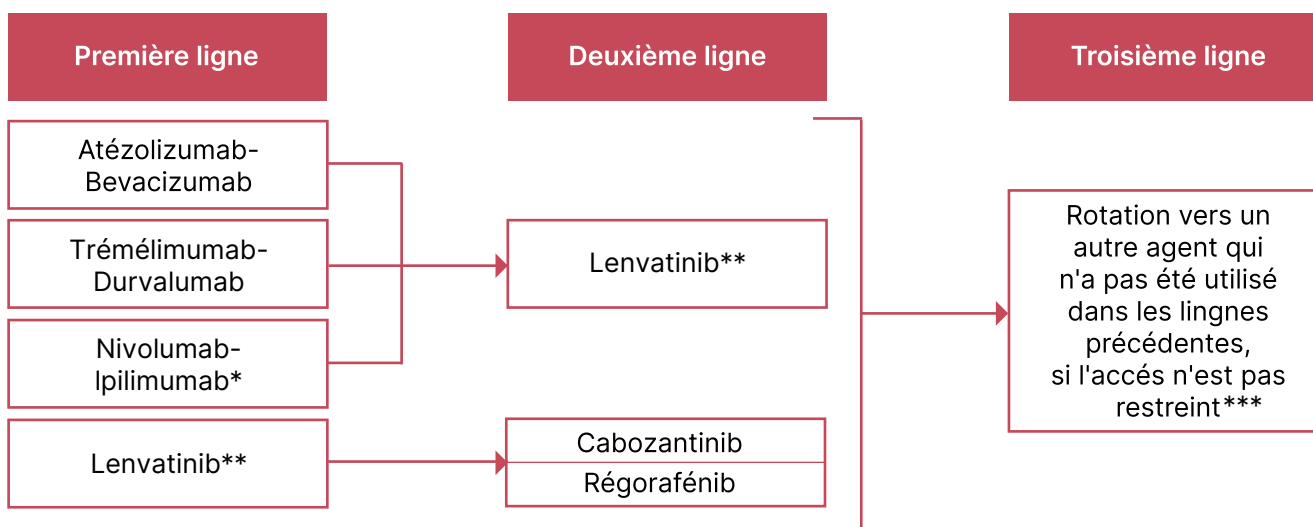
Traitements de 1^{re} ligne

Au cours de la dernière décennie, les associations de traitement basées sur l'immunothérapie ont modifié le paysage de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire non résecable. Le choix du traitement de première intention est cependant une décision complexe en raison de l'absence de comparaisons directes entre les différents schémas et de la nécessité de s'appuyer sur des comparaisons entre les essais (Tableau 1).

Tout d'abord, les facteurs liés à l'accès, à la voie d'administration et à la commodité du traitement s'avéreront précieux dans le choix de la thérapie, en particulier du point de vue du patient. Les données indiquent toutefois que les patients aptes à recevoir un IPCI devraient en recevoir un en première intention en raison de l'ampleur des

bénéfices de SG, et dans le contexte canadien où les IPCI ne sont accessibles qu'en première intention.

Deuxièmement, des facteurs liés à la maladie doivent être pris en compte, notamment une biologie tumorale défavorable préexistante, tels que la réserve hépatique, la charge de la maladie métastatique et l'invasion vasculaire locorégionale. Dans l'essai IMbrave150, 39,9 % de la population étudiée présentait une invasion microvasculaire (IMV) avant la répartition aléatoire³. Une analyse de sous-groupe ultérieure a révélé que l'avantage de SG était observé dans tous les sous-groupes, quel que soit le statut de l'IMV⁴. Des analyses exploratoires post hoc ont été réalisées chez les patients de l'essai IMbrave150 présentant une IVM à haut risque (définie par la présence d'un thrombus tumoral dans l'artère hépatique et/ou dans la veine porte controlatérale). Les premières observations ont montré que les avantages de l'association de l'atézolizumab et du bevacizumab pour ce sous-groupe de patients étaient comparables pour différentes mesures de l'efficacité. La signification statistique n'a cependant pas été atteinte, probablement en raison du nombre limité de sujets⁸. D'autre part, il n'y a pas de données sur les patients avec une invasion de la veine porte principale utilisant des thérapies autres de première ligne après l'ère SHARP, qui sont généralement exclus des essais.



* En attente d'une approbation par Santé Canada/ ** Si intolérance, utiliser le sorafénib; *** Dans la plupart des provinces/territoires au Canada, la thérapie au-delà de la 2^e ligne n'est pas remboursée. Toutefois, ces agents peuvent être utilisés s'ils sont accessibles ou payés de leur poche; Le sorafénib peut être utilisé si aucune autre option n'est disponible.

Figure 1. Thérapies systémiques présentement financées pour le CHC avancé non résecable; avec l'aimable autorisation de FRPC et Zainab Al Maqrashi, M.D., M.Sc., Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc.

D'autres thérapies sont utilisées dans les cas d'IMV à haut risque avec un dépistage approprié par endoscopie digestive haute, car le risque de saignement est à la fois dépendant de la thérapie et lié aux caractéristiques de la maladie (p. ex. IMV, varices antérieures ou faible nombre de plaquettes)⁹.

Troisièmement, le dépistage des contre-indications à l'immunothérapie (p. ex. maladies auto-immunes actives ou transplantation hépatique) et à la thérapie anti-angiogénique (p. ex. événements thrombotiques récents, risque hémorragique élevé ou hypertension non contrôlée) doit être effectué avec soin et doit inclure une évaluation des interactions médicamenteuses potentielles. L'innocuité de l'association atézolizumab/bevacizumab en termes de risque hémorragique est un domaine d'intérêt. Conformément aux critères de sélection de l'essai pivot, nous recommandons une EDH initiale, lorsque cela est possible. Compte tenu des difficultés d'accès dans les centres ruraux et communautaires, une discussion approfondie sur les risques et les avantages doit avoir lieu avec le patient. L'évaluation de dépistage doit se faire dans un délai de 1 à 2 cycles après le début du traitement et peut-être de suspendre l'administration du bevacizumab jusqu'à ce que l'évaluation soit terminée chez les patients présentant un risque élevé.

Quatrièmement, la prévisibilité du profil de toxicité, ses caractéristiques et son impact possible sur la qualité de vie (QdV) doivent être prioritaires dans la prise de décision partagée avec les patients. Dans l'étude REFLECT, les patients sous lenvatinib présentaient des taux de toxicités dermatologiques et d'alopécie inférieurs à ceux des patients sous sorafénib. Cela s'est toutefois accompagné de taux plus élevés d'hypertension de grade 3 ou 4 induite par le médicament². Nous pensons que l'hypertension est la toxicité la plus facile à gérer, avec un impact moindre sur la QdV. Lors d'un examen indépendant des données de résultats rapportées par les patients (RRP) dérivées de l'essai IMbrave150, les personnes traitées par l'association atézolizumab/bevacizumab ont présenté des intervalles notablement plus longs avant de connaître un déclin du temps médian avant une détérioration de la QdV, du fonctionnement physique et du fonctionnement social. Ce traitement d'association a également été associé à une probabilité moindre de détérioration des symptômes liés à la maladie par rapport au sorafénib en monothérapie¹⁰. Ces

résultats soulignent l'importance d'intégrer ces paramètres dans la planification des soins. À notre avis, le lenvatinib est l'ITK de choix en première intention, par rapport au sorafénib, en raison de son efficacité et de son profil de toxicité. Le choix entre les combinaisons d'IPCI est plus difficile et se résume à une discussion entre le médecin et le patient sur les risques et les avantages.

Lignes de traitement ultérieures

Lors de la progression après le traitement initial, le choix du traitement de deuxième intention doit être guidé par le traitement systémique antérieur, les avantages cliniquement significatifs établis, la tolérance prévue sur la base des effets indésirables potentiels liés au traitement, la réserve hépatique et le statut fonctionnel. La **Figure 1** montre les thérapies systémiques présentement financées pour le CHC inopérable.

Les ITK ont fait l'objet d'études approfondies après une progression sous sorafénib. L'essai RESORCE contrôlé par placebo a suggéré un avantage pour le régorafénib dans ce contexte clinique en termes de SG médiane (10,6 c. 7,8 mois, RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,50 à 0,79) et de TRG (11 % c. 4 %)¹¹. Les patients recrutés devraient être tolérant au sorafénib (à ≥ 400 mg par jour pendant au moins 21 des 28 jours précédant l'arrêt du traitement). Le cabozantinib, un autre ITK, a été étudié dans l'essai de phase III CELESTIAL après un traitement antérieur par sorafénib en première ou deuxième intention. Il a montré une supériorité en termes de SG et de SSP par rapport au placebo¹². Les effets indésirables liés aux deux médicaments (le régorafénib et le cabozantinib) dans leurs essais respectifs ont été cohérents avec les résultats antérieurs sur les ITK, sans nouveau signe concernant l'innocuité. Le choix entre les deux médicaments doit être basé sur l'adéquation entre le profil du patient et les toxicités potentielles.

À l'ère des nouvelles thérapies combinées, le choix des lignes de traitement ultérieures sont moins bien définies, car il n'existe actuellement aucune donnée de phase III pour soutenir un traitement de deuxième ligne après un traitement de première ligne à base d'IPCI. Dans la pratique, les ITK sont utilisés après une progression sous IPCI, comme le préconisent les lignes directrices de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) et du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Il convient tout de même d'envisager un IPCI en monothérapie ou un

traitement combiné, en fonction de l'accessibilité et du profil du patient¹³⁻¹⁵. En cas de progression de la tumeur, il est recommandé de passer à un autre agent qui n'a pas été utilisé en première ou deuxième ligne, puisque les ITK arborent des différences individuelles dans les protéines cellulaires ciblées et les voies de signalisation¹⁶.

Orientations futures

Avec une évolution rapide de la prise en charge du CHC inopérable depuis l'introduction des IPCI, il reste encore de nombreux domaines à explorer. Il existe peu de données prospectives sur les marqueurs biologiques prédictifs de la réponse et sur l'influence de l'étiologie de la maladie sous-jacente. Par ailleurs, on ne sait toujours pas si les avantages thérapeutiques observés peuvent être étendus aux patients présentant un statut de performance intermédiaire (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] 2) et une réserve hépatique limite (Child-Pugh B).

En deuxième intention, le protocole idéal après l'immunothérapie n'est pas encore défini, et des essais cliniques randomisés sont attendus pour fournir des indications supplémentaires.

Selon les lignes directrices actuelles, les IPCI sont contre-indiqués chez les receveurs de greffes d'organes solides, ce qui limite les options thérapeutiques pour les patients souffrant d'un CHC récidivant après une greffe. Ces situations pourraient évoluer à l'avenir.

Il y a un intérêt croissant à consolider le rôle des chirurgies ablatives locales combinées avec la thérapie systémique standard pour gérer le CHC, en attendant un suivi plus poussé des preuves pour guider la prise de décision clinique. La radioembolisation à l'Yttrium-90 (90Y), ajoutée au sorafénib, n'a pas apporté d'avantage en termes de SG dans le cas du CHC non résécable¹⁷. En comparaison, l'essai LAUNCH récemment publié, a examiné le rôle de la chimioembolisation transartérielle (TACE) ajouté au lenvatinib chez des patients atteints d'un CHC inopérable n'ayant jamais été traité. Il a montré une amélioration de la SSP et de la SG dans le bras expérimental, avec un bénéfice observé dans différents groupes avec une maladie localisée à haut risque, tels que des tumeurs multiples, la présence d'un thrombus tumoral dans la veine porte, et des tumeurs ≥ 5 cm¹⁸. D'autre part, dans le but d'examiner les interventions non invasives, l'étude NRG/RTOG 1112 a évalué la radiothérapie stéréotaxique corporelle (RTSC) suivie de sorafénib par rapport au sorafénib en monothérapie chez des patients

atteints d'un CHC non résécable, dont 74 % présentaient une IMV. En raison de l'évolution des standards de soins pour le CHC, le recrutement a été prématurément fermé. D'après les rapports préliminaires, le groupe RTSC a montré une amélioration de la SG et de la SSP, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie six mois après le début du traitement¹⁹. Dans l'étude EMERALD-1, les candidats à l'embolisation parmi les patients atteints de CHC inopérable ont été randomisés pour recevoir une TACE combinée au durvalumab, avec ou sans bevacizumab. Les premiers résultats ont mis en évidence une amélioration de la SSP ainsi qu'un TRG de 43,6 % dans le groupe avec intervention triple par rapport à 29,6 % dans le groupe TACE seule. Les données de SG ne sont pas encore disponibles²⁰. Cet essai reflète une tentative à élargir le rôle du traitement systémique à base d'IPCI en y ajoutant une prise en charge locorégionale dans les cas de maladie à un stade intermédiaire. On attend les publications complètes de ces essais et d'autres en cours de développement.

Conclusion

On a pu constater au cours de la dernière décennie, des améliorations significatives apportées au traitement systémique du CHC non résécable, en plus de l'option établie du sorafénib, avec l'introduction du lenvatinib et des associations de traitement à base d'IPCI, telles que l'atézolizumab avec le bevacizumab, et le trémélimumab avec le durvalumab. Les options de deuxième intention, approuvées localement, comprennent les ITK, tels que le régorafénib et le cabozantinib. Le choix du traitement dépend des objectifs thérapeutiques individuels et du profil du patient.

Auteur correspondant :

Brandon M. Meyers, M.D., M.Sc., FRCPC

Courriel : brandonm.meyers@gmail.com

Divulgations des liens financiers :

B.M. : Soutien à la recherche : ALX (Inst.), AstraZeneca (Inst.), GSK (Inst.), Eisai/Merck (Inst.), Roche (Inst.);

Comité consultatif : AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Incyte, Ipsen, Merck, Roche, Sanofi Genzyme, Servier; **Consultant/Conseiller médical :** AMC (ACNTS), CCO, Collectif canadien pour le

cholangiocarcinome, Carcinome cholangio-hépatocellulaire Canada, Santé Canada, Roche;

Déplacements : Eisai, Ipsen

Z.M. : Aucune.

Références :

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):378-90.
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
4. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862-73.
5. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(4_suppl):379-.
6. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2024.
7. Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca L, Sangro B, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(17_suppl):LBA4008-LBA.
8. Breder VV, Vogel A, Merle P, Finn RS, Galle PR, Zhu AX, et al. IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion (Vp4) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in a global Ph III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):4073-.
9. Ha Y, Kim JH, Cheon J, Jeon GS, Kim C, Chon HJ. Risk of Variceal Bleeding in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Receiving Atezolizumab/Bevacizumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(9):2421-3.e2.
10. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):991-1001.
11. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
12. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):54-63.
13. Hepatocellular Carcinoma: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2023 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf].
14. Ducreux M, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T, Berlin J, Cervantes A, de Baere T, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open*. 2023;8(3):101567.
15. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4317-45.
16. Meyers BM, Knox J, Cosby R, Beecroft JR, Chan KKW, Coburn N, et al. Nonsurgical Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Clinical Practice Guideline. *Current Oncology*. 2020;27(2):106-14.
17. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019;71(6):1164-74.
18. Peng Z, Fan W, Zhu B, Wang G, Sun J, Xiao C, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(1):117-27.
19. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, Zhu AX, Krishnan S, Guha C, et al. NRG/ROG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4_suppl):489-.
20. Lencioni R, Kudo M, Erinjeri J, Qin S, Ren Z, Chan S, et al. EMERALD-1: A phase 3, randomized, placebo-controlled study of transarterial chemoembolization combined with durvalumab with or without bevacizumab in participants with unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(3_suppl):LBA432-LBA.

À propos des auteurs



Urban Emmenegger, M.D.

Le Dr Emmenegger est un oncologue médical spécialisé dans le traitement systémique du cancer avancé de la prostate. En plus de ses activités entourant les essais cliniques, il s'intéresse à l'optimisation des soins offerts aux patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé, notamment à la prise en charge des métastases osseuses et à la santé des os, à la prévention des interactions médicamenteuses, à l'étude de la sarcopénie induite par le traitement et à l'amélioration des résultats pour les patients atteints de métastases cérébrales ou hépatiques.

Affiliations de l'auteur : Division de l'oncologie médicale, *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre*, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)
Plateau des sciences biologiques au *Sunnybrook Research Institute, Sunnybrook Health Sciences Centre*, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)
Faculté de médecine Temerty, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)
Institut des sciences médicales, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)



Rubens Sperandio, M.D.

Le Dr Sperandio est un oncologue médical du Brésil, actuellement en stage postdoctoral clinique dans les programmes de cancers génito-urinaires et de cancers de la peau au *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre* à Toronto, Ontario, Canada.

Affiliations de l'auteur : Division de l'oncologie médicale, *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre*, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)

L'antigène membranaire spécifique de la prostate : une cible diagnostique et thérapeutique dans le cancer de la prostate de stade avancé

Urban Emmenegger, M.D.
Rubens Sperandio, M.D.

Introduction

Le cancer de la prostate est l'une des affections malignes les plus répandues dans le monde, et l'on s'attend à ce que l'incidence et la mortalité augmentent de façon marquée au cours des deux prochaines décennies¹. Le paysage du diagnostic et du traitement de cette maladie a récemment connu des avancées remarquables qui ont conduit à la mise en place d'approches innovantes, telles que la théranostique à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (*prostate-specific membrane antigen*, [PSMA])².

Le PSMA, également connu sous le nom de folate hydroxylase ou de glutamate carboxypeptidase, est une protéine transmembranaire surexprimée de 100 à 1000 fois par les cellules cancéreuses de la prostate par rapport aux cellules saines de plusieurs tissus dont la prostate bénigne, les glandes salivaires, les tubules rénaux proximaux, la muqueuse de l'intestin grêle et les hépatocytes³.

Depuis sa découverte il y a plus de 30 ans (voir la **Figure 1** pour cette étape et d'autres jalons), le PSMA a attiré l'attention de la communauté scientifique en tant que cible thérapeutique potentielle et, au cours des deux dernières décennies, de nombreux efforts ont été déployés pour identifier et développer des ligands et des anticorps du PSMA qui pourraient être utilisés pour traiter le cancer de la prostate⁴.

Cette revue vise à fournir une vue d'ensemble des ligands ciblant le PSMA disponibles, de leurs mécanismes d'action, de leurs applications diagnostiques et thérapeutiques, et des perspectives futures des approches thérapeutiques ciblant le PSMA.

Mécanisme d'action et biologie des ligands ciblant le PSMA

Le PSMA a été isolé en 1993 et est une protéine de 100 kDa codée par le gène *FOLH1* sur le chromosome 11p11-12⁵. Le PSMA présente des similitudes avec le récepteur de la transferrine. Plusieurs mécanismes de régulation de son expression ont été décrits jusqu'à ce jour, notamment la co-expression/régulation avec le récepteur des androgènes (RA) et la modulation par des mécanismes épigénétiques. Deux éléments importants de la régulation du gène ont été décrits soient un promoteur proximal et un site amplificateur dans le troisième intron. Par ailleurs, plusieurs facteurs de transcription autres que les RA jouent un rôle important dans la régulation de l'expression du PSMA⁵⁻⁸. La relation entre l'expression du PSMA et le blocage des RA présente un intérêt particulier et a donné lieu à des données contradictoires⁹.

La structure de la protéine du PSMA se compose de trois parties. La partie extracellulaire de 707 acides aminés contient un site de liaison catalytique dont l'activité enzymatique est modulée par la glycosylation des domaines extracellulaires et par l'interaction avec la protéine d'ancrage de filaments d'actine. Bien que l'on suppose que les substrats enzymatiques, tels que le folate polyglutamarte, sont internalisés par le PSMA, les ligands biologiques spécifiques au PSMA restent inconnus à ce jour¹⁰. Les mécanismes de médiations de l'internalisation du PSMA et de son interaction avec le compartiment endosomal sont importants, car ils constituent un aspect déterminant de la manière dont les petites molécules et les peptides liés au PSMA peuvent exercer leurs propriétés anticancéreuses¹⁰.

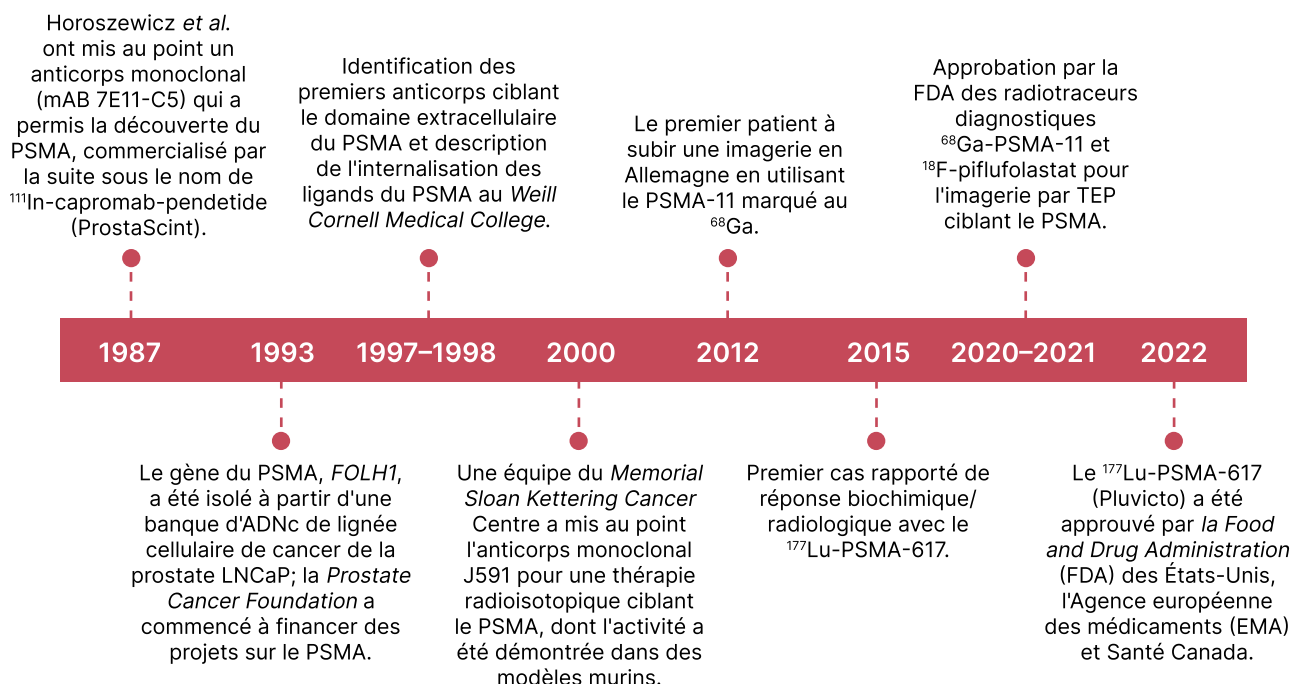


Figure 1. Chronologie et principaux jalons du développement de la théranostique ciblant le PSMA^{4,10}; avec l'aimable autorisation de Urban Emmenegger, M.D. et Rubens Sperandio, M.D.

Les fonctions biologiques exactes du PSMA ne sont pas encore élucidées. En plus d'être un marqueur tumoral et une cible en imagerie, les métabolites générés par ses activités de glutamate carboxypeptidase et de dipeptidase acide N-acétylée (c.-à-d. le folate et le glutamate ou le N-acétyl-aspartate, respectivement) seraient liés à de multiples processus cellulaires, tels que la croissance cellulaire, l'activation des voies de signalisation et la réparation de l'ADN, qui à leur tour, jouent un rôle dans la prolifération et la survie des clones malins. On attribue également le caractère invasif des tumeurs à l'activité du PSMA, ainsi qu'à sa contribution à la néoangiogenèse dans le cancer de la prostate et dans d'autres cancers¹⁰.

Il est important de noter que l'expression du PSMA varie selon les stades cliniques du cancer de la prostate. L'expression est plus élevée dans les stades avancés de la maladie, tels que le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), et chez les patients présentant des altérations du gène de réparation des dommages à l'ADN, ce qui est en corrélation avec un mauvais pronostic et une survie diminuée. En revanche, l'expression du PSMA est supprimée dans le cancer de la prostate neuroendocrine. Le PSMA est exprimé de manière hétérogène dans les sites métastatiques. Par exemple, les métastases

hépatiques ont tendance à exprimer des niveaux plus faibles de PSMA¹¹.

Au cours des dernières décennies, le PSMA a été une cible intéressante pour diverses approches thérapeutiques, notamment les thérapies par radioligands, les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR), les conjugués anticorps-médicament, les anticorps bispécifiques et les agents mobilisateurs de lymphocytes T.

Techniques diagnostiques ciblant le PSMA : comment et quand les utiliser

Le rôle des ligands du PSMA, en tant qu'outil d'imagerie moléculaire dans le domaine du diagnostic, continue d'évoluer. Les principales techniques utilisant des radiotraceurs se liant au PSMA sont la tomographie par émission de positons (TEP) – associée à la tomodensitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) – et la tomographie par émission monophotonique (TEMP).

L'utilisation de la TEP au PSMA est plus répandue que la TEMP, et les deux agents les plus utilisés sont le ⁶⁸Ga-PSMA-11 et le ¹⁸F-DCFPyL. Ces traceurs sont très sensibles et précis dans la délimitation de l'emplacement des tumeurs primaires, de l'atteinte locorégionale des ganglions et de l'étendue et de l'emplacement des

métastases à distance chez les patients atteints du cancer de la prostate.

L'imagerie par TEP aux ligands radiomarqués du PSMA a démontré une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de l'imagerie transversale conventionnelle (utilisant la TDM ou l'IRM) et les scintigraphies osseuses aux isotopes. Bien qu'il existe des différences concernant la demi-vie des isotopes et dans la logistique de l'utilisation des ligands dans la pratique clinique, les groupes d'experts considèrent que tous les agents approuvés – le ^{68}Ga -PSMA-11, le ^{18}F -DCFPyL (F-18 piflufolastat) et le ^{18}F -rh-PSMA-7.3 (ou F-18 flutolastat) – présentent des caractéristiques diagnostiques largement équivalentes¹².

Le remplacement des méthodes d'imagerie conventionnelles par des méthodes d'imagerie moléculaire fait l'objet d'un débat continu au sein de la communauté scientifique, avec des degrés de preuve variables selon les trois scénarios décrits ci-après :

1. **Stadification initiale** : l'imagerie moléculaire peut guider la faisabilité et l'utilité clinique des traitements localisés, tels que la radiothérapie ou les interventions chirurgicales¹³.
2. **Récidive biochimique** : de nombreux essais de phase III, tels que les essais CONDOR¹⁴ et UCLA/UCSF¹⁵, ont démontré que l'imagerie TEP-PSMA est supérieure à l'imagerie conventionnelle et engendre des changements dans la prise en charge dans plus de 60 % des cas¹⁵. Les essais en cours évaluent si l'imagerie moléculaire se traduit par une survie globale (SG) et une survie sans progression (SSP) supérieures.
3. **Contexte métastatique** : l'utilité clinique de l'imagerie moléculaire dans le contexte de la maladie métastatique (telle que documentée par l'imagerie conventionnelle) fait encore l'objet de discussion. La plupart des essais cliniques pivots qui évaluent les thérapies visant à prolonger la survie ont utilisé l'imagerie conventionnelle pour guider le traitement. Pour cette raison, on ne sait toujours pas si l'intensification du traitement pour une maladie plus étendue, qui n'est visible que par une imagerie TEP au PSMA, pourrait entraîner un bénéfice clinique à long terme. De plus, le rôle de l'imagerie par TEP au PSMA dans l'évaluation des réponses thérapeutiques n'est pas encore confirmé. Il persiste une réserve potentielle, car le PSMA est un antigène de surface cellulaire et non un biomarqueur de l'activité métabolique,

comme c'est traditionnellement le cas avec les radiotraceurs au fluorodésoxyglucose-18 (FDG).

Malgré ses promesses bien documentées, la disponibilité et l'accessibilité limitées ainsi que les coûts des radiotraceurs au PSMA constituent des obstacles et peuvent poser des problèmes pour une utilisation généralisée des techniques diagnostiques au PSMA dans de nombreux territoires, en particulier dans les zones éloignées et rurales. Des systèmes tels que PSMA-RADS¹⁶ et PROMISE¹⁷ ont été développés et validés dans le but de normaliser la communication des résultats de l'imagerie moléculaire, mais la mise en œuvre complète de ces outils nécessite des efforts supplémentaires.

Applications thérapeutiques : impact des thérapies ciblant le PSMA

Au-delà de son rôle dans la stadification et la planification du traitement, le ciblage du PSMA a été exploré comme moyen d'administrer des thérapies anticancéreuses puissantes, notamment à un stade plus avancé de la maladie. La thérapie par radioligands est rapidement devenue le précurseur de cette approche, en utilisant la surexpression du PSMA comme porte d'entrée pour cibler la radiothérapie sur les cellules tumorales. Bien entendu, pour que cette approche soit efficace, les patients doivent être sélectionnés sur la base de critères concernant l'expression du PSMA et, à cet égard, les critères d'admissibilité appliqués variaient entre les différents essais (**Tableau 1**). Des lésions négatives au PSMA sont généralement définies comme une maladie métastatique sans captation du PSMA dans les lésions osseuses avec une composante de tissu mou de ≥ 1 cm, des ganglions lymphatiques $\geq 2,5$ cm dans l'axe court et des métastases viscérales de ≥ 1 cm¹⁸. L'hétérogénéité intra- et inter-métastatique de l'expression du PSMA, qui peut également varier au fil du temps, est considérée comme un facteur contribuant à la résistance primaire à la thérapie aux radioligands du PSMA.

Le lutécium vipivotide téraaxétan (^{177}Lu -PSMA-617) est le radioligand ciblant le PSMA avec le plus de données pour le moment. Ce radioligand qui émet un faisceau thérapeutique de particules bêta, a été approuvé dans plusieurs pays pour une utilisation chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) ayant reçu un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes (ARAT) et une chimiothérapie à base de taxanes.

Essai	TheraP	VISION	PSMAfore	SPLASH
Identifiant NCT	NCT03392428	NCT03511664	NCT04689828	NCT04647526
Taille de l'échantillon (n)	200	831	468	412
Phase	2	3	3	3
Comparateur	Cabazitaxel	Traitement standard seul (exclant le Ra233, la chimiothérapie, l'immunothérapie et autres agents en investigation)	Changement d'ARAT	Changement d'ARAT
Randomisation	1 pour 1	2 pour 1	1 pour 1	2 pour 1
Scénario (thérapies antérieures)	Après un ARAT et une chimiothérapie	Après un ARAT et 1 à 2 lignes de taxanes	Après un ARAT et naïf de chimiothérapie (à part une chimio (néo)adjuvante il y a ≥ 12 mois)	Après un ARAT, non admissible ou refusant la chimiothérapie
Critère de sélection	TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-PSMA-11 avec des SUVmax ≥ 20 dans ≥ 1 site de la maladie et > 10 dans tous les autres sites métastatiques, et pas de lésions positives par TEP au FDG discordantes	TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-PSMA-11 avec captation de la lésion supérieure au parenchyme hépatique à ≥ 1 site de la maladie et absence de lésion métastatique négative au PSMA	Captation du ⁶⁸ Ga-PSMA-11 de la lésion supérieure au parenchyme hépatique à ≥ 1 site de la maladie et absence de lésion métastatique négative au PSMA	Maladie positive par TEP aux ligands du PSMA (c.-à-d., ⁶⁸ Ga-PSMA-11 ou ¹⁸ F-DCFPyL) telle que déterminée par lecture centrale du promoteur
Posologie	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617: 8,5 GBq au départ, réduit de 0,5 GBq par cycle, toutes les 6 sem. jusqu'à 6 cycles	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617: 7,5 GBq toutes les 6 sem. pour 4 à 6 cycles (prolongé si évidence de réponse et de maladie résiduelle) + traitement standard	7,4 GBq +/- 10 % toutes les 6 sem. pour 6 cycles	¹⁷⁷ Lu-PNT2002: 6,8 GBq +/- 10 % toutes les 8 sem. pour 4 cycles
Paramètre d'évaluation principal	Taux de réponse APS	SSPr, SG	SSPr par ECII	SSPr par ECII
PSA50	66 %	46 %	57,6 %	n.d.
RTO selon critères RECIST	49 %	51 %	50,7 %	n.d.

Essai	TheraP	VISION	PSMAfore	SPLASH
SSPr médiane	5,1 mois contre 5,1 mois (RRI 0,63, IC à 95 % : 0,46 à 0,86, $p = 0,0028$)	8,7 mois contre 3,4 mois (RRI 0,40, IC à 95 % : 0,29 à 0,57, $p < 0,001$)	12,02 mois contre 5,59 mois (RRI 0,41, IC à 95 % : 0,29 à 0,56, $p < 0,0001$)	9,5 mois contre 6,0 mois (RRI 0,71, $p = 0,0088$)
SG médiane	19,1 mois contre 19,6 mois (moyennes de survie restreintes; $p = 0,77$)	15,3 mois contre 11,3 mois (RRI 0,62, IC à 95 % : 0,52 à 0,74, $p < 0,001$)	23,66 mois contre 23,85 mois (RRI 0,98, IC à 95 % : 0,79 à 1,27, $p = n.d$)	n.d. (RRI 1,11)
Commentaires			Taux de passage (crossover) : 84,2 %	Taux de passage (crossover) : 84 %

Tableau 1 : Essais fondamentaux de la thérapie aux radioligands ciblant le PSMA; avec l'aimable autorisation de Urban Emmenegger, M.D., Rubens Sperandio, M.D.

Abréviations : **APS** : antigène prostatique spécifique; **APS50** : réponse de l'APS de 50 % ou plus; **ARAT** : inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes; **c.** : contre; **CEII** : examen central indépendant avec insu; **FDG** : ^{18}F -fluorodésoxyglucose; **IC** : intervalle de confiance; **n.d.** : non disponible; **PSMA** : antigène membranaire spécifique de la prostate (*prostate-specific membrane antigen*); **RECIST** : critères d'évaluation (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); **RTO** : réponse tumorale objective; **sem.** : semaine; **SG** : survie globale; **SSPr** : survie sans progression radiologique; **SUV** : valeur de captation standardisée (*standardized uptake value*); **TDM** : tomодensitométrie; **TEP** : tomographie par émission de positons.

Il irradie les cellules exprimant le PSMA et le microenvironnement environnant dans un rayon de 0,62 mm, avec une demi-vie du radionucléide de 6,6 jours¹⁹. Les effets de l'irradiation entraînent des cassures de simple brin de l'ADN, engendrant l'apoptose des cellules tumorales. Plusieurs essais de phase précoce ont montré une activité et des taux de réponse prometteurs chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé. Compte tenu de la demi-vie relativement longue du ^{177}Lu , des précautions de radioprotection appropriées sont recommandées pour minimiser l'exposition du personnel en médecine nucléaire, des membres de la famille et du public. De nouvelles données indiquent que le niveau d'expression du PSMA peut être corrélé à la réponse au traitement. Le **Tableau 1** résume les nuances et les différences des principaux essais sur les thérapies aux radioligands du PSMA, notamment les essais TheraP²⁰, VISION²¹, PSMAfore²² et SPLASH.

TheraP est un essai randomisé de phase II mené dans 11 centres australiens, auprès de 200 patients lourdement prétraités atteints de CPRCm après l'administration de docétaxel. Les patients ont été répartis aléatoirement 1:1 entre le ^{177}Lu -PSMA-617 et le cabazitaxel. Cet essai a montré une meilleure réponse de l'antigène prostatique

spécifique (APS) avec le ^{177}Lu -PSMA-617 et un avantage en termes de SSP radiologique (SSPr) avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,63 (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,46 à 0,86) $p = 0,0028$.

VISION est un essai multicentrique international de phase III qui a recruté des patients atteints de CPRCm ayant reçu au moins une ligne d'ARAT et une ligne de chimiothérapie à base de taxanes. Les patients présentant des lésions positives au PSMA ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir un traitement standard avec ou sans ^{177}Lu -PSMA-617. Le paramètre d'évaluation principal, la SSPr médiane, était plus élevée dans le groupe d'intervention (8,7 mois) que dans le groupe du traitement standard (3,4 mois), avec un RRI de 0,40 (IC à 95 % : 0,29 à 0,75) $p < 0,001$. Le coparamètre d'évaluation principal, la SG médiane, a été plus longue dans le groupe d'intervention (15,3 c. 11,3 mois) avec un RRI de 0,62 (IC à 95 % : 0,52 à 0,74) $p < 0,001$.

Globalement, le traitement par ^{177}Lu -PSMA-617 a été associé à une amélioration de la SG, de la SSP et des mesures de la qualité de vie. Les effets secondaires liés au ^{177}Lu -PSMA-617 sont généralement légers et gérables. Les effets indésirables comprennent la myélosuppression,

les symptômes gastro-intestinaux, tels que les nausées, la xérostomie due à l'expression du PSMA dans les glandes salivaires, et la détérioration de la fonction rénale. Le développement actuel des thérapies aux radioligands du PSMA implique l'étude de ces agents à des stades plus précoces de la maladie, tels que le cancer de la prostate métastatique n'ayant jamais été traité par chimiothérapie (PSMAfore, SPLASH) et le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (PSMAddition).

L'avenir des thérapies ciblant le PSMA

Le recours à la thérapie aux radioligands du PSMA n'est pas sans poser des défis. À ce jour, l'accès est limité et le financement public est manquant dans de nombreuses régions. De plus, la résistance thérapeutique inhérente à cette thérapie n'est pas rare, et la résistance acquise est le résultat final typique. Diverses stratégies sont donc à l'étude pour améliorer les résultats des patients²³. On perfectionne d'ailleurs les radioligands afin d'améliorer leur affinité et réduire leur toxicité. Des études rétrospectives ont montré que l'utilisation de radionucléides autres que le ¹⁷⁷Lu, tels que l'émetteur alpha ²²⁵Ac, donnait des résultats prometteurs, y compris dans chez les patients résistants au ¹⁷⁷Lu. Des stratégies combinées visant à surmonter la résistance thérapeutique sont en cours d'évaluation dans de nombreux essais cliniques qui évaluent entre autres les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire et l'utilisation concomitante d'ARAT.

Conclusion

En conclusion, la théranostique du PSMA représente un changement de paradigme dans la prise en charge du cancer de la prostate, en offrant à la fois une précision diagnostique et une efficacité thérapeutique. Alors que nous continuons à découvrir le plein potentiel des approches ciblant le PSMA, l'avenir est très prometteur pour de nouvelles avancées vers un traitement personnalisé du cancer de la prostate.

Auteur correspondant :

Urban Emmenegger, M.D.

Courriel : uemmengg@sri.utoronto.ca

Divulgations des liens financiers :

U.E. : Honoraires d'activités de consultation pour des programmes d'apprentissage (Novartis); soutien financier à la recherche pour mener plusieurs essais cliniques impliquant des radioligands (offert au Sunnybrook Research Institute)

R.S. : Aucune.

Références :

1. James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillissen S, Ali SA, et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet*. 2024;S0140673624006512.
2. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunnhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2024;S0302-2838(24)02306-6.
3. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM, Wang CY, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006;30(4):628-36.
4. Mattana F, Muraglia L, Barone A, Colandrea M, Saker Diffalah Y, Provera S, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Therapy in Prostate Cancer: History, Combination Therapies, Trials, and Future Perspective. *Cancers*. 2024;16(9):1643.
5. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, Horiguchi Y, Luo Y, Powell CT, et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1443(1-2):113-27.
6. Watt F, Martorana A, Brookes DE, Ho T, Kingsley E, O'Keefe DS, et al. A tissue-specific enhancer of the prostate-specific membrane antigen gene, FOLH1. *Genomics*. 2001;73(3):243-54.
7. Peng W, Guo L, Tang R, Liu X, Jin R, Dong JT, et al. Sox7 negatively regulates prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression through PSMA-enhancer. *The Prostate*. 2019;79(4):370-8.
8. Yin L, Rao P, Elson P, Wang J, Ittmann M, Heston WDW. Role of TMPRSS2-ERG gene fusion in negative regulation of PSMA expression. *PloS One*. 2011;6(6):e21319.
9. Emmett L, Yin C, Crumbaker M, Hruby G, Kneebone A, Epstein R, et al. Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial 68Ga-PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2019;60(7):950-4.
10. Denmeade SR. Resolute Progress Down a Long and Winding Road Leads to the Promised Land of Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Therapies for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(7):852-6.
11. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in

- normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*. 1995;1(1):18–28.
12. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2024;22(3):140–50.
 13. Bennett R, Li E, Ho AY, Aguiar J, Mahenthiran AK, Kumar S, et al. Patterns of PSMA PET/CT scan usage for initial staging and recurrence in a multi-centered hospital system. *J Clin Oncol*. 2024;42(4_suppl):36–36.
 14. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, Saperstein L, Pouliot F, Josephson D, et al. Diagnostic Performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2021;27(13):3674–82.
 15. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(6):856–63.
 16. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol*. 2023;83(5):405–12.
 17. Werner RA, Hartrampf PE, Fendler WP, Serfling SE, Derlin T, Higuchi T, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Reporting and Data System Version 2.0. *Eur Urol*. 2023;84(5):491–502.
 18. Kuo PH, Benson T, Messmann R, Groaning M. Why We Did What We Did: PSMA PET/CT Selection Criteria for the VISION Trial. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2022;63(6):816–8.
 19. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(9):589–608.
 20. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10276):797–804.
 21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091–103.
 22. O. Sartor, D.E. Castellano Gauna, K. Herrmann, J.S. de Bono, N.D. Shore, K.N.N. Chi, et al. LBA13 - Phase III trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). In: *Ann Oncol*. (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335 101016/S0923-7534(23)04149-2. Madrid, Spain; 2023.
 23. Gafita A, Marcus C, Kostos L, Schuster DM, Calais J, Hofman MS. Predictors and Real-World Use of Prostate-Specific Radioligand Therapy: PSMA and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2022;42:1–17.



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 de l'autrices



Nancy Nixon, M.D., FRCPC

La D^{re} Nancy Nixon est oncologue médicale à temps plein au *Tom Baker Cancer Centre* et professeure adjointe à l'Université de Calgary. Elle est spécialisée dans le traitement du cancer du sein et dirige l'équipe d'oncologie médicale du sud de l'Alberta.

Affiliations de l'autrice : Tom Baker Cancer Centre, Université de Calgary, à Calgary (Alberta)



Sarah Cook, M.D., FRCPC

La D^{re} Sarah Cook fait présentement sa résidence en oncologie médicale à l'Université de Calgary. Ses intérêts de recherche portent sur le cancer du sein, l'oncologie gériatrique et la formation médicale. Elle commencera à travailler au sein du Tom Baker Cancer de Calgary en septembre 2024, où elle traitera les cancers du sein et les sarcomes.

Affiliations de l'autrice : Tom Baker Cancer Centre, Université de Calgary, à Calgary (Alberta)

Survie dans le cancer du sein

Nancy Nixon, M.D., FRCPC
Sarah Cook, M.D., FRCPC

Introduction

Le cancer du sein demeure le type de cancer le plus fréquent chez les femmes canadiennes, avec 28 900 nouveaux cas uniquement pour l'année 2022. L'amélioration de la détection grâce à la mammographie de dépistage et les progrès apportés par les thérapies multimodales expliquent la baisse de la mortalité par cancer du sein observée au Canada depuis les années 1980. Le nombre de survivantes du cancer du sein est en augmentation avec un taux de survie à 5 ans atteignant 89 %¹.

Le concept de survie au cancer existe depuis des décennies, tout comme l'appréciation du fait qu'il s'agit d'un domaine complexe de soins en cancérologie qui débutent dès le diagnostic. Même au sein du groupe des patientes atteintes d'un cancer du sein, les expériences de survie et les besoins de soins sont divers, reflétant la variabilité des caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs, des plans de traitement et du pronostic. Des outils et des lignes directrices fondés sur des données probantes suggèrent l'évaluation et la prise en charge du bien-être physique, psychologique,

social, financier et professionnel des survivants du cancer. Il est nécessaire de surveiller cliniquement la récurrence du cancer du sein et le développement de tumeurs secondaires par le biais du dépistage. La survie au cancer justifie également que l'on s'intéresse à la promotion de la santé, notamment à la gestion du poids, à la nutrition, à l'activité physique, à la santé préventive ainsi qu'à l'arrêt de l'alcool et de la cigarette. La prestation des soins aux survivants relève de la responsabilité de tous les professionnels de la santé, ce qui nécessite une coordination étroite entre les centres de soins primaires et les centres spécialisés en oncologie²⁻⁴.

Dans cet article, nous nous concentrerons sur les effets physiques et psychosociaux à long terme et tardifs auxquels seront confrontées les survivantes d'un cancer du sein de stade précoce. Plusieurs thérapies adjuvantes utilisées dans le cancer du sein sont associées à des toxicités qui ont un impact négatif sur la qualité de vie (QdV) et l'adhésion thérapeutique. Il est important de s'attaquer au défi que pose la non-adhésion

thérapeutique, car elle compromet les résultats en présence d'un cancer du sein^{4,5}.

Effets à long terme et tardifs affectant les survivantes d'un cancer du sein

Par définition, les effets à long terme se développent pendant le traitement et les effets tardifs se développent après la fin du traitement. Les deux types d'effets peuvent persister pendant des années et peuvent inclure un dysfonctionnement cognitif, une détresse psychologique, une fibrose pulmonaire, une stéatose hépatique, une thromboembolie veineuse, des symptômes musculosquelettiques, de la fatigue, de l'ostéoporose, une cardiotoxicité, un lymphœdème, un dysfonctionnement sexuel, une infertilité, un risque élevé de tumeur maligne secondaire, de la douleur et de la neuropathie périphérique. Les survivantes peuvent se retrouver avec des limites physiques et fonctionnelles après le traitement³. Les risques d'effets physiques et psychosociaux à long terme et tardifs chez les personnes traitées pour un cancer du sein de stade précoce sont liés au statut des récepteurs, à l'atteinte ganglionnaire locorégionale, à la prédisposition génétique, aux types de stratégies de traitement local et systémique employées, à la durée et à la dose du traitement, à l'âge du patient au moment du diagnostic, au sexe, aux comorbidités, de même qu'aux facteurs socio-économiques et au mode de vie²⁻⁴. Dans le cas d'un cancer du sein de stade précoce, le traitement local a une visée curative. En général, les patientes subissent une intervention chirurgicale (conservatrice du sein ou une mastectomie avec ou sans évidement ganglionnaire axillaire), avec ou sans radiothérapie, et/ou une reconstruction (immédiate ou ultérieure). Lorsque les patientes présentent une prédisposition génétique sous-jacente, en particulier pour les gènes *BRCA1/2* qui sont associés au cancer du sein et de l'ovaire; la chirurgie peut impliquer le sein controlatéral, les ovaires et les trompes de Fallope. Les décisions concernant la thérapie systémique sont plus nuancées. Une association de traitement endocrinien, de chimiothérapie, d'agents biologiques et de thérapies ciblées peut être utilisée avant la chirurgie (néoadjuvante) ou après la chirurgie (adjuvante)². Le **Tableau 1** résume les thérapies systémiques disponibles dans le cancer du sein de stade précoce^{3,6}.

L'évaluation des effets à long terme et tardifs doit commencer dès le diagnostic, et très certainement dès le début du traitement, comme le préconisent les lignes directrices et

les outils fondés sur des données probantes et endossées nationalement et internationalement, notamment par le Collège des médecins de famille du Canada, la *European Society of Medical Oncology* et l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO)²⁻⁴. Les effets doivent être anticipés et évités, lorsque cela est possible. Les signes et symptômes doivent être évalués cliniquement à l'aide d'instruments standardisés. Les stratégies de prise en charge doivent intégrer une éducation précoce, des techniques d'autogestion, ainsi que des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques. On doit tenir compte des comorbidités et de la polymédication, particulièrement répandues chez les personnes âgées (> 60 ans) qui représentent la majorité des cas de cancer du sein, car elles ont un impact sur les effets à long terme et tardifs^{1,4}.

Ci-dessous, nous examinerons les effets à long terme et tardifs sur la santé neuropsychiatrique, osseuse, reproductive et sexuelle des survivantes du cancer du sein. Nous nous sommes concentrés sur ces effets en raison de leur forte prévalence.

Santé neuropsychiatrique

Au moment du diagnostic, près d'une patiente sur quatre atteintes d'un cancer du sein présente un certain degré de déficit cognitif. Ce chiffre passe à 1 sur 3 pendant la chimiothérapie et jusqu'à 10 ans après celle-ci chez les survivantes du cancer du sein^{2,7,8}. Bien que la chimiothérapie soit la plus associée au déclin cognitif, des corrélations ont également été décrites avec la chirurgie, l'anesthésie, la radiothérapie et la thérapie endocrinienne². Le déclin cognitif secondaire au traitement est difficile à quantifier. Les études qui ont évalué ce phénomène présentent une hétérogénéité marquée au niveau des méthodologies, des paramètres d'évaluation et des périodes de suivis. Les caractéristiques des patients, notamment l'âge, le statut ménopausique, le niveau d'éducation et le quotient intellectuel, ajoutent à la complexité^{2,8}.

Les domaines cognitifs affectés par le cancer du sein et son traitement sont très variés. Ils comprennent la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire (en particulier à court terme), la conscience visuo-spatiale, le langage et la motricité⁷. L'impact peut être subtil ou grave, entraînant une détresse et une altération de la qualité de vie, ce qui perturbe la vie sociale, les relations, l'emploi et la sécurité financière^{2,3}.

Les évaluations des troubles cognitifs peut se faire à l'aide des données déclarées par le patient

Classe thérapeutique	Indication de traitement	Effets à long terme et tardifs notables
Chimiothérapie	Risque de récurrence plus élevé en fonction des caractéristiques clinico-pathologiques et/ou du profil d'expression génétique	Effets généraux : • Troubles cognitifs • Neuropathie périphérique • Ostéoporose • Insuffisance ovarienne prématurée et infertilité • Risque accru de seconde tumeur maligne
<i>À base d'anthracycline</i>	Cancer du sein à risque plus élevé lié à la maladie triple négative et à une maladie RH+ avec ganglions axillaires +	• Cardiotoxicité, y compris l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les arythmies
<i>Sans base d'anthracycline</i>	Lorsqu'un traitement à base d'anthracycline n'est pas indiqué ou contre-indiqué, par exemple, en cas de comorbidité cardiaque préexistante	• Effets généraux de la chimiothérapie
Traitement endocrinien	Maladie RH+	Effets généraux : • Symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur) • Changements génito-urinaires de la ménopause (sécheresse vaginale et atrophie)
<i>Tamoxifène</i>	Femmes préménopausées	• Stéatose hépatique • Thromboembolie veineuse • Risque accru de seconde tumeur maligne, plus spécifiquement de cancer de l'endomètre
<i>Inhibiteurs de l'aromatase</i>	Femmes préménopausées subissant une SFO pharmacologique (agoniste de la GnRH) ou chirurgicale (ovariectomie) Femmes postménopausées	• Symptômes musculosquelettiques • Ostéoporose
<i>Agonistes de la GnRH</i>	Femmes préménopausées nécessitant une SFO en raison du risque de récurrence plus élevé lié aux caractéristiques clinico-pathologiques et/ou analyses du profil d'expression génique	• Cardiotoxicité liée à l'hypertension et la dyslipidémie • Ostéoporose
Inhibiteurs des CDK 4/6	Maladie RH+ avec risque accru de récurrence lié à la taille de la tumeur, à la positivité des ganglions axillaires, au grade et/ou l'expression de Ki67	• Toxicité gastro-intestinale, en particulier la diarrhée chronique • Fatigue • Suppression de la moelle osseuse • Symptômes musculosquelettiques

Classe thérapeutique	Indication de traitement	Effets à long terme et tardifs notables
Inhibiteurs de la PARP	Mutation germinale du gène <i>BRCA1/2</i> avec risque accru de récurrence lié au statut des récepteurs, à taille de la tumeur, la positivité des ganglions axillaires et/ou de la maladie résiduelle après un traitement systémique néoadjuvant.	• Fatigue • Suppression de la moelle osseuse • Risque accru de seconde tumeur maligne, en particulier de leucémie myéloïde aiguë et de syndrome myélodysplasique
Thérapie ciblant HER2	Maladie HER2+	
<i>Trastuzumab</i>		• Cardiotoxicité, y compris l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les arythmies
<i>Pertuzumab</i>		• Cardiotoxicité, y compris l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les arythmies • Toxicité gastro-intestinale, en particulier la diarrhée chronique
<i>Nélatinib</i>		• Toxicité gastro-intestinale, en particulier la diarrhée chronique • Fatigue
Régulateurs du métabolisme osseux	Femmes postménopausées (incluant les femmes préménopausées recevant une SFO), spécialement si risque accru de récurrence	Effets généraux : • Fractures atypiques du fémur • Ostéonécrose de la mâchoire • Hypocalcémie
<i>Biphosphanates</i>		• Néphrotoxicité
<i>Dénosumab</i>		• Effets généraux des régulateurs du métabolisme osseux

Tableau 1 : Thérapies systémiques disponibles pour le cancer du sein de stade précoce et leurs effets à long terme et tardifs notables^{3,6}; avec l'aimable autorisation de Nancy Nixon, M.D., FRCPC

Abréviations : **CDK** : kinases dépendantes des cyclines; **GnRH** : hormone de libération de la gonadotrophine; **HER2** : récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain; **PARP** : poly (ADP-ribose) polymérase; **RH** : récepteur hormonal; **SFO** : suppression de la fonction ovarienne.

lui-même, de courts outils de dépistage cognitif et des tests neuropsychologiques standardisés. Les autodéclarations des patients sont subjectives et peuvent se traduire par des taux de prévalence plus élevés. Les problèmes cognitifs perçus ne nuisent toutefois pas nécessairement aux performances lors des évaluations cognitives objectives. La déclaration de troubles cognitifs ne doit pas être remise en question. Lorsque les inquiétudes des patientes

sont non validées par les professionnels de la santé; elles se sentent désemparées et sans soutien, avec une qualité de vie plus faible⁸. En présence d'une déficience cognitive identifiée, objectivement ou subjectivement, les facteurs contributifs réversibles, y compris la fatigue, la douleur, l'insomnie, l'anxiété, la dépression et les changements hormonaux liés à la ménopause, doivent être évalués^{2,7,8}.

Effets à long terme et tardifs	Thérapie contributive	Évaluation	Prise en charge
Santé neuropsychiatrique			
<i>Troubles cognitifs</i>	Les preuves les plus importantes concernent la chimiothérapie, mais des liens sont également signalés avec la chirurgie, la radiothérapie et la thérapie endocrinienne	Subjective: autodéclaration par le patient Objective: outils de dépistage cognitif courts et questionnaires neuropsychologiques Lorsque des troubles cognitifs sont identifiés de manière subjective ou objective, évaluer et traiter les facteurs contributifs réversibles.	Pharmacologique : données inconsistantes avec le modafinil Non pharmacologique : réhabilitation neurocognitive, incluant un entraînement cognitif en groupe
<i>Détresse, dépression et anxiété</i>	S.O.	Détresse : thermomètre de la détresse Dépression : questionnaire de santé du patient PHQ-9 Anxiété : questionnaire à 7 questions sur le trouble de l'anxiété GAD-7 Si la dépression est identifiée, évaluer les idées suicidaires	Pharmacologique : antidépresseurs et les anxiolytiques comme dans la population en général mais éviter les ISRS chez les patientes sous tamoxifène Non pharmacologique : psychothérapie
Santé osseuse			
<i>Ostéoporose et fractures</i>	Thérapie endocrinienne, en particulier les IA +/- SFO	- Dépistage de facteurs de risques supplémentaires - DEXA de base chez les femmes pré et postménopausées recevant des IA, et par la suite, tous les 2 ans sous traitement	- Modifications du mode de vie, y compris un apport quotidien en calcium et vitamine D pour prévenir la perte osseuse - Régulateurs du métabolisme osseux si ostéoporose diagnostiquée
Santé sexuelle et reproductive			
<i>Infertilité</i>	Chimiothérapie, en particulier les agents alkylants, à base de platine et les taxanes Traitement endocrinien met en pause les plans de grossesse	Discuter de la PF et orienter vers des spécialistes de la reproduction dès le diagnostic de cancer du sein chez les femmes en âge de procréer Discuter avec l'oncologue principal de la possibilité d'interrompre le traitement pour essayer de concevoir	La cryoconservation des ovaires et/ou des embryons est le standard de soins D'autres options de PF sont disponibles, notamment la cryoconservation du tissu ovarien et la suppression des hormones ovariennes
<i>Syndrome génito-urinaire de la ménopause</i>	Traitement endocrinien	Dépister les symptômes, notamment la sécheresse vaginale, les démangeaisons, les infections urinaires récurrentes et la dyspareunie	Éducation des patientes sur la nécessité d'éviter les irritants, l'utilisation régulière d'hydratants vaginaux non hormonaux et la lubrification non hormonale avant les rapports sexuels

Tableau 2 : Évaluation et prise en charge des principaux effets à long terme et tardifs chez les survivantes d'un cancer du sein.; avec l'aimable autorisation de Nancy Nixon, M.D., FRCPC

Abréviations : DEXA : absorptiométrie biénergétique à rayons X; IA : inhibiteur de l'aromatase; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; PF : préservation de la fertilité; SFO : suppression de la fonction ovarienne.

La conduite à tenir lorsqu'une déficience cognitive est identifiée chez une survivante du cancer du sein est moins claire. L'ASCO conseille d'orienter la patiente vers une évaluation neurocognitive formelle et une rééducation, comprenant, le cas échéant, un entraînement cognitif en groupe. Les données en faveur d'un soutien pharmacologique par le modafinil, un stimulant non amphétaminique du système nerveux central, sont inconsistantes. Les prescripteurs doivent toutefois savoir que ces produits sont associés à plusieurs effets indésirables cardiovasculaires et psychiatriques².

Recevoir un diagnostic d'un cancer du sein est éprouvant, et les survivantes courent un risque plus élevé de souffrir de troubles de santé mentale que les femmes qui n'en ont pas. Les effets néfastes sur la santé mentale incluent la dépression, l'anxiété et le suicide⁹. Près d'une survivante du cancer du sein sur cinq peut être affectée pendant des années après le diagnostic. Les raisons expliquant les effets négatifs sur la santé mentale sont complexes, et comprennent notamment la morbidité due à d'autres effets à long terme et tardifs, les difficultés de réintégration dans les relations sociales, intimes et professionnelles, et les incertitudes quant à l'avenir. La peur d'une récurrence est une cause importante de détresse, de dépression et d'anxiété. Cette crainte peut être accentuée chez les personnes qui présentent un plus grand nombre de symptômes, un intervalle de temps plus court depuis le diagnostic et chez celles qui ont reçu une chimiothérapie². Les personnes atteintes d'un cancer du sein peuvent également présenter un risque plus élevé d'état de stress post-traumatique, de somatisation, de troubles bipolaires et de troubles obsessionnels-compulsifs. Ces résultats sont cependant étudiés moins fréquemment et, par conséquent, le niveau de preuve pour ces résultats est plus faible⁹.

Trois outils peuvent servir à détecter respectivement la détresse, la dépression et l'anxiété : le thermomètre de la détresse, le questionnaire de santé du patient PHQ-9 et le questionnaire à 7 questions sur le trouble de l'anxiété GAD-7. Une évaluation plus approfondie devrait être effectuée pour les patientes qui sont connues pour être les plus à risque, telles que les patientes qui sont jeunes, qui ont des comorbidités psychiatriques, qui ont un statut socio-économique faible ou qui sont sans emploi. Lorsque des scores élevés sont identifiés, une évaluation et une prise en charge plus poussées sont nécessaires. Les patientes souffrant de dépression doivent toujours

faire l'objet d'un dépistage pour la présence d'idées suicidaires².

Les personnes atteintes d'un cancer du sein qui connaissent des problèmes de santé mentale doivent être orientées vers des professionnels en santé mentale ou des spécialistes en oncologie psychosociale en fonction des ressources locales disponibles. Certaines stratégies pharmacologiques utilisées dans la population générale, comme les antidépresseurs et les anxiolytiques, sont appropriées chez les patientes touchées par un cancer du sein, à l'exception des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine chez les femmes sous tamoxifène, car leur efficacité est réduite dans ce groupe³. Les stratégies non pharmacologiques jouent également un rôle important. On peut envisager la psychothérapie, la pleine conscience, l'expression d'émotions positives, les interventions spirituelles, la thérapie de l'espoir et les interventions visant à donner un sens à la vie².

Santé osseuse

La perte osseuse se produit progressivement avec l'âge chez les femmes. La perte osseuse est plus marquée après la ménopause en raison du déficit en œstrogènes. Le recours à l'hormonothérapie accélère le rythme et l'ampleur de la perte osseuse, réduisant la densité minérale osseuse (DMO) et augmentant le risque de fracture, même après l'arrêt de la thérapie¹⁰. Les facteurs de risque concomitants, notamment les antécédents personnels ou familiaux de fractures, le manque d'activité physique, la consommation excessive d'alcool et le tabagisme, peuvent exacerber les effets². La perte de DMO est la plus importante (jusqu'à 11 % par an) chez les femmes préménopausées recevant des inhibiteurs de l'aromatase (IA) avec une suppression de la fonction ovarienne (SFO). La perte de DMO peut même atteindre jusqu'à 2 % par an chez les femmes recevant du tamoxifène, pourtant considéré comme un inhibiteur de la résorption osseuse¹¹. La perte de DMO doit également être prise en compte chez les femmes préménopausées présentant un risque d'insuffisance ovarienne prématurée à la suite d'une chimiothérapie et en cas d'utilisation de glucocorticoïdes². Chez les femmes ménopausées ne nécessitant pas de SFO, la perte osseuse et le risque de fracture sont les plus prononcés lors de l'utilisation d'IA. Prolonger le traitement avec un IA au-delà de cinq ans augmente encore davantage le risque de fracture; il est donc important d'en tenir compte¹⁰.

Les stratégies de prévention de la perte osseuse doivent être envisagées dès le diagnostic. Il convient de conseiller des modifications du mode de vie, comme l'activité physique, les exercices de mise en charge et l'arrêt du tabac et de l'alcool, bien que les preuves probantes soient limitées. Un apport quotidien en vitamine D (600 à 1 000 UI) et en calcium (1 200 mg) doit être encouragé et une supplémentation doit être envisagée². Ostéoporose Canada fournit des conseils sur l'évaluation de la santé osseuse chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui suivent un traitement endocrinien, qu'il reconnaît comme un médicament à haut risque. Les femmes ménopausées doivent faire l'objet d'un dépistage au moyen d'une ostéodensitométrie DEXA (absorptiométrie biénergétique à rayons X) de base au début du traitement par un IA, qui doit être répétée tous les deux ans pendant la durée du traitement. Ce dépistage est également justifié chez les femmes préménopausées recevant un IA et une SFO¹.

Certaines patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce reçoivent des régulateurs du métabolisme osseux en adjuvant afin de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la mortalité, comme indiqué dans le **Tableau 1**. En dehors de ce contexte, les régulateurs du métabolisme osseux, y compris les bisphosphonates et le dénosumab, sont largement réservés au traitement de l'ostéoporose. Ces agents ne sont utilisés de routine en prévention, compte tenu des risques de fractures atypiques du fémur, d'ostéonécrose de la mâchoire et dans le cas de l'arrêt du dénosumab, d'un effet rebond ostéoclastique^{2,10}.

Santé sexuelle et reproductive

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes canadiennes en âge de procréer¹. Bon nombre des thérapies systémiques utilisées dans le traitement du cancer du sein compromettent la fertilité et les espoirs de reproduction. Ceci a un impact négatif sur le bien-être des survivantes du cancer du sein. La chimiothérapie, en particulier les agents alkylants, la chimiothérapie à base de platine et les taxanes, sont gonadotoxiques et entraînent une insuffisance ovarienne prématurée ainsi que la stérilité. Les agents endocriniens, bien qu'ils ne soient pas gonadotoxiques en soi, obligent les femmes atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux positifs (RH+) à suspendre leur projet de grossesse pendant les 5 à 10 ans que dure le traitement. Il demeure un obstacle important

à l'accès, car la PF n'est pas financée publiquement au Canada.

La technologie de procréation assistée (TPA) avec cryoconservation des ovocytes ou des embryons demeure le standard de soins pour la PF chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avant le début du traitement. Grâce aux progrès thérapeutiques, la TPA peut commencer à n'importe quel moment du cycle menstruel, ce qui minimise les retards de traitement. De façon simplifiée, les gonadotrophines stimulent les ovaires pour qu'ils produisent plusieurs ovocytes matures, qui sont ensuite prélevés et fécondés pour produire des embryons, dans les cas où les spermatozoïdes sont disponibles. Dans le cas du cancer du sein RH+, pour lequel il convient d'éviter les taux élevés d'œstradiol, la stimulation ovarienne est réalisée à l'aide d'IA ou de tamoxifène. De cette façon, on réduit l'œstradiol circulant sans affecter le nombre d'ovocytes prélevés, leur maturation ou leur fécondation^{10,13}. La stimulation ovarienne est sûre dans le cancer du sein et ne compromet pas la récurrence ou la survie, même dans le cas d'un cancer du sein RH+¹⁴.

D'autres options de PF sont disponibles, notamment la cryoconservation du tissu ovarien et la préservation des hormones ovariennes. La cryoconservation du tissu ovarien peut être effectuée sans délai et ne nécessite pas de stimulation. Autrefois considérée comme expérimentale, elle permet de réaliser des taux de naissances vivantes d'environ 60 %. Ces données sont toutefois basées sur des patientes atteintes ou non d'un cancer¹⁵. De son côté, la préservation des hormones ovariennes implique l'administration simultanée d'une chimiothérapie et d'agonistes des récepteurs de la gonadotrophine (GnRH). Les ovaires sont réprimés par l'agoniste de la GnRH, ce qui les protège des effets gonadotoxiques de la chimiothérapie. Les données probantes en faveur de l'utilisation des agonistes des récepteurs de la GnRH proviennent en grande partie de femmes souffrant d'autres causes d'insuffisance ovarienne prématurée et visent à réduire les risques à long terme pour la santé osseuse et cardiovasculaire. Certaines données indiquent que l'utilisation des agonistes des récepteurs de la GnRH dans le cancer du sein réduit le risque d'insuffisance ovarienne prématurée et améliore les taux de grossesse, mais ces données sont limitées. L'ASCO continue de déconseiller cette approche et de plutôt utiliser des méthodes de PF ayant fait leurs preuves^{13,16}.

Bien que nous reconnaissions que la grossesse et la tentative de concevoir sont des considérations importantes pour les jeunes survivantes du cancer

du sein, la discussion de la probabilité de cette grossesse, des résultats de reproduction et de la sécurité maternelle dépasse le cadre de cet article. Nous insistons cependant sur le fait que les jeunes survivantes du cancer du sein peuvent tomber enceintes, mais qu'une consultation étroite avec l'oncologue principal de la patiente est nécessaire. Plusieurs de nos traitements systémiques sont tératogènes et des périodes sans traitement (*washouts*) sont nécessaires. Il existe des directives claires pour la chimiothérapie (12 mois), le trastuzumab (7 mois) et le tamoxifène (3 mois), mais moins de renseignements sont disponibles pour le pertuzumab, les inhibiteurs des CDK 4/6 et les inhibiteurs de la PARP¹⁷. En ce qui concerne l'hormonothérapie, l'étude déterminante POSITIVE a montré que des interruptions de traitement allant jusqu'à 2 ans, pendant lesquelles les jeunes femmes peuvent essayer de concevoir, ne détériorent pas les résultats à court terme du cancer du sein (intervalle sans cancer du sein et survie sans rechute à distance). Compte tenu de l'histoire naturelle du cancer du sein RH+, qui se caractérise par des récurrences tardives, un suivi à long terme est nécessaire pour déterminer en toute sécurité, si et comment, les interruptions de traitement influencent les taux de rechute et la survie¹⁸.

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) compromet également la santé sexuelle des survivantes du cancer du sein. Largement lié à l'hormonothérapie, il est également observé chez les femmes souffrant d'insuffisance ovarienne prématurée à la suite d'une chimiothérapie. Le SGUM est causé par la suppression des œstrogènes à des niveaux inférieurs à ceux naturellement attendus après la ménopause. L'atrophie vaginale et vulvaire secondaire à l'hypo-œstrogénie entraîne une sécheresse qui peut provoquer des démangeaisons et des brûlures, ainsi qu'un risque accru d'infections urinaires et de dyspareunie. Si elle n'est pas traitée, une sténose et un raccourcissement du vagin peuvent se développer. Les conséquences néfastes du SGUM sur le bien-être de la survivante ne peuvent être sous-estimées et constituent une cause importante d'inobservance thérapeutique¹⁰.

L'éducation des patientes est essentielle pour la prise en charge du syndrome génito-urinaire de la ménopause, car des stratégies simples peuvent s'avérer utiles. Il est suggéré d'éviter les produits irritants, comme les nettoyants féminins, les lingettes à base d'alcool et les agents topiques contenant des parfums artificiels, des parabènes, du pétrole, du propylène glycol et de la glycérine. Les crèmes hydratantes et les lubrifiants non

hormonaux doivent être recommandés, sachant que les patientes ont souvent besoin de plus d'information sur leurs utilisations spécifiques. Les hydratants vaginaux non hormonaux doivent être utilisés régulièrement et appliqués sur les muqueuses vaginales et vulvaires au moins trois fois par semaine. Les émollients simples comme l'huile de coco, peuvent suffire, mais les agents contenant de l'acide hyaluronique sont également avantageux. Une utilisation régulière est essentielle pour obtenir des effets bénéfiques. Avant les rapports sexuels, il est bénéfique d'appliquer également des lubrifiants non hormonaux. L'utilisation de lubrifiants à base de silicone est encouragée, mais les versions à base d'eau sont aussi acceptables. Si la dyspareunie reste problématique, il faut envisager une sténose et un raccourcissement du vagin. Si l'examen physique le révèle, il convient d'encourager la thérapie physique du plancher pelvien et l'utilisation d'un dilateur vaginal au moins trois fois par semaine. Là encore, la régularité est essentielle. Le rôle des hydratants hormonaux, en particulier les préparations à base d'estradiol ou de déhydroépiandrosterone, reste une source de débat permanent, en raison des craintes concernant l'absorption systémique. Des inquiétudes ont récemment été ravivées en raison de données publiées suggérant un risque accru de récurrence lorsqu'elles sont utilisées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein RH+¹⁹. Un conseil attentif est justifié pour les femmes chez qui les stratégies non hormonales ont échoué, et pour qui les crèmes hydratantes hormonales sont envisagées¹⁰.

Bien que le SGUM contribue au dysfonctionnement sexuel et à une perturbation de la vie sexuelle chez les survivantes du cancer du sein, il existe d'autres complexités liées à la diminution de la libido, aux problèmes d'excitation, à la perte de sensibilité sexuelle de la peau et aux problèmes d'orgasme qui n'affectent pas seulement les femmes sous traitement endocrinien. En effet, la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie contribuent également au problème, et de nombreuses survivantes du cancer du sein en sont affectées. L'ASCO conseille d'orienter les patients vers des interventions telles que le soutien psychoéducatif, la thérapie de groupe, la psychothérapie intensive et la consultation conjugale ou la consultation auprès d'un ou d'une sexologue².

Adhésion thérapeutique

L'évaluation et la gestion des effets à long terme et tardifs sont essentielles, car elles

influencent l'adhésion au traitement. Dans le cancer du sein de stade précoce, l'observance est particulièrement problématique avec l'hormonothérapie adjuvante, et ce, malgré des bénéfices avérés en termes de réduction du taux de récurrence (d'environ 50 % au cours des 10 premières années) et d'amélioration de la survie (d'environ 30 % au cours des 15 premières années) dans la maladie à RH+²⁰. Un tiers des patientes recevant une hormonothérapie ne sont pas adhérentes à leur traitement. De plus, l'adhésion thérapeutique diminue au fil du temps, soit d'environ 25 % entre la première et la cinquième année. Ces réductions de l'adhésion sont observées avec tous les agents endocriniens, mais l'inobservance est plus élevée avec le tamoxifène qu'avec les IA. Ce sont donc les survivantes du cancer du sein préménopausées qui sont les plus touchées²¹.

L'inobservance est difficile à quantifier. Les cliniciens s'appuient souvent sur les déclarations des patients eux-mêmes, une mesure dont il a été prouvé qu'elle surestimait l'adhésion thérapeutique. Dans une étude prospective mesurant la détection sérique du tamoxifène chez environ 1 200 femmes préménopausées, l'inobservance biochimique à un an était de 16 %. Ce sous-groupe présentait déjà des résultats comparatifs inférieurs pour le cancer du sein, indépendamment d'autres facteurs pronostiques, après un suivi médian de seulement deux ans⁵. De nombreuses femmes préménopausées reçoivent en plus une SFO, ce qui augmente la toxicité. Cet ajout au tamoxifène augmente les symptômes vasomoteurs, tandis que l'ajout aux IA accroît les troubles de la santé musculosquelettique et sexuelle. La manière dont cette augmentation de la toxicité contribue à l'inobservance du traitement n'est pas claire. Il est certain que dans les essais cliniques marquants SOFT/TEXT, l'arrêt précoce du traitement était d'environ 20 % chez les patientes des trois groupes de traitement, à savoir : le tamoxifène seul, le tamoxifène avec la SFO et l'exémestane (IA) avec la SFO²².

Le paysage thérapeutique du cancer du sein de stade précoce évolue. Notamment, l'inhibition des CDK 4/6 pendant deux à trois ans est associée à un traitement endocrinien adjuvant dans les cas de cancer du sein RH+. Ce traitement est approuvé actuellement par Santé Canada uniquement pour les patientes présentant un risque de récurrence prédéfini plus élevé. L'accès à ce traitement pourrait s'élargir dans les années à venir. Dans l'essai monarchE, l'ajout de l'abémaciclib (un inhibiteur des CDK 4/6) à un traitement endocrinien a augmenté les effets indésirables de grade ≥ 3 et le taux d'arrêt

du traitement²³. Malgré l'évolution des traitements, les avantages en termes de résultats spécifiques au cancer du sein ne seront pas obtenus dans le contexte du monde réel si les patientes sont inobservantes au traitement en raison des effets à long terme et tardifs.

Conclusion

Alors que le taux de survie à 5 ans du cancer du sein atteint 89 %, les prestataires de soins de santé ont plus que jamais l'obligation de reconnaître les expériences et les besoins en matière de soins des survivantes du cancer du sein. La survie des patientes atteintes d'un cancer du sein constitue un domaine complexe des soins en cancérologie qui commence au moment du diagnostic. Elle comprend l'évaluation de la récurrence de la maladie, le dépistage des tumeurs malignes secondaires, la promotion de la santé et la gestion des effets à long terme et tardifs des traitements reçus. Les effets à long terme et tardifs nuisent à la qualité de vie et contribuent à l'inobservance du traitement. Il est donc essentiel de les prendre en compte.

Les troubles cognitifs sont antérieurs au diagnostic de cancer du sein pour 1 patiente sur 4. Ces troubles peuvent s'aggraver pendant le traitement et perdurer de nombreuses années après. Malgré le fait que les patients déclarent eux-mêmes des troubles cognitifs à des taux plus élevés après la thérapie que ceux détectés par des mesures objectives, leurs présences ne doit pas être remise en question, car cela dévalorise la patiente et compromet sa qualité de vie. Les survivantes du cancer du sein courent un plus grand risque de souffrir de problèmes de santé mentale que les personnes qui n'ont pas de cancer. Ces problèmes incluent la détresse, la dépression, l'anxiété et le suicide. Des outils de dépistage validés sont disponibles et doivent être utilisés pour s'assurer que les patients recevront les thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques nécessaires.

La santé osseuse est nettement compromise par le traitement endocrinien, qui augmente le taux et l'ampleur de la perte de DMO, ce qui accroît le risque fracturaire. Le risque est le plus élevé avec les IA. Les prescripteurs doivent être particulièrement attentifs en cas de coadministration avec la SFO, et envisager une prolongation du traitement au-delà de cinq ans. Les données probantes concernant les stratégies de modification du mode de vie sont limitées, mais elles devraient être encouragées pour prévenir la perte de DMO. Les régulateurs du métabolisme osseux ne doivent

être utilisés que pour traiter (et non pour prévenir) l'ostéoporose, car cette thérapie peut également perturber la santé osseuse.

La chimiothérapie est gonadotoxique et le traitement endocrinien perturbe les plans de reproduction pendant les années de traitement. Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les femmes en âge de procréer, et la PF doit être discutée avant le début du traitement. Les patientes doivent être orientées vers des spécialistes de la reproduction, même si elles sont ambivalentes, sachant qu'au Canada, les contraintes financières sont un obstacle à la poursuite de la PF. Il est important de ne pas sous-estimer l'impact du SGUM sur la fonction sexuelle. Demandez aux patientes si elles présentent des symptômes et informez-les qu'il existe des stratégies simples qui, utilisées régulièrement, peuvent s'avérer efficaces.

Les effets à long terme et tardifs contribuent à la non-adhésion au traitement. Cet aspect est particulièrement important dans le cas de traitement endocrinien, car malgré les preuves solides de la réduction du risque de récurrence et de l'amélioration de la survie, de nombreuses patientes ne s'y conforment pas. La non-adhésion augmente au fil du temps. Bien qu'il n'y ait actuellement aucune preuve suggérant que la non-adhésion au traitement augmente avec l'ajout de la SFO, il a été démontré que l'ajout des inhibiteurs des CKD 4/6 augmentent l'arrêt du traitement. Les avancées thérapeutiques ne se traduiront pas par une amélioration des résultats spécifiques au cancer du sein dans la vie réelle si les toxicités à long terme ne sont pas évaluées et traitées; ce qui est crucial pour des soins efficaces aux survivantes atteintes.

Autrice correspondante :

Nancy Nixon, M.D., FRCPC

Courriel : nancy.a.nixon@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers :

Honoraires de conférencier : AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Seagen, Knight, Merck, Novartis;
Soutien à la recherche : AstraZeneca, Pfizer

Références :

1. Brenner DR, Poirier A, Woods RR, Ellison LF, Billette JM, Demers AA, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *Can Med Assoc J*. 2022 May 2;194(17):E601-7.
2. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Feb 20;34(6):611-35.
3. Wilkinson AN, Boutet CE. Breast Cancer Survivorship Tool: Facilitating breast cancer survivorship care for family physicians

- and patients. *Can Fam Physician*. 2020 May;66(5):321-6.
4. Vaz-Luis I, Masiero M, Cavaletti G, Cervantes A, Chlebowski RT, Curigliano G, et al. ESMO Expert Consensus Statements on Cancer Survivorship: promoting high-quality survivorship care and research in Europe. *Annals of Oncology*. 2022 Nov;33(11):1119-33.
5. Pistilli B, Paci A, Ferreira AR, Di Meglio A, Poinson V, Bardet A, et al. Serum Detection of Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen and Breast Cancer Recurrence Risk. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Aug 20;38(24):2762-72.
6. PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries. 2023. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version.
7. Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology*. 2021 May 2;30(5):635-48.
8. Whittaker AL, George RP, O'Malley L. Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022 Feb 8;12(1):2135.
9. Carreira H, Williams R, Müller M, Harewood R, Stanway S, Bhaskaran K. Associations Between Breast Cancer Survivorship and Adverse Mental Health Outcomes: A Systematic Review. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018 Dec 1;110(12):1311-27.
10. Lambertini M, Arecco L, Woodard TL, Messelt A, Rojas KE. Advances in the Management of Menopausal Symptoms, Fertility Preservation, and Bone Health for Women With Breast Cancer on Endocrine Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2023 May;(43).
11. Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, Body JJ, Hadji P, Zillikens MC. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol*. 2021 Jun;28:100355.
12. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can Med Assoc J*. 2010 Nov 23;182(17):1864-73.
13. Oktay K, Harvey BE, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018 Jun;14(6):381-5.
14. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2022 May 3;37(5):954-68.
15. Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*. 2017 Aug 1;24(8):1111-20.
16. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2015 Mar 5;372(10):923-32.
17. Perachino M, Poggio F, Arecco L, Blondeaux E, Spinaci S, Marrocco C, et al. Update on Pregnancy Following Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *The Cancer Journal*. 2022 May;28(3):176-82.
18. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA, Colleoni M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023 May 4;388(18):1645-56.
19. Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlersen B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2022 Oct 6;114(10):1347-54.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011 Aug;378(9793):771-84.
21. Yussuf I, Mohd Tahir NA, Hatah E, Mohamed Shah N. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *The Breast*. 2022 Apr;62:22-35.
22. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jul 12;379(2):122-37.
23. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):77-90.

À propos de l'autrice



Tharani Krishnan, M.D.

La D^{re} Tharani Krishnan est oncologue médicale et elle a terminé sa formation en Australie-Méridionale. Elle termine présentement un stage postdoctoral en recherche clinique sur les cancers gastro-intestinaux au *BC Cancer Vancouver*, au Canada. Elle a également obtenu une maîtrise en leadership et gestion de la santé à l'Université *New South Wales*.

Affiliation de l'autrice : BC Cancer - Vancouver, Vancouver (C.-B., Canada)

Approches personnalisées et soins centrés sur le patient : le paysage actuel du traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum

Tharani Krishnan, M.D.

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus diagnostiqué au Canada et dans le monde¹. Bien que le taux de mortalité ait diminué, il reste la deuxième tumeur maligne la plus mortelle dans le monde.

Pour les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé (CRLa), plusieurs nouveaux concepts ont été introduits ces dernières années pour la séquence et la désescalade des traitements. L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne pour la stadification initiale et l'évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant est devenue un élément clé du bilan du CRLa, faisant appel à l'expertise de radiologistes spécialisés. Les centres de traitement du cancer du rectum suivant un grand nombre de ces patients ont adopté le traitement néoadjuvant total (TNT) comme approche privilégiée pour de nombreux patients atteints de CRLa. Il existe un intérêt croissant pour le fait de raccourcir la durée de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, voire d'omettre complètement la radiothérapie pour certains patients, afin de réduire le fardeau des toxicités

à long terme. Pour les patients qui obtiennent une réponse clinique complète (RCc) ou quasi complète (RCq) aux thérapies néoadjuvantes, la prise en charge sans chirurgie est apparue comme une option permettant d'éviter les complications d'une exérèse totale du mésorectum (ETM).

Ce changement de paradigme a donné lieu à de nombreuses options de traitement pour plusieurs patients atteints de cancer du rectum, permettant une approche plus individualisée et multidisciplinaire des soins². Cette revue résumera les données récentes sur les approches thérapeutiques néoadjuvantes dans le cancer du rectum afin de fournir un contexte à ce changement de paradigme vers une stratégie thérapeutique sur mesure.

Traitement néoadjuvant total

La chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante est le standard de soins établi pour les patients atteints d'un cancer du rectum de stade II et III depuis les résultats de l'étude *German Rectal Cancer Study*, il y a 20 ans³. Plus récemment, cependant, il y a un intérêt croissant pour déplacer la chimiothérapie systémique plus tôt dans la

séquence de traitement, ce qui a mené au concept de TNT, selon lequel toute la chimiothérapie est administrée avant l'intervention chirurgicale.

Les avantages potentiels de ce changement dans la séquence de traitement peuvent être divisés en trois catégories : l'efficacité, la sécurité et l'adhésion thérapeutique. Les preuves issues de multiples essais montrent que le TNT améliore les résultats oncologiques par rapport à la CRT standard seule. Dans l'essai PRODIGE-23, le schéma FOLFORINOX (oxaliplatine, leucovorine, 5-fluorouracile [5-FU] et irinotécan) administré avant la CRT préopératoire a été comparé à la CRT préopératoire standard avec la chimiothérapie adjuvante FOLFOX (oxaliplatine, leucovorine et le 5-FU)⁴. Les résultats actualisés à 7 ans de cet essai ont montré un avantage en termes de survie sans maladie (SSM) et de survie globale (SG) pour le groupe TNT⁵. L'essai RAPIDO a utilisé un bras expérimental légèrement différent, à savoir une radiothérapie de courte durée suivie de trois mois de FOLFOX avant la chirurgie, par rapport à une CRT de longue durée suivie de la chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante facultative⁶. Les résultats les plus récents de cet essai ont montré un avantage durable dans le bras TNT pour ce qui est de la survie sans échec au traitement. Dans cet essai, aucune différence de SG n'a été observée entre les deux groupes et, fait intéressant, le taux de rechute locorégionale était plus élevé dans le groupe TNT que dans le groupe CRT de longue durée⁷. L'essai de phase III TNTCRT différait également légèrement dans son groupe expérimental, comparant le TNT à base de CAPOX (capécitabine et oxaliplatine) à la CRT longue standard avec une chimiothérapie adjuvante (**Tableau 1**). Cette étude a également montré une amélioration significative de la SSM dans le groupe TNT, mais aucune différence en termes de SG⁸.

En ce qui concerne l'innocuité et la compliance au traitement, de nombreuses études ont montré des taux similaires ou réduits de toxicité grave avec une approche de TNT^{4,6,8,9}. Le risque chirurgical et les taux de complications ne semblent pas être significativement aggravés par le passage à la chimiothérapie préopératoire comparativement à la chimiothérapie adjuvante standard, même avec l'utilisation du FOLFIRINOX dans l'essai PRODIGE-23⁴.

La sélection des patients est déterminante pour garantir un bénéfice maximal du TNT, minimiser le surtraitement des patients dont la maladie est à un stade moins avancé et éviter les complications inutiles liées à la chimiothérapie.

Lorsque cela est possible, les cas doivent être examinés au sein d'un comité multidisciplinaire de diagnostic et de traitement du cancer. Les critères d'inclusion spécifiques pour le TNT diffèrent entre les essais actuels. Par exemple, dans l'essai PRODIGE-23, les patients atteints d'un cancer cT3 ou cT4 ont été inclus. Les essais RAPIDO et TNTCRT ont de leur côté inclus une cohorte à plus haut risque, y compris les patients atteints de cancer de stade cT4a ou cT4b présentant une invasion vasculaire extramurale (EMVI), une invasion du fascia mésorectal (FMR) ou un statut ganglionnaire plus important (cN2 ou ganglions latéraux hypertrophiés)^{4,6}. De manière générale, les patients doivent être au stade 3 de la maladie et/ou présenter des caractéristiques de haut risque pour tirer un bénéfice maximal de cette intensification du traitement.

Approche exempte de radiothérapie

Une approche sans radiothérapie est apparue comme une option potentielle pour certains patients; la prévention de la toxicité à long terme de la radiothérapie étant l'un des facteurs clés. Des preuves récentes proviennent de l'étude PROSPECT, un essai randomisé de non-infériorité chez des patients atteints de cancers du haut et du moyen rectum de stade précoce ou intermédiaire-avancé¹⁰. Les patients ont soit reçu une CRT standard à long terme, soit trois mois de FOLFOX suivis d'une CRT selon la réponse (réponse tumorale < 20 % ou < 5 cycles reçus en raison de la toxicité), suivis de la chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante. Seulement 9 % des patients du groupe expérimental ont eu besoin d'une CRT néoadjuvante. L'essai a atteint son paramètre d'évaluation principal, confirmant la non-infériorité de FOLFOX suivi d'une CRT sélective. Il est intéressant de souligner que douze mois après le traitement, les patients du groupe expérimental ont rapporté moins de troubles de l'intestin, de la vessie et de la sexualité que ceux du groupe de la CRT standard.

L'omission de la radiothérapie est apparue comme une option utile pour certains sous-groupes de patients, tels que les jeunes femmes souhaitant préserver leur fertilité. La sélection des patients est à nouveau importante, l'étude PROSPECT ayant exclu les patients atteints d'une maladie T4 et N2 et ceux atteints d'un cancer du bas rectum. Les approches futures potentielles incluent l'élargissement de l'omission de la radiothérapie aux patients atteints de cancers du

Auteurs	Année	Nom	Phase	Patients	Stade clinique inclus	ETM obligatoire	Suivi jalon (ans)	Groupes à l'étude	SSM	SG	RCp
Système de réparation des mésappariements efficace											
Conroy et al. ^{4,5}	2021, 2023	PRODIGE-23	ECR de Phase III RCT	461	T3-4	Oui	7	3 mois FOLFORINOX, suivi d'une CRT longue avant ETM, suivie d'une CTa x 3 mois	66,2 % c. 60,4 % [S]	76,3 % c. 71,9 % [S]	28 % c. 12 % [S]
								CRT avant ETM, suivi d'une CTa x 6 mois			
Bahadoer et al. ^{6,7}	2021	RAPIDO	ECR de Phase III RCT	912	Au moins 1 parmi : T4a/b, EMVI, N2, invasion du FMR ou ganglions latéraux	Oui	5	CRT courte suivi de CAPOX ou FOLFOX x 3 mois avant ETM	ETLM 27,8 % c. 34 % [S]	81,7 % c. 80,2 % [NS]	28 % c. 14 % [S]
								CRT longue avant ETM, suivi d'une CTa x 4 mois			
Wang et al. ⁸	2024	TNTCRT	ECR de Phase III RCT	458	T4, N2, T3c-d avec EMVI, FMR menacé	Oui	3	1 cycle de CAPOX, suivi de 2 cycles CAPOX avec RT concomitante, suivi de 3 autres cycles CAPOX, avant ETM	76,8 % c. 67,9 % [S]	89,8 % c. 88,2 % [NS]	27,5 % c. 9,8 % [S]
								CRT longue avant ETM, suivi d'une CTa			
Schrag et al. ¹⁰	2023	PROSPECT	Phase III randomisée de non-infériorité	1128	T2N1, T3N0 ou T3N1	Oui (chirurgie préserve le sphincter)	5	3 mois de FOLFOX, suivi d'une RCT sélective avant ETM, option d'une CTa	80,8 % c. 78,6 %	89,5 % c. 90,2 %	21,9 % c. 24,3 %
								CRT longue avant ETM, option d'une CTa			

Auteurs	Année	Nom	Phase	Patients	Stade clinique inclus	ETM obligatoire	Suivi jalon (ans)	Groupes à l'étude	SSM	SG	RCp
Verheij et al. ^{19,20}	2024	OPRA	Phase II randomisée	324	T3-4N0 ou N1-2	Non	5	CTi-CRT avant ETM ou omission Cx CRT-CTc avant ETM ou omission Cx	71 % et 69 %	88 % et 85 %	Survie sans ETM 39 % et 54 %
Déficit du SRM											
Cercek et al. ^{15,16}	2022, 2024	Étude sur le dostarlimab	Phase II	42	II et III	Non	1,5	Dostarlimab x 6 mois, suivi d'une omission Cx si RCc, ou CRT et ETM si maladie résiduelle	100 %	100 %	RCc 100 %
Chen et al. ¹⁷	2023	Étude sur le sintilimab	Phase II	16	T3-4 ou N+	Non	1,5	Sintilimab x 8 cycles avant ETM ou omission Cx, ou sintilimab x 4 cycles avant ETM suivi de 4 cycles de sintilimab en adjuvant +/- CAPOX	100 %	100 %	RCc 75 %

Tableau 1 : Principaux essais récents dans le traitement néoadjuvant du cancer du rectum; avec l'aimable autorisation de *Tharani Krishnan, M.D.*
Abréviations : **CRT** : chimioradiothérapie; **CRT-CTc** : chimioradiothérapie suivie d'une chimiothérapie de consolidation; **CTa** : chimiothérapie adjuvante; **CTi-CRT** : chimiothérapie d'induction, suivie d'une chimioradiothérapie; **Cx** : chirurgie; **ECR** : essai contrôlé randomisé; **EMVI** : envahissement vasculaire extramural; **ETLM** : échec au traitement lié à la maladie; **FMR** : fascia mésorectal; **NS** : non significatif; **RCc** : réponse clinique complète; **RCp** : réponse pathologique complète; **RCq** : réponse clinique quasi complète; **SRM** : système de réparation des mésappariements de l'ADN; **SSM** : survie sans maladie.

rectum de stade précoce. À titre d'exemple, l'essai Neo-RT, présentement en recrutement, explorera le rôle de la chirurgie minimalement invasive après un traitement néoadjuvant par FOLFOX et une radiothérapie sélective chez des patients atteints de cancers du rectum T1 et T2¹¹.

Thérapie néoadjuvante aux inhibiteurs de point de contrôle immunitaire dans le cancer du rectum présentant une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN

Jusqu'à 10 % des cancers du rectum peuvent être porteurs d'un déficit germlinal ou somatique dans le système de réparation des mésappariements (dSRM) de l'ADN et répondent moins bien à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine^{12,13}. Pour les patients atteints d'un CCR avancé avec dSRM, le traitement de première intention standard établi est l'inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI) pembrolizumab¹⁴.

Plusieurs études prospectives portant sur des patients atteints d'un CCR de stade précoce avec dSRM ont récemment démontré des réponses solides aux IPCI. Chez les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé présentant un dSRM en particulier, un traitement de 6 mois par dostarlimab a permis d'obtenir un taux de réponse clinique complète de 100 % dans une étude de phase II à bras unique portant sur 42 patients^{15,16}. Avec un suivi médian de 17 mois, aucun patient n'a eu besoin d'une CRT ou d'une intervention chirurgicale. Une autre étude de phase II portant sur le sintilimab en néoadjuvant, administré pendant 12 à 24 semaines, a permis d'obtenir une réponse clinique complète chez 12 patients sur 15¹⁷. Bien que prometteuses et susceptibles de modifier la pratique, des études de plus grande envergure avec un suivi plus long sont attendues pour confirmer le bénéfice durable des IPCI en néoadjuvant. Plusieurs questions restent sans réponse, comme la durée optimale du traitement, la nécessité d'un traitement combiné par IPCI et le rôle de la prise en charge sans chirurgie pour une guérison durable après les IPCI. L'accès à ces thérapies en dehors d'un essai clinique reste un problème au Canada, les IPCI n'étant approuvés qu'en première intention dans le cadre de la maladie métastatique avec un dSRM.

Prise en charge avec omission de la chirurgie

Les patients atteints d'un cancer du rectum sont de plus en plus nombreux à souhaiter une prise en charge sans chirurgie. L'objectif de l'omission de la chirurgie est principalement de permettre la préservation d'organe et de minimiser le risque de complications tardives, y compris l'incontinence urinaire et les dysfonctionnements intestinaux et sexuels. Ceci est particulièrement important pour les patients atteints de cancers du bas rectum, qui souhaitent souvent éviter la stomie permanente associée à une résection abdominopérinéale. Une enquête menée au Canada auprès de patients a révélé que ces derniers étaient prêts à accepter une diminution absolue de 20 % de la survie pour une prise en charge non chirurgicale par rapport à la résection abdominopérinéale, tandis que les médecins n'acceptaient qu'une réduction de 5 % de la survie¹⁸.

Alors que l'approche de prise en charge sans chirurgie était initialement prévue chez les patients ayant obtenu une réponse clinique complète après une CRT seule, le traitement néoadjuvant total a permis une désescalade maximale et pourrait permettre une approche sans chirurgie chez la moitié des patients atteints d'un CRla. Dans une étude prospective de phase II, l'augmentation de la durée de la chimiothérapie de zéro à trois mois après la CRT a permis d'obtenir des taux de réponse pathologique complète (RCp) plus élevés (18 % à 38 %)⁹. En outre, un groupe intermédiaire de patients qui obtiennent une réponse clinique quasi complète après la TNT peut également bénéficier d'une approche sans chirurgie.

Dans l'essai randomisé de phase II OPRA, les patients ont reçu soit une chimioradiothérapie suivie de quatre mois de chimiothérapie de consolidation (CRT-CTc), soit une chimioradiothérapie après une chimiothérapie d'induction (CTi-CRT). Les patients ayant obtenu une réponse clinique complète ou quasi complète se sont vu offrir une approche sans chirurgie; autrement, une exérèse totale du mésorectum était recommandée. Les taux de survie sans maladie à 5 ans étaient similaires entre les deux groupes¹⁹. Cependant, la survie sans exérèse totale était de 54 % dans le groupe RCT-CTc et de 39 % dans le groupe CTi-CRT. Parmi les patients dont la tumeur a évolué, 94 % des cas sont survenus au cours des deux premières années. La SSM était similaire pour les patients ayant subi une ETM

après un traitement néoadjuvant et une ETM après une évolution locale de la tumeur (rattrapage). L'analyse actualisée montre une préservation d'organe chez environ la moitié des patients, avec des taux plus élevés (77 %) chez ceux qui ont une réponse clinique complète que chez ceux qui ont une réponse clinique quasi complète (40 %) ²⁰.

Une évaluation précise de la réponse clinique de la tumeur après le traitement néoadjuvant est essentielle à la sélection des patients pour qui une approche sans chirurgie conviendrait. Dans l'essai OPRA, les patients présentaient un adénocarcinome rectal confirmé par biopsie et ont été stadifiés par une IRM pelvienne, une coloscopie complète et une tomodensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du bassin. La réévaluation a eu lieu après 8 ± 4 semaines après la fin du traitement néoadjuvant et comprenait un toucher rectal, une endoscopie et une IRM. Lors de la consultation initiale, il convient de prendre en compte les caractéristiques de base associées à des taux de réponse clinique complète plus faibles, telles qu'une tumeur située à < 1 mm de la marge de résection circonférentielle, un EMVI et une atteinte étendue des ganglions mésorectaux/pelviens. En outre, il existe des limites à la distinction précise entre les modifications post-radicales et la maladie résiduelle, ce qui peut compliquer la décision de proposer ou non une prise en charge sans chirurgie à un patient.

La prise en charge avec omission de la chirurgie devrait être entreprise dans des centres qui voient un nombre élevé de patients atteints de CR, avec des radiologistes en IRM et des chirurgiens colorectaux expérimentés, et idéalement dans le cadre d'un essai clinique ou d'un protocole standardisé. Des essais en cours étudient les algorithmes optimaux d'administration du TNT et d'évaluation de la réponse afin d'augmenter encore le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'une stratégie de traitement exempte de chirurgie.

Conclusion

L'approche néoadjuvante du cancer du rectum est un domaine en pleine évolution. Les résultats de plusieurs essais cliniques menés ces dernières années ont conduit à un changement de paradigme vers l'élaboration d'une séquence de traitement individualisée qui correspond aux objectifs du patient. L'amélioration des options thérapeutiques systémiques, de la radiothérapie et de l'expertise chirurgicale

peut potentiellement épargner aux patients des séquelles indésirables à long terme, tout en maintenant les résultats oncologiques. Une approche multidisciplinaire concertée devrait être considérée comme essentielle à l'élaboration de stratégies appropriées centrées sur le patient pour les individus atteints d'un cancer du rectum localement avancé.

Autrice correspondante :

Tharani Krishnan, M.D.

Courriel : tharani.krishnan@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers :

Aucune.

Références :

1. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee in collaboration with the Canadian Cancer Society, Statistics Canada and the Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 4]. Available from: <https://cancer.ca/en/research/cancer-statistics/canadian-cancer-statistics>
2. Deschner BW, VanderWalde NA, Grothey A, Shibata D. Evolution and Current Status of the Multidisciplinary Management of Locally Advanced Rectal Cancer. JCO Oncol Pract. 2021 Jul 21;17(7):383–402.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1731–40.
4. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May 1;22(5):702–15.
5. Conroy T, Etienne PL, Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. 2023 Jun 7;41(17_suppl):LBA3504.
6. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan 1;22(1):29–42.
7. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery

- Compared With Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023 Oct 1;278(4):e766.
8. Wang X, Liu P, Xiao Y, Meng W, Tang Y, Zhou J, et al. Total neoadjuvant treatment with long-course radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in local advanced rectal cancer with high risk factors (TNTCRT): A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024 Jun 10 [cited 2024 Jun 4];42(17_suppl):LBA3511.
9. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg.* 2011 Jul;254(1):97–102.
10. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023 Jul 27;389(4):322–34.
11. NIH U.S. National Library of Medicine. Neoadjuvant Chemotherapy, Excision And Observation vs Chemoradiotherapy For Rectal Cancer [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06205485>
12. Alex AK, Siqueira S, Coudry R, Santos J, Alves M, Hoff PM, et al. Response to Chemotherapy and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer With DNA Deficient Mismatch Repair. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Sep 1;16(3):228–39.
13. Papke DJ, Yurgelun MB, Noffsinger AE, Turner KO, Genta RM, Redston M. Prevalence of Mismatch-Repair Deficiency in Rectal Adenocarcinomas. *New England Journal of Medicine.* 2022 Nov 3;387(18):1714–6.
14. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020 Dec 3;383(23):2207–18.
15. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 6;386(25):2363.
16. Cercek A, Sinopoli JC, Shia J, Weiss JA, Temple L, Smith JJ, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. 2024 Jun 5; 42(17_suppl):LBA3512.
17. Chen G, Jin Y, Guan WL, Zhang RX, Xiao WW, Cai PQ, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 May 1;8(5):422–31.
18. Kennedy ED, Borowiec AM, Schmock S, Cho C, Brierley J, Li S, et al. Patient and Physician Preferences for Nonoperative Management for Low Rectal Cancer: Is It a Reasonable Treatment Option? *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1281–9.
19. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Qin LX, Buckley JT, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024 Feb 10;42(5):500–6.
20. Thompson HM, Omer DM, Lin S, Kim JK, Yuval JB, Veheij FS, et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients With Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy: A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):E2350903.

À propos des auteurs



Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Le Dr Pooya Dibajnia est chercheur en oncologie génito-urinaire au *Juravinski Cancer Centre* de l'Université McMaster, à Hamilton (Ontario). Il a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Toronto, a fait sa résidence en médecine interne à l'Université de l'École de médecine du Nord de l'Ontario (EMNO) et sa résidence en oncologie médicale à l'Université McMaster. Ses intérêts cliniques portent sur le cancer du rein et le carcinome urothélial. Ses recherches se concentrent sur les données issues du monde réel et il a récemment présenté ses travaux lors de la conférence de l'ASCO 2024.

Affiliations de l'auteur : Juravinski Cancer Centre, Université McMaster, Hamilton (Ontario)



Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Le Dr Lalani est professeur agrégé à l'Université McMaster et oncologue médical au *Juravinski Cancer Centre* (JCC). Il préside l'équipe du site des cancers génito-urinaires (GU) au JCC. Ses intérêts académiques comprennent la conception d'essais cliniques et le travail translationnel sur les tumeurs génito-urinaires. Il est chercheur scientifique à l'*Escarment Cancer Research Institute* et membre associé du *Centre for Discovery in Cancer Research* de l'Université McMaster. Il est également coanimateur du balado « The View on GU ». En 2022, le Dr Aly-Khan a reçu le prix *Elizabeth Eisenhower Early Drug Development Young Investigator Award* décerné par le Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG) et, en 2023, le prix « Étoile montante » décerné par l'Association canadienne des oncologues médicaux (ACOM).

Affiliations de l'auteur : Juravinski Cancer Centre, Université McMaster, Hamilton (Ontario)

Les conjugués anticorps-médicaments dans la prise en charge du carcinome urothélial avancé

Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC
Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Introduction

La pierre angulaire du traitement du carcinome urothélial avancé (CUa) a consisté, pendant des décennies, à utiliser des protocoles de chimiothérapie à base de platine, tels que le GC (gemcitabine avec cisplatine/carboplatine) ou le MVAC (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine)¹. Par la suite, les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (IPCI) ont été intégrés au standard de soins, d'abord en monothérapie lors de la rechute, et plus récemment, en tant que traitement d'entretien après la chimiothérapie de première intention²⁻⁵. Puis récemment, le développement des conjugués anticorps-médicaments (CAM) a bouleversé le paysage thérapeutique du CUa.

Les CAM sont conçus pour agir comme un « missile de précision⁶ » biologique, dans le but de délivrer sa charge cytotoxique à la cellule cancéreuse cible tout en restant stable dans la circulation et en minimisant la toxicité hors cible. L'enfortumab védotine a été le premier à démontrer son efficacité dans le carcinome urothélial (CU), d'abord en monothérapie, puis en association avec un IPCI, surpassant ainsi le standard de chimiothérapie de première ligne, en vigueur depuis des décennies⁸. Cette revue a pour but de discuter de l'évolution du domaine des CAM dans le CUa, en soulignant les principales cibles, les données cliniques, les toxicités et les opportunités à venir.

L'ABC des CAM

Un CAM est composé de trois éléments principaux : A) un anticorps ayant une cible spécifique, B) une charge utile cytotoxique, et

C) un segment de liaison qui conjugue les deux. La cible de l'anticorps détermine sa spécificité tissulaire. Idéalement, la cible est un antigène exprimé de manière préférentielle dans les tissus tumoraux et de manière minimale dans les tissus non malins afin de réduire les effets secondaires hors cible⁹. De plus, l'anticorps doit avoir une faible immunogénicité pour éviter la neutralisation ou les réactions d'hypersensibilité du système immunitaire de l'hôte¹⁰. Dans le contexte du CU, la recherche sur les CAM s'est concentrée jusqu'à présent sur le ciblage de trois protéines de surface cellulaire fortement exprimées : la nectine-4, l'antigène de surface des cellules du trophoblaste-2 (*trophoblast cell surface antigen-2* ([trop-2]) et la famille des récepteurs ErbB (Figure 1).

Les charges cytotoxiques actuellement employées dans le CU sont classées en agents perturbant les microtubules (p. ex. les auristatines) et en inhibiteurs de la topoisomérase (p. ex. le déruxtécane, le SN-38). Ces agents ne conviennent généralement pas à une administration directe en raison de leur forte puissance. Par contre, lorsqu'ils sont conjugués à des anticorps, ils peuvent être administrés par voie systémique avec une toxicité réduite. Le *rapport médicament : anticorps* (DAR) est le nombre de molécules cytotoxiques liées à chaque anticorps. Des rapports DAR plus élevés peuvent accroître l'efficacité des CAM.

Les segments de liaison maintiennent la stabilité des CAM dans la circulation systémique et contrôlent la libération de la charge cytotoxique aux cellules cibles. Les segments de liaison clivables facilitent la libération de la charge utile par une dégradation enzymatique ou par le pH, ce qui permet de délivrer la charge utile non seulement aux cellules cibles mais aussi dans le

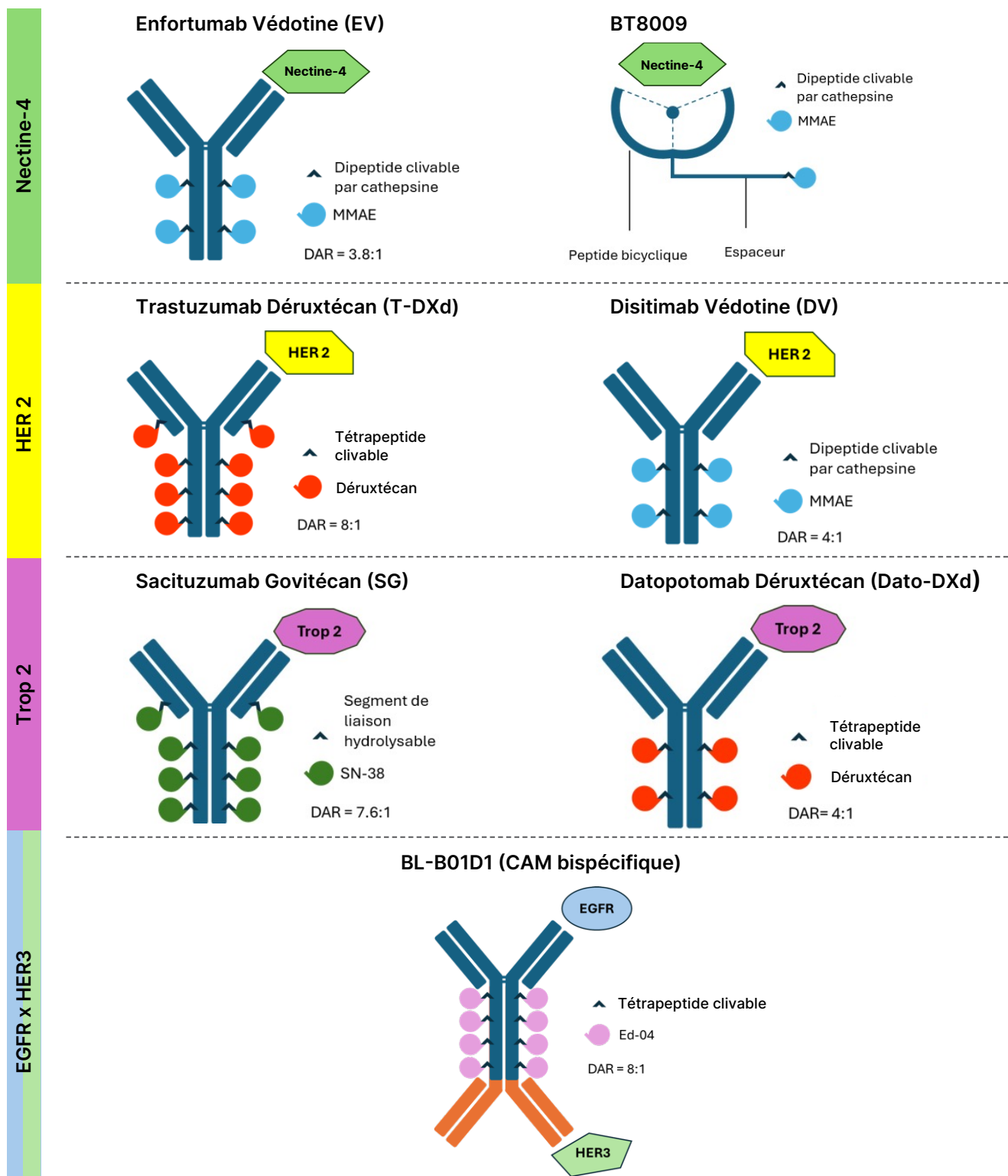


Figure 1. Structures des conjugués anticorps-médicaments (CAM) et d'un conjugué de toxine bicyclique (BTC) utilisés dans le traitement du cancer urothélial avancé. Chaque CAM se compose d'un anticorps spécifique à la cible, d'un segment de liaison et d'une charge utile cytotoxique. Un BTC utilise une petite molécule de peptide bicyclique (0,9 kD) ayant une forte affinité pour la cible à la place d'un anticorps.; avec l'aimable autorisation de Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC, Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Abbréviations : DAR: rapport médicament-anticorps; MMAE : monométhylauristatine E; EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique; HER2 : récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain; HER3 : récepteur de type 3 du facteur de croissance épidermique humain.

microenvironnement tumoral, ce que l'on appelle l'effet de proximité « bystander ». Si l'effet de proximité peut être bénéfique pour la thérapie, les segments de liaison clivables comportent aussi le risque d'une libération prématurée de la charge utile et d'une toxicité systémique potentielle. En revanche, les CAM dotés de segments de liaison non clivables libèrent leur charge utile lorsque le CAM est internalisé et dégradé à l'intérieur de la cellule cible, ce qui peut réduire la toxicité systémique. Cela a aussi pour effet d'augmenter la demi-vie du CAM, pouvant entraîner des toxicités différées distinctes. On constate par conséquent que l'ingénierie des segments de liaison joue un rôle essentiel dans l'équilibre entre la toxicité et l'efficacité¹¹.

Les CAM selon la cible

Nectine-4

La nectine-4 est une molécule d'adhésion cellulaire transmembranaire exprimée faiblement dans les tissus sains des voies aérodigestives, de la peau et du placenta¹². Une expression aberrante a été observée dans plusieurs types de cancers, notamment au niveau de la vessie, du sein, du poumon, du pancréas et de l'ovaire, ce qui fait de la nectine-4 une cible idéale pour l'ingénierie des CAM dans le CUa¹³.

L'enfortumab védotine (EV) est le premier CAM qui cible contre la nectine-4. Il contient un agent antimitotique perturbant les microtubules, la monométhylauristatine E (MMAE), comme charge utile. Deux essais pivots de phase III ont permis d'établir le rôle de l'EV dans la prise en charge des patients atteints de CUa. L'essai EV-301 a comparé l'EV à la chimiothérapie chez des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et un IPCI. Le groupe EV a montré une amélioration de la survie médiane globale (SGm) de 12,9 mois contre 8,9 mois dans le groupe chimiothérapie (rapport de risques instantanés [RRI] = 0,70)^{7,14}. Le bénéfice de l'EV chez les patients non admissibles à un sel de platine après un traitement par IPCI a également été démontré dans le cadre de la phase II¹⁵. En première intention, l'essai EV-302 a mis en évidence l'efficacité de l'EV en association avec le pembrolizumab (inhibiteur de PD-1) par rapport à la chimiothérapie à base de platine. Cet essai, mené auprès de 886 patients, a montré une amélioration significative de la SGm avec 31,5 mois dans le groupe EV + pembrolizumab contre 16,1 mois dans le groupe chimiothérapie (RRI = 0,47).

Le taux de réponse globale (TRG) était de 67,7 % avec l'EV + pembrolizumab, comparativement à 44,4 % avec la chimiothérapie. Ces études ont mené à l'approbation de l'EV par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, par Santé Canada et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (**Tableau 1**). L'utilisation de l'EV en première ligne et pour les lignes subséquentes est en voie d'être ajoutée aux les lignes directrices¹⁶.

Les cliniciens doivent être attentifs à plusieurs toxicités particulières associées à l'EV. Une neuropathie périphérique peut être causée par la MMAE, une charge utile neurotoxique. Elle est observée chez 30 à 40 % des patients lorsque l'EV est utilisé en monothérapie^{7,17,18} et chez un pourcentage potentiellement plus élevé lorsqu'il est associé au pembrolizumab⁸. La neuropathie sensorielle est le type le plus fréquemment rapporté, mais des neuropathies motrices ou autonomes sont aussi possibles. Une surveillance vigilante est essentielle chez les patients susceptibles de présenter une neuropathie subclinique (p. ex. diabète, âge avancé). Une neuropathie de grade élevé, observée chez 3 à 4 % des patients, peut nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Des toxicités dermatologiques peuvent également survenir chez 30 à 40 % des patients¹⁸. Le mécanisme présumé des toxicités dermatologiques est la liaison sur cible/hors tumeur de l'EV sur les tissus normaux qui expriment la nectine-4 (p. ex. l'épiderme, les follicules pileux). Ces effets peuvent se manifester sous diverses formes, notamment par une éruption maculopapulaire (typiquement dans les plis cutanés), une stomatite, une conjonctivite et une dermatite bulleuse¹⁹. En dernier lieu, une hyperglycémie est observée chez jusqu'à 10 % des patients, dont environ 6 % sont de grade 3 ou plus, ce qui nécessite une certaine prudence chez les patients diabétiques²⁰.

Des études sont en cours avec d'autres thérapies basées sur la nectine-4 et qui utilisent diverses combinaisons d'anticorps, de charges utiles et/ou de segments de liaison^{21,22}. Les conjugués de toxines bicycliques (BTC) constituent une nouvelle classe thérapeutique qui a évolué à partir des principes de la conception des CAM. Au lieu d'être composé d'un anticorps, les BTC utilisent une petite molécule, un peptide bicyclique, ayant une grande affinité pour la cible. L'avantage théorique des BTC est que leur petite taille permet une meilleure infiltration des tissus tumoraux et augmente la clairance systémique,

CAM	Cible	Charge cytotoxique	Phase	Étude et devis	Paramètre principal d'évaluation	Approbations
Enfortumab védotine	Nectine-4	MMAE	Phase III	EV 302 – 1L EV + Pembro p/r chimio	SGm : 31,5 mois c. 16,1 mois (RRI : 0,47; IC à 95 % : 0,38 à 0,58) SSPm : 12,5 mois c. 6,3 mois (RRI : 0,45; IC à 95 % : 0,38 à 0,54)	FDA Santé Canada EMA
BT8009 (BTC)	Nectine-4	MMAE	Phase II	EV 301 – 3L EV p/r chimio (après IPCI et chimio à base de platine)	SGm : 12,9 mois c. 8,9 mois (RRI : 0,70; IC à 95 % : 0,58 à 0,85)	
				EV 303 – EV périopératoire + Pembro c. chimio (Inadmissible au cisplatine)	En cours (NCT03924895)	
				EV 304 – EV périopératoire + Pembro c. chimio (admissible au cisplatine)	En cours (NCT04700124)	
				EV 201 – 2L EV post-ICI in platinum-ineligible	TRG = 52 %	
				Duravelo-2	En cours	
Trastuzumab déruxtécan	HER2	Dxd	Phase II	BT8009-100	TRG = 50 %	FDA (IHC3+)
				DESTINY-PanTumor02	TRG = 39,9 % (56,3 % pour IHC3+)	
Disitamab védotine	HER2	MMAE	Phase III	DV-001 – DV + pembro c. chimio	En cours	
			Phase II	RC48-C005 – 2L DV chez IHC 2+ ou 3+ RC48-C009 – 3L DV chez IHC 2+ ou 3+ RC48-C011 – 2L DV chez HER2 négatif	TRG = 51,2 % TRG = 46,9 % TRG = 26,3 %	
			Phase III	TROPICS-04	N'a pas atteint le paramètre principal de SG	
Sacituzumab govitécan	Trop-2	SN-38	Phase II	TROPHY-U-01 - Cohorte 1 – 3L SG après IPCI et chimio	TRG = 28 %	FDA
			Phase II	- Cohorte 1 – 2L SG après IPCI (inadmissible aux platines) - Cohort 3 – 2L SG + pembrolizumab après chimio	TRG = 32 % TRG = 41 %	
			Phase I	TROPION-PanTumor01	TRG = 27 %	
Datopotamab déruxtécan	Trop-2	Dxd	Phase II	TROPION-PanTumor03	En cours	
			Phase I	TROPION-PanTumor01	TRG = 27 %	
BL-B01D1	EGFR et HER3 (bispécifique)	Ed-04	Phase II	BL-B01D1-201	TRG = 41 %	

Tableau 1. Les conjugués anticorps-médicaments dans le cancer urothélial avancé et métastatique utilisés en clinique ou sur le point de l'être, en date de septembre 2024; avec l'aimable autorisation de Pooya Dibajnia, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC, Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC

Abréviations : **BTC :** *bicycle toxin conjugate* (conjugué de toxines bicycliques); **Dxd :** déruxtécan; **EMA :** Agence européenne des médicaments; **EV :** enfortumab védotine; **FDA :** *Food and Administration*; **HER2 :** *human epidermal growth factor receptor 2* (récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain); **HER3 :** *human epidermal growth factor receptor 3* (récepteur de type 3 du facteur de croissance épidermique humain); **IC :** intervalle de confiance; **IHC :** immunohistochimie; **IPCI :** inhibiteur de point de contrôle immunitaire; **MMAE :** monométhylauristatine E; **Pembro :** pembrolizumab; **RRI :** rapport des risques instantanés; **SGm :** survie globale médiane; **SSPm :** survie sans progression médiane; **TRG :** taux de réponse globale; **Trop-2 :** *trophoblast cell surface antigen -2*; **1L :** première ligne; **2L :** deuxième ligne; **3L :** troisième ligne.

ce qui améliorerait les résultats et réduirait les toxicités. Le BT8009 est un BTC ciblant la nectine-4 qui a démontré un TRG de 50 %²³ dans un essai de phase précoce et qui est présentement étudié dans l'essai de phase II/III Duravelo-2 dans le CUa (**Tableau 1**)²⁴.

Récepteurs de la famille ErbB

Les récepteurs de surface cellulaire de la famille ErbB sont fortement exprimés dans les carcinomes urothéliaux^{25,26} et sont impliqués dans l'oncogénèse. Le développement de CAM dans le CUa s'est jusqu'à présent concentré sur ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2) et ErbB3 (HER3). Le CAM ciblant HER2, le trastuzumab déruxécane (T-DXd), est déjà une thérapie établie dans le cancer du sein et fait l'objet d'études dans le CUa²⁷. Le T-DXd a été récemment approuvé par la FDA pour tous les types de tumeurs présentant une forte expression de HER2 par immunohistochimie (IHC 3+). T-DXd associe le trastuzumab (anticorps monoclonal ciblant HER2) au déruxécane, un inhibiteur de la topoisomérase I plus puissant que le SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) avec un rapport médicament : anticorps de 8 pour 1²⁸. DESTINY-PanTumour2 est un essai de phase II qui a évalué le T-DXd chez des patients atteints d'une variété de tumeurs exprimant HER2 après des lignes de traitement antérieures. Dans la cohorte CU (n = 41), un TRG de 39 % a été observé, avec une survie sans progression médiane (SSPm) de 7,0 mois et une SGM de 12,8 mois (**Tableau 1**). Il convient de noter que le sous-groupe IHC 3+ (n = 16) a présenté un TRG plus élevé de 56,3 %, une SSPm de 7,4 mois et une SGM de 13,4 mois. Sur le plan de la toxicité, le T-DXd comporte un risque unique de pneumonite et de pneumopathie interstitielle, observé chez 10,5 % de la population étudiée. Le T-DXd est prometteur dans le CUa exprimant fortement HER2. Des essais plus importants et des preuves du monde réel sont nécessaires pour mieux comprendre la sécurité et l'efficacité de cet agent.

Le disitumab védotine (DV) est un nouvel anticorps monoclonal ciblant HER2 conjugué à l'agent antiméiotique perturbant les microtubules, le MMAE, par un segment de liaison clivable²⁷. Deux essais de phase II ont évalué son efficacité chez des patients atteints de CUa prétraités et présentant une expression HER2 IHC 2+ ou 3+ (**Tableau 1**)^{29,30}. Il faut noter que ces essais ont été menés en Asie, où l'incidence de CU des voies supérieures approchait près de 50 % de la

population étudiée. Dans l'analyse combinée (n = 107), le TRG était de 50,5 %, la SSPm de 5,9 mois et la SGM de 14,2 mois. Une analyse de sous-groupe a montré un taux de réponse plus élevé chez les patients présentant une IHC 2+ et une hybridation in situ en fluorescence (FISH) positive, ou une IHC 3+ (TRG = 62,2 %). Les toxicités les plus fréquemment observées comprenaient la neuropathie périphérique (68,2 %), la neutropénie (50,5 %) et l'élévation des enzymes hépatiques (42,1 %). Comme pour l'EV, l'incidence élevée de la neuropathie périphérique est attribuable à sa charge cytotoxique, la MMAE. Le DV bénéficie actuellement de la désignation de thérapie révolutionnaire (*Breakthrough Therapy*) de la FDA. L'essai mondial de phase III DV-001 vise à étudier l'association du DV et du pembrolizumab chez des patients n'ayant jamais été traités et présentant une forte expression de HER2, en comparaison avec une chimiothérapie de première ligne³¹.

L'émergence des CAM utilisant des anticorps bispécifiques pour cibler deux récepteurs ErbB est une nouvelle approche qui vise à améliorer l'efficacité des CAM. Le BL-B01D1 est un CAM bispécifique ciblant l'EGFR et le HER3, et il est le premier de sa classe. Il contient un anticorps monoclonal anti-EGFR fusionné à deux fragments variables à chaîne unique anti-HER3, qui est lié à l'inhibiteur de topoisomérase Ed-04 à l'aide d'un segment de liaison cathepsine clivable à base de tétrapeptides (**Figure 1**)³². Cette molécule a été évaluée dans un essai de phase II impliquant des patients précédemment traités. Un TRG de 75,0 % a été observé dans la cohorte de patients ayant déjà reçu une ligne de traitement (n = 12), et un TRG de 40,7 % chez les patients ayant déjà reçu deux lignes de traitement ou plus (n = 27)³³. L'analyse des biomarqueurs de cette étude a notamment démontré une bonne activité clinique, quel que soit le niveau d'expression IHC de l'EGFR/HER3. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'anémie (82 %), la thrombocytopénie (62 %), la neutropénie (56 %), l'anorexie (47 %) et les nausées (44 %). Ce CAM bispécifique, premier de sa classe, est prometteur pour un éventail d'expressions d'EGFR/HER3 et nécessite une évaluation plus poussée au sein d'une population plus large.

Trop-2

La Trop-2 est une glycoprotéine de surface cellulaire impliquée dans les voies de signalisation de la prolifération, de la migration et de l'invasion

cellulaire. Elle est fortement exprimée dans de nombreux carcinomes épithéliaux, notamment dans le CU³⁴.

Le sacituzumab govitécan (SG) incorpore l'inhibiteur de la topoisomérase I, le SN-38, comme charge cytotoxique et un segment de liaison hydrolysable en fonction du pH³⁵. Dans le CUa, le SG a d'abord obtenu une approbation accélérée de la FDA après que les résultats d'un essai de phase II chez des patients prétraités par IPCI et chimiothérapie aient démontré un TRG de 28 % et une SGM de 10,9 mois³⁶⁻³⁸. Le SG a également démontré son efficacité chez les patients non admissibles au cisplatine et précédemment traités par IPCI, avec un TRG de 32 % et une SGM de 13,5 mois (**Tableau 1**)³⁹. L'essai de confirmation de phase III TROPiCS-04 comparant le SG à une chimiothérapie en monothérapie dans une population prétraitée n'a cependant pas atteint son paramètre d'évaluation principal de survie globale (**Tableau 1**)⁴⁰. Au moment de la rédaction de cet article, le SG n'a pas reçu l'approbation de Santé Canada dans le CU. Des recherches sur l'utilisation du SG en association avec d'autres agents sont en cours (NCT03547973)⁴¹.

Le datopotomab déruxtécan (Dato-DXd) est un autre CAM ciblant trop-2 actuellement à l'étude. Il est composé de déruxtécan et d'un segment de liaison clivable à base de tétrapeptides qui est stable dans le plasma. Dans le cadre d'un essai de phase I pantumoral comprenant 18 patients atteints de CUa lourdement prétraités, le TRG a été de 27,8 %, un patient ayant obtenu une réponse complète (**Tableau 1**)⁴². Des essais de phase II sont en cours pour étudier le Dato-DXd en monothérapie et en association avec d'autres agents (NCT05489211)⁴³.

Ces études de phase précoce ont démontré que le SG et le Dato-DXd présentaient des toxicités comparables, largement attribuées à leurs charges utiles d'inhibiteurs de topoisomérase, notamment des cytopénies, des stomatites, des diarrhées et des neutropénies fébriles^{36,42}. Comme pour l'irinotécan, les patients présentant le polymorphisme *UGT1A1* semblent avoir une incidence plus élevée de neutropénie⁴⁴. De rares cas de pneumonite ont été rapportés avec les deux CAM^{38,42}. Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux décrire la posologie optimale, la nécessité d'une médication prophylactique (p. ex. le facteur de stimulation des colonies de granulocytes [G-CSF]) et le rôle du test *UGT1A1* de routine pour atténuer les toxicités.

Orientations futures

Actuellement, l'EV est un standard de soins établi pour le traitement du CUa au Canada. Plus précisément, il est disponible après une chimiothérapie et un IPCI. Son approbation est attendue en association avec le pembrolizumab en tant que standard de première ligne. Il est possible d'améliorer encore les résultats en étudiant la réponse aux CAM dans différents sous-groupes de CU, en comprenant les mécanismes de résistance et en examinant la possibilité de combiner les CAM avec d'autres thérapies. La formation et l'expérience sont importantes avec l'utilisation des combinaisons d'agents afin de garantir une administration sécuritaire des traitements dans les milieux universitaires et communautaires, là où la plupart des soins en CU peuvent être prodigués.

Les variations histologiques et moléculaires du CU méritent d'être davantage étudiées afin d'identifier les réponses différentielles aux CAM. Historiquement, les variantes histologiques du CU telles que la différenciation sarcomatoïde et plasmacytoïde, ont été associées à de moins bons résultats. Pour l'EV, une analyse rétrospective de patients présentant des variantes histologiques (n = 164) a révélé un TRG de 35 à 56 % chez ceux qui présentaient des composantes variantes et urothéliales combinées. Ceci incluait les variantes épidermoïdes, micropapillaires, plasmacytoïdes, sarcomatoïdes, adénocarcinome, en forme de nids et à cellules lipidiques. La différenciation neuroendocrine/à petite cellule a cependant été associée avec un désastreux taux de réponse de 0 % à l'EV (n = 9)⁴⁵. Par ailleurs, les patients présentant des variantes histologiques pures (c'est-à-dire sans composante urothéliale) présentaient des taux de réponse nettement plus faibles. Des études prospectives sur les variantes histologiques sont présentement en cours avec l'EV (NCT05756569), et il est probable que pour certaines histologies (p. ex. neuroendocrine), la chimiothérapie puisse demeurer le traitement initial privilégié⁴⁶.

Il est extrêmement important de comprendre les mécanismes de résistance aux CAM dans le contexte de l'évolution des thérapies systémiques. Sur le plan cellulaire, la résistance aux CAM peut être due à une régulation négative de la cible à la surface des cellules (p. ex. la nectine-4)⁴⁷ ou à une résistance à la charge cytotoxique⁴⁸. Des essais sur la séquence des traitements ont démontré une efficacité limitée à utiliser des CAM en série malgré le fait qu'ils puissent avoir des cibles et

des charges cytotoxiques différentes. Lors d'un essai portant sur 82 patients lourdement prétraités dans lequel la séquence sacituzumab govitécan après EV a permis d'obtenir un TRG de 10 %⁴⁹. Étant donné que le SG et l'EV ont des charges cytotoxiques et des cibles différentes, cela suggère que d'autres mécanismes de résistance sont en jeu et qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Plusieurs études en cours examinent les combinaisons de deux CAM, ainsi que les CAM avec d'autres thérapies. L'essai de phase I DAD évalue actuellement l'association de SG et d'EV chez des patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de platines et un IPCI, tandis que l'essai DAD-IO vise à évaluer le triplet composé du SG, de l'EV et du pembrolizumab en première ligne (NCT04724018)⁵⁰. D'autres essais de phase précoce évaluent l'association de l'EV avec l'erdafitinib (un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes [FGFR])⁵¹, le cabozantinib (un inhibiteur multicible de la tyrosine kinase)⁵² et l'évorpaccept (un inhibiteur du CD47)⁵³.

Conclusions

Les CAM ciblant la nectine-4, trop-2 et la famille ErbB révolutionnent le traitement du CUa. L'EV a montré une efficacité significative en première ligne et dans les lignes subséquentes et il devrait être considéré comme la norme de soins à l'échelle mondiale. Les CAM T-DXd et DV qui ciblent HER2 sont très prometteurs dans le sous-groupe de patients présentant une forte expression de HER2, et les résultats d'essais de plus grande envergure sont attendus. Les premières preuves de l'efficacité des CAM ciblant trop-2 sont en attente de résultats confirmés par des essais de phase III. Les anticorps bispécifiques constituent une étape de l'évolution de l'ingénierie des CAM et peuvent encore améliorer l'efficacité de cette classe thérapeutique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de résistance aux CAM et explorer leur potentiel en combinaison avec d'autres thérapies, y compris d'autres CAM. Compte tenu des résultats prometteurs et des recherches en cours, on s'attend à ce que les CAM jouent à l'avenir un rôle significatif dans le traitement du CU à un stade plus précoce de la trajectoire de la maladie.

Auteur correspondant :

Aly-Khan Lalani, B.Sc. (Hons), M.D., FRCPC
Courriel : lalania@hhsc.ca

Divulgations des liens financiers :

PD : Aucune.

AL : Subventions à l'institution/Soutien à la recherche : BMS (Inst), BioCanRx (Inst), Novartis (Inst), Roche (Inst), Ipsen (Inst), EMD Serono (Inst);

Honoraires : AbbVie, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen, McKesson, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, TerSera;

Soutien administratif : Membre du Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'Agence des médicaments du Canada (AMC) Member of CDA/CADTH pCODR Expert Review Committee (pERC)

Références :

1. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068-77.
2. Cardenas L, Dibajnia P, Lalani AK. The emerging treatment landscape of advanced urothelial carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2021;15(4):247-52.
3. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
4. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-30.
5. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778-89.
6. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):93.
7. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125-35.
8. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875-88.
9. Drago JZ, Modi S, Chandarlapaty S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer

- therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(6):327-44.
10. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):93.
11. Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, Tolaney SM. Optimizing the safety of antibody-drug conjugates for patients with solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(8):558-76.
12. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. NECTIN4. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419.
13. Heath EI, Rosenberg JE. The biology and rationale of targeting nectin-4 in urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2021;18(2):93-103.
14. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2023;34(11):1047-54.
15. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):872-82.
16. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efstathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Arnhem, The Netherlands.: European Association of Urology; 2024.
17. Shah Y, Sher AF, Wu S. Incidence and risk of peripheral sensory neuropathy with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):e16556-e.
18. Peng J, Hueniken K, Proulx-Rocray F, Alimohamed NS, Fallah-rad N, Kumar V, et al. Real-world evidence for enfortumab vedotin (EV) in metastatic urothelial carcinoma (mUC): a multi-centred observational study in a publicly funded Canadian system. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):e16566-e.
19. Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, O'Donnell PH. Management of Dermatologic Events Associated With the Nectin-4-directed Antibody-Drug Conjugate Enfortumab Vedotin. *The Oncologist*. 2022;27(3):e223-e32.
20. Cheng R, Boparai M, Wu S. Increased risk of hyperglycemia in patients with advanced urothelial cancer treated with enfortumab vedotin: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):e15001-e.
21. Ye D-W, Zhang J, Yang H, Yang J, Zheng T, Sun H, et al. Clinical update related to the first-in-human trial of SYS6002 (CRB-701), a next-generation nectin-4 targeting antibody drug conjugate. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):3151-.
22. Rosenberg J, Sabatier R, Viceneux A, Rouge TdLM, Champiat S, Lebellec L, et al. Abstract CT084: A phase 1 study of LY4101174 (ETx-22), an antibody-drug conjugate targeting nectin-4, in patients with advanced or metastatic urothelial cancer and other solid tumors (trial in progress). *Cancer Research*. 2024;84(7_Supplement):CT084-CT.
23. Baldini C, Goldschmidt V, Brana I, Doger B, Italiano A, Cousin S, et al. BT8009-100: A phase I/II study of novel bicyclic peptide and MMAE conjugate BT8009 in patients (pts) with advanced malignancies associated with nectin-4 expression, including urothelial cancer (UC). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):498-.
24. Loriot Y, Siefker-Radtke AO, Friedlander TW, Necchi A, Wei AZ, Sridhar SS, et al. A phase 2/3 study of Bicycle toxin conjugate BT8009 targeting nectin-4 in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Duravelo-2. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):TPS4619-TPS.
25. Chow NH, Chan SH, Tzai TS, Ho CL, Liu HS. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res*. 2001;7(7):1957-62.
26. Scherrer E, Kang A, Bloudek LM, Koshkin VS. HER2 expression in urothelial carcinoma, a systematic literature review. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
27. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
28. FDA grants accelerated approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HER2-positive solid tumors: US Food and Drug Administration; 2024 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-her2>].
29. Sheng X, Yan X, Wang L, Shi Y, Yao X, Luo H, et al. Open-label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(1):43-51.
30. Sheng X, He Z, Han W, Zhou A-P, Luo H, Shi Y, et al. An open-label, single-arm, multicenter, phase II study of RC48-ADC to evaluate the efficacy and safety of subjects with HER2 overexpressing locally advanced or metastatic urothelial cancer (RC48-C009). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):4584-.
31. Galsky MD, Grande E, Necchi A, Koontz MZ, Iyer G, Campbell MT, et al. Phase 3 open-label, randomized, controlled study of disitamab vedotin with pembrolizumab versus chemotherapy in patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that expresses HER2 (DV-001). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):TPS717-TPS.
32. Ma Y, Huang Y, Zhao Y, Zhao S, Xue J, Yang Y, et al. BL-B01D1, a first-in-class EGFR-HER3 bispecific antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic solid tumours: a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(7):901-11.
33. Ye D-W, Bian X, Yang T, Jiang S, Cao M, Xiao S, et al., editors. BL-B01D1, an EGFR x HER3 bispecific antibody-drug conjugate (ADC), in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC). *Ann Oncol*; 2024 13 Sep 2024.
34. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence

- of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget*. 2018;9(48).
35. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(16):1529-41.
 36. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Rezazadeh A, Loriot Y, Flechon A, et al. Updated outcomes in TROPY-U-01 cohort 1, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after platinum (PT)-based chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):526-.
 37. FDA grants accelerated approval to sacituzumab govitecan for advanced urothelial cancer: US Food and Drug Administration; 2021 [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sacituzumab-govitecan-advanced-urothelial-cancer>].
 38. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474-85.
 39. Petrylak DP, Tagawa ST, Jain RK, Bupathi M, Balar AV, Rezazadeh A, et al. Primary analysis of TROPY-U-01 cohort 2, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in platinum (PT)-ineligible patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after prior checkpoint inhibitor (CPI) therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(6_suppl):520-.
 40. Gilead Provides Update on Phase 3 TROPICS-04 Study: Gilead Sciences; 2024 [Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2024/5/gilead-provides-update-on-phase-3-tropics-04-study>].
 41. Grivas P, Pouessel D, Park CH, Barthelemy P, Bupathi M, Petrylak DP, et al. Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Patients With Metastatic Urothelial Cancer That Progressed After Platinum-Based Chemotherapy: TROPY-U-01 Cohort 3. *J Clin Oncol*. 2024;JCO2202835.
 42. Lisberg A, Drakaki A, Meric-Bernstam F, Alhalabi O, Kojima T, Kato M, et al. Datopotamab deruxtecan in locally advanced/metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):603-.
 43. Janjigian YY, Oaknin A, Lang JM, Ciombor KK, Ray-Coquard IL, Oza AM, et al. TROPION-PanTumor03: Phase 2, multicenter study of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) as monotherapy and in combination with anticancer agents in patients (pts) with advanced/metastatic solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):TPS3153-TPS.
 44. Loriot Y, Petrylak DP, Rezazadeh A, Flechon A, Jain RK, Gupta S, et al. Safety analysis by UGT1A1 status of TROPY-U-01 cohort 1, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) who progressed after platinum (PT)-based chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):4514-.
 45. Jindal T, Jiang CY, Alhalabi O, Nguyen CB, Nizam A, Basu A, et al. Outcomes with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial carcinoma and histology variants: Analysis of the UNITE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):652-.
 46. Nazha B, Brown JT, Liu Y, Kissick H, Carthon BC, Kucuk O, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in the treatment of locally advanced or metastatic bladder cancer of variant histology: A phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):TPS4615-TPS.
 47. Klümper N, Ralser DJ, Ellinger J, Roghmann F, Albrecht J, Below E, et al. Membranous NECTIN-4 Expression Frequently Decreases during Metastatic Spread of Urothelial Carcinoma and Is Associated with Enfortumab Vedotin Resistance. *Clin Cancer Res*. 2023;29(8):1496-505.
 48. Chang K, Lodha R, Delavan HM, Winebaum J, Porten SP, Feng FY, et al. Mechanisms and strategies to overcome resistance to enfortumab vedotin in bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):690-.
 49. Sternschuss M, Toubacaris N, Das JP, Powles T, Bajorin DF, Kotecha RR, et al. Clinical outcomes of sacituzumab govitecan (SG) after prior exposure to enfortumab vedotin (EV) in patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):4581-.
 50. McGregor BA, Kwak L, Sonpavde GP, Berg SA, CHOUERI TK, Bellmunt J, et al. Sacituzumab govitecan (SG) plus enfortumab vedotin (EV) for metastatic urothelial carcinoma (mUC) treatment-experienced (DAD) and with pembrolizumab (P) in treatment naïve UC (DAD-IO). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):TPS4618-TPS.
 51. Jain RK, Heiligh J, Kim Y, Piekarsz R, Pelosof LC, Yang Y, et al. Phase Ib trial of erdafitinib (E) combined with enfortumab vedotin (EV) following platinum and PD-1/L1 inhibitors for metastatic urothelial carcinoma (mUC) with FGFR2/3 genetic alterations (GAs). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):625-.
 52. Brown JT, Nazha B, Liu Y, Ranbhise S, Lozada K, Hartman C, et al. Interim analysis of a phase I/Ib study of enfortumab vedotin plus cabozantinib in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4_suppl):609-.
 53. Funt SA, Grivas P, Gao X, Vaena DA, Zhang T, Milowsky MI, et al. Evorpacept plus enfortumab vedotin in patients (Pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Phase 1a dose escalation results. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):4575-.



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 3

**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**

