

Canadian Oncology Today

Volume 2, numéro 1

Le rôle de l'ADN tumoral circulant dans le cancer du sein : son utilité pronostique et clinique

Mairi Lucas, M.D.

Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC

Éléments cliniques à prendre en compte dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé avec PD-L1 $\geq 50\%$ en 2025 : les patients doivent-ils tous être traités de la même manière?

Lorena A. Mija

Arielle Elkrief, M.D., FRCPC

Approches actuelles et orientations futures pour le traitement des tumeurs solides métastatiques cérébrales

Jie Wei Zhu, M.D.

Ines B. Menjak, M.D.

Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC

Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

Le rôle des biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts

Nathalie Baudoux, M.D.

Francine Aubin, M.D., FRCPC

Avancés dans le traitement adjuvant du cancer du sein à haut risque : une approche clinique canadienne

Samitha Andrahennadi, M.D.

Mita Manna, M.D., FRCPC

ISSN 2818-1131 (Imprimé)

ISSN 2818-114X (En ligne)

Printemps 2025

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., Ph.D., 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

Le rôle de l'ADN tumoral circulant dans le cancer du sein : son utilité pronostique et clinique..... 4

Mairi Lucas, M.D.

Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC

Éléments cliniques à prendre en compte dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé avec PD-L1 $\geq$ 50 % en 2025 : les patients doivent-ils tous être traités de la même manière?..... 12

Lorena A. Mija

Arielle Elkrief, M.D., FRCPC

Approches actuelles et orientations futures pour le traitement des tumeurs solides métastatiques cérébrales..... 18

Jie Wei Zhu, M.D.

Ines B. Menjak, M.D.

Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC

Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

Le rôle des biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts..... 28

Nathalie Baudoux, M.D.

Francine Aubin, M.D., FRCPC

Avancés dans le traitement adjuvant du cancer du sein à haut risque : une approche clinique canadienne..... 38

Samitha Andrahennadi, M.D.

Mita Manna, 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

© 2025 Canadian Oncology Today. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

Pour en savoir plus sur nos politiques, veuillez visiter canadianoncologytoday.com.

À propos des auteurs



Mairi Lucas, M.D.

La D^{re} Mairi Lucas a terminé son fellowship en oncologie médicale du sein au BC Cancer Vancouver et est oncologue médicale traitant les tumeurs malignes du sein et gynécologiques au *BC Cancer* de Surrey. Elle est également professeure adjointe de clinique à l'Université de Colombie-Britannique (UBC).

Affiliation de l'autrice : Département d'oncologie médicale, BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada.



Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC

Le D^r Chia est professeur titulaire à la division d'oncologie médicale, chef de la division d'oncologie médicale de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et oncologue médical au *BC Cancer, Vancouver Cancer Centre*. Il exerce à plein temps une pratique clinique axée sur le cancer du sein et le développement de nouveaux médicaments. Il est président du groupe des tumeurs du sein pour la C.-B et chef du département de recherche clinique. Il est également coprésident du site sur les maladies du sein pour le Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG) et membre du *NCI Breast Steering Committee*. Le D^r Chia est reconnu au niveau national et international pour ses travaux de recherche sur le cancer du sein. Il se concentre sur les essais cliniques et la recherche translationnelle. Il a publié plus de 185 articles évalués par des pairs. Il a été directeur de rédaction de sujet du *British Journal of Cancer*. Il est l'auteur actuel de *UpToDate for Prognostic and Predictive Factors in Metastatic Breast Cancer*. Il est bénéficiaire de nombreuses subventions évaluées par des pairs et est actuellement titulaire de la bourse *Michael Smith Research HPI*.

Affiliation de l'auteur : Département d'oncologie médicale, BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada.

Le rôle de l'ADN tumoral circulant dans le cancer du sein : son utilité pronostique et clinique

Mairi Lucas, M.D.
Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC

Introduction

Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez les femmes à l'échelle mondiale, avec une morbidité et une mortalité importantes¹. Le traitement actuel du cancer du sein, tant au stade précoce qu'au stade métastatique, repose sur une biopsie de la tumeur et sur la détection immunohistochimique des récepteurs hormonaux (RH) (récepteurs œstrogènes [RO] et récepteurs de la progestérone [RP]) et de l'expression du récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, *human epidermal growth factor receptor-2*)¹. Bien que des recherches importantes aient été entreprises au fil des ans pour établir de nouveaux biomarqueurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein, la plupart d'entre eux n'ont pas démontré d'utilité clinique significative. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est de plus en plus utilisé dans divers types de cancer dans le cadre de la médecine de précision. Dans cet article, nous examinerons les rôles actuels de l'ADNtc dans le pronostic du cancer du sein et son utilité clinique dans la prise de décision thérapeutique aux stades précoces et avancés de la maladie.

Aspects techniques

Les cellules cancéreuses peuvent rejeter des fragments d'ADN dans la circulation lors de la décomposition des cellules tumorales par apoptose et nécrose². L'ADN tumoral circulant est constitué de courts fragments d'ADN qui peuvent être détectés et analysés dans le sang, ce qui permet une approche peu invasive potentielle pour le suivi de la maladie et l'évaluation de la réponse au traitement².

Plusieurs approches peuvent être utilisées pour la détection de l'ADNtc. Les approches dites agnostiques impliquent des tests généraux pour

de multiples mutations avec un panel de gènes prédéterminé, tandis que les approches basées sur la tumeur sont des tests individualisés basés sur les mutations/altérations observées dans la tumeur de l'individu².

Historiquement, pour les approches agnostiques, le même test d'ADNtc était utilisé pour chaque patiente atteinte d'un cancer du sein, sans qu'il soit nécessaire de connaître au préalable les mutations de la tumeur primaire². En recherchant plusieurs mutations, cette approche permet de détecter des altérations génomiques *de novo* ou acquises qui pourraient être en corrélation avec la résistance au traitement et constituer des cibles thérapeutiques potentielles. Cette approche peut par conséquent jouer un rôle plus important dans le contexte métastatique en détectant des mutations émergentes ou activatrices qui se sont développées au fil du temps². Toutefois, cette technique nécessite généralement une fraction tumorale plus élevée d'ADN total anacellulaire et peut donc avoir une sensibilité plus faible². Un autre aspect à prendre en compte avec certaines approches tumorales agnostiques est le risque de faux positifs dus à l'hématopoïèse clonale de potentiel (ou de signification) indéterminé(e) (de l'anglais CHIP, *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*). Des mutations dans les cellules souches hématopoïétiques surviennent dans le cadre normal du vieillissement, et ces mutations peuvent être confondues avec des mutations tumorales. Des analyses supplémentaires sur les globules blancs et la couche leucocytaire peuvent aider à expliquer et à corriger ces mutations CHIP².

Avec les méthodes d'analyse basées sur la tumeur, la tumeur du patient est séquencée soit par séquençage de l'exome complet (de l'anglais WES, *whole exome sequencing*), soit par séquençage du génome complet (de l'anglais WGS, *whole genome sequencing*) et un test de

Technique	Description
Analyse basée sur les amplicons	Dans le séquençage de nouvelle génération (SNG) d'amplicons, des fragments d'ADN spécifiques de gènes de certaines régions génomiques susceptibles de contenir des mutations tumorales sont amplifiés (amplicons) avant le SNG. Cette technique est souvent combinée à des signatures ADN (barcodes) moléculaires uniques pour réduire les erreurs. Cette technique peut être utilisée à la fois dans les tests agnostiques de tumeur ou dans les tests personnalisés de tumeur^{2,3}. Cette technique peut généralement être réalisée avec un flux de travail simple permettant un rendement élevé. Cela peut toutefois se faire au détriment d'une sensibilité plus faible pour les mutations à faible fréquence par rapport à la ddPCR. La sensibilité dépend cependant du test.
Analyse par hybridation de l'ADN	Des régions spécifiques de l'ADN sont « capturées » par hybridation à l'aide de sondes spécifiques aux régions à étudier. Les molécules non ciblées sont éliminées par lavage, ce qui signifie que la bibliothèque restante est enrichie pour les régions d'intérêt. Cette technique peut être utilisée à la fois dans les tests agnostiques de tumeur ou dans les tests personnalisés de tumeur^{2,3}. Elle peut être plus sensible que le SNG basé sur les amplicons; cependant, elle nécessite souvent un flux de travail plus coûteux et plus complexe.
Analyse par méthylation de l'ADN	Les profils de méthylation de l'ADN sont spécifiques à chaque type de cellule. En utilisant des techniques telles que la conversion au bisulfite, il est possible de détecter et d'amplifier les profils de méthylation spécifiques au cancer^{2,3}.
ddPCR (Digital Droplet PCR) (PCR numérique en gouttelettes)	L'échantillon d'ADN est divisé en une émulsion de plusieurs gouttelettes et la réaction de PCR est faite dans chacune des gouttelettes. L'analyse individuelle de chaque gouttelette augmente la sensibilité et la reproductibilité.
« BEAMing » (billes magnétiques)	Les fragments d'ADN sont émulsifiés en gouttelettes avec des billes magnétiques dotées d'amorces conçues pour cibler les régions d'intérêt, de manière similaire à la ddPCR, permettant l'amplification par PCR au sein des gouttelettes individuelles^{2,3}.

Tableau 1. Techniques utilisées pour les analyses de l'ADNtc; avec l'aimable autorisation de Mairi Lucas, M.D. et de Stephen Chia M.D.

Abréviations : **BEAM** : *beads, emulsion, amplification and magnetics* (amplification par billes magnétiques en émulsion), **ADNtc** : ADN tumoral circulant, **dd** : droplet digital (numérique en gouttelettes), **SNG** : séquençage de nouvelle génération, **PCR** : *polymerase chain reaction* (amplification en chaîne par polymérase).

l'ADNtc individualisé est créé pour une série de variants. Cette étape supplémentaire de séquençage et de développement d'un test individualisé peut rendre cette approche plus longue que les approches non spécifiques à la tumeur. Les tests basés sur les tumeurs sont toutefois souvent plus sensibles pour détecter la récurrence moléculaire de la maladie, bien qu'ils puissent passer à côté de mutations émergentes au fil du temps². Ces caractéristiques rendent ces

approches plus utiles dans les premiers stades de la maladie, pour détecter les récives précoces².

La quantité d'ADNtc dans le sang total est généralement faible. Par conséquent, différentes techniques sont utilisées pour amplifier ce signal, ce qui contribue à la sensibilité du test (**Tableau 1**)^{2,3}.

L'ADNtc dans le cancer du sein de stade précoce

Valeur pronostique de l'ADNtc

La surveillance actuelle des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce comprend les antécédents cliniques, l'examen clinique des seins, la mammographie annuelle et d'autres examens d'imagerie en fonction des symptômes. Les essais cliniques antérieurs n'ont pas démontré d'amélioration de la survie globale (SG) lorsque des examens d'imagerie plus intensifs étaient utilisés dans le but de détecter plus tôt une maladie métastatique¹. L'utilisation de l'ADNtc suscite un intérêt croissant en raison de sa sensibilité et de sa spécificité pour surveiller les récurrences chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce et, par conséquent, à réagir potentiellement plus tôt⁴.

Dans l'une des premières et des plus grandes études évaluant l'ADNtc à cette fin, Garcia-Murillas *et al.* ont utilisé des techniques d'amplification en chaîne par polymérase numérique (dPCR) personnalisées en fonction de la tumeur pour détecter l'ADNtc à des moments prédéterminés chez 101 patientes atteintes d'un cancer du sein qui avaient subi une chirurgie, sans preuve clinique de maladie métastatique⁴. Dans tous les sous-types de cancer du sein, la détection de l'ADNtc était associée à une récurrence de la maladie (rapport de risque instantané [RRI] : 25,2; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 6,7 à 95,6; valeur $p < 0,001$), avec un délai médian de 10,7 mois avant la confirmation radiologique de la maladie métastatique⁴. Bien que les patientes dont l'ADNtc était indétectable (négatif) aient été moins susceptibles de rechuter, 6 patientes (21,6 %) ont quand même connu une rechute, dont 3 avec une récurrence cérébrale uniquement⁴. La barrière hématoencéphalique a longtemps été désignée pour expliquer la raison pour laquelle le cerveau est un site sanctuaire pour les métastases et elle peut également entraîner une diminution de la détection de l'ADNtc chez les patientes présentant uniquement des métastases cérébrales⁴.

D'autres études ont montré que l'ADNtc est un facteur pronostique pour tous les sous-types de cancer du sein et qu'il permet de détecter plus tôt une récurrence que l'imagerie conventionnelle^{5,6}. Dans une étude de Coombes *et al.*, 49 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce ont été suivies à l'aide de l'ADNtc en utilisant une approche basée sur la tumeur. Parmi les patientes

ayant rechuté, 89 % (16/17) avaient un ADNtc détectable, la détection de l'ADNtc ayant eu lieu en moyenne 8,9 mois avant la rechute clinique⁵. Il convient toutefois de noter que dans les études dans lesquelles l'ADNtc est analysé et détecté en temps réel, les études d'imagerie déclenchées détectent souvent des signes de maladie métastatique à ce moment précis.

Le traitement néoadjuvant du cancer du sein est désormais recommandé dans les cas de cancer du sein HER2+ avec une tumeur de > 2 cm ou avec des ganglions positifs, ainsi que dans les cas d'un cancer du sein triple négatif avec une maladie de stade T2 ou plus¹. Plusieurs essais ont montré les implications pronostiques de l'obtention d'une réponse pathologique complète (RPC) après une chimiothérapie (CT) néoadjuvante dans ces sous-types¹. Chez les patientes qui n'atteignent pas une RPC, le traitement adjuvant peut être intensifié pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein¹. Chez 196 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade localisé qui présentaient une maladie résiduelle après la CT néoadjuvante, la détection d'ADNtc après la CT a été associée à une survie sans récurrence à distance (SSRD) significativement plus défavorable (médiane, 32,5 mois contre non atteinte; RRI : 2,99; IC à 95 % : 1,38 à 6,48; valeur $p : 0,006$) et à une survie globale comparable à ceux dont l'ADNtc est resté négatif⁶.

Dans une analyse exploratoire de l'essai I-SPY2, dans lequel des analyses de l'ADNtc basées sur la tumeur ont été effectuées avant la chimiothérapie néoadjuvante, pendant le traitement et avant la chirurgie chez des patientes présentant un cancer du sein de stade précoce à haut risque⁷. Les patientes qui n'ont pas obtenu de RPC mais qui affichaient un ADNtc indétectable après la chimiothérapie néoadjuvante ont présenté un taux de récurrence similaire à celui des patientes ayant obtenu une RPC, suggérant que l'ADNtc pourrait être plus informatif en ce qui concerne le pronostic que la réponse pathologique complète⁷. Cela a également été confirmé par une étude qui a montré que la détection d'ADNtc peut permettre de mieux identifier les personnes les plus à risque de récurrence dans les catégories de score de charge tumorale résiduelle (*Residual Cancer Burden*, RBC) pour le cancer du sein triple négatif. La positivité de l'ADNtc a été associée à une survie globale à 3 ans inférieure (50 % contre 86 %, valeur $p : 0,002$) par rapport à la maladie sans ADNtc détectable chez les personnes atteintes d'une maladie avec un score RBC II, avec une

tendance à des résultats plus défavorables chez les personnes atteintes d'une maladie avec un ADNtc positif/RCB III⁸.

Utilité clinique au stade précoce

Comme l'ont souligné les études ci-dessus, l'ADNtc peut avoir une valeur pronostique. Ce qui reste cependant incertain et qui n'a pas été suffisamment examiné en tant qu'objectif principal dans le cadre de grands essais cliniques randomisés, c'est de savoir si cette information modifie la pratique clinique et, plus important encore, si elle altère de manière significative l'issue de la maladie pour la patiente.

L'essai MonarchE a évalué l'utilisation de l'abémaciclib chez des patientes atteintes d'une maladie de stade précoce, RH+, HER2- et à haut risque de récurrence. Dans cette étude, une cohorte de patientes a été identifiée avec suffisamment de tissu tumoral primaire disponible pour effectuer un séquençage de l'exome complet (WES) et créer par la suite un test personnalisé basé sur la tumeur (test *ctDNA Signatera TM* - *Natera Inc.*) afin d'évaluer l'utilité de l'ADNtc dans le cadre de cette étude⁹. Sur les 910 patientes examinées, 8 % avaient un ADNtc détectable au départ⁹. De ce groupe, 59 % sont restées ADNtc positif (détectable) de manière persistante durant le traitement adjuvant par l'abémaciclib, tandis que 41 % des patientes ont obtenu un ADNtc négatif, soit indétectable¹⁰. Les patientes qui avaient un ADNtc positif au départ ont présenté un taux de survie sans maladie invasive (SSMI) plus faible de 20 % (IC à 95 % : 12,5 à 82,0) à 4 ans, contre 79,1 % (IC à 95 % : 76,4 à 82) pour le groupe présentant un ADNtc négatif au départ (valeur $p < 0,001$)¹⁰. Il est important de noter que les taux d'événements de SSMI variaient entre les personnes qui étaient positives à l'ADNtc de façon constante et celles qui sont devenues négatives à l'ADNtc avec respectivement, 100 % et 42 % de cas qui ont présenté un événement¹⁰. La valeur pronostique de l'ADNtc a également été observée au sein du groupe de patientes dont l'ADNtc est resté négatif, avec seulement 14 % d'événements de SSMI contre 93 % dans le groupe dont l'ADNtc est devenu positif au fil du temps¹⁰. La majorité des événements chez les patientes dont l'ADNtc était positif étaient des récurrences à distance¹⁰. Cela met encore davantage en évidence la capacité pronostique de l'ADNtc, mais suggère également que l'abémaciclib pourrait permettre à certaines patientes d'éliminer l'ADNtc et de réduire leur risque de récurrence du cancer. Le délai

entre la détection de l'ADNtc et les événements SSMI était variable, mais relativement court, soit de 7 mois (fourchette de 0 à 48), chez les patientes initialement négatives à l'ADNtc et qui sont devenues positives. On ignore encore si l'introduction ou la modification d'un traitement, au moment de la détection de l'ADNtc sans preuve clinique de maladie métastatique, a une incidence sur les résultats¹⁰.

L'essai DARE, qui est en cours, a recruté et suivi des patientes présentant une maladie à risque élevé avec RO+ sous traitement endocrinien adjuvant, avec un dépistage en série de l'ADNtc tous les 6 mois à l'aide d'un test basé sur la tumeur (test *Signatera TM ctDNA* - *Natera Inc.*)¹¹. Cette étude a aléatoirement réparti les patientes dont le test d'ADNtc est devenu positif entre la poursuite du traitement actuel et le passage au palbociclib et au fulvestrant¹¹. Le taux de positivité à l'ADNtc lors du premier test était de 3,8 %, et le taux de détection de l'ADNtc à tout moment chez les patientes ayant subi des tests en série était de 7,2 %¹¹. Une analyse intermédiaire a montré que 5 (16,7 %) patientes dont la maladie était positive à l'ADNtc présentaient également une maladie asymptomatique à l'imagerie¹¹. L'intervalle optimal entre les tests d'ADNtc n'est pas encore connu, ni si cet intervalle varie selon les sous-types de cancer du sein. Les résultats concernant la survie sans maladie sont attendus et devraient, espérons-le, apporter un éclairage supplémentaire sur l'utilité clinique de l'ADNtc dans le cancer du sein, en ce qui concerne le traitement de la maladie positive à l'ADNtc, en l'absence de preuve radiologique de maladie métastatique. Plus important encore, le paramètre d'évaluation de ce type d'études d'intervention devrait être la survie globale, afin de surmonter le problème du biais de dépassement du temps.

L'essai c-TRAK TN était un essai multicentrique de phase II qui intégrait une surveillance prospective de l'ADN circulant avec un test basé sur la tumeur (*Thermo Fisher Custom TaqMan Assay Design Tool*) tous les 3 mois, et ce, jusqu'à un an après la fin du traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce triple négatif¹². Les patientes dont l'ADNtc est devenu positif et dont l'imagerie de stadification était négative ont été randomisées pour être soit observées, soit traitées par pembrolizumab¹². En l'espace de 12 mois, 27,3 % des patientes sont devenues positives à l'ADNtc, mais parmi les patientes randomisées dans le groupe pembrolizumab, 72 % présentaient

une maladie métastatique à l'imagerie au moment de la détection de l'ADNtc¹². Cela met à nouveau en évidence deux questions importantes concernant la détection de l'ADNtc dans le cancer du sein précoce : premièrement, la sensibilité du test, et deuxièmement, la nécessité de clarifier l'intervalle optimal entre les tests.

Enfin, l'essai ZEST était un essai de phase III évaluant le niraparib chez des patientes atteintes d'un cancer du sein porteur de la mutation BRCA, RO+, HER2- ou un cancer du sein triple négatif, avec un ADNtc détectable après la fin du traitement choisi, mais sans preuve radiologique de maladie¹³. L'essai ZEST a été fermé prématurément en raison d'un faible taux de randomisation : seuls 8 % des patientes sélectionnées étant positives à l'ADNtc, et 49 % de ces patients présentant des signes radiologiques de récurrence au moment du test positif de l'ADNtc¹⁴. Ces 40 patientes ont été randomisées pour recevoir soit un placebo, soit du niraparib, et le bras niraparib a présenté un intervalle sans récurrence plus long. Étant donné le petit nombre de patientes, cet essai n'était pas suffisamment puissant pour évaluer l'efficacité du niraparib¹⁴.

D'autres études sont en cours pour évaluer l'utilité clinique de l'ADNtc dans le cancer du sein de stade précoce.

L'ADNtc dans le cancer du sein métastatique

Aspects pronostiques de l'ADNtc dans le cancer du sein métastatique

Dans le cancer du sein de stade précoce, on se concentre sur la détection précoce de l'ADNtc ou de la récurrence moléculaire en absence de signes manifestes de maladie métastatique à l'imagerie. Alors que dans le cancer du sein métastatique, l'ADNtc est détectable chez la majorité des patientes¹⁵.

Comme dans le cas du stade précoce, une augmentation de la fraction d'ADNtc dans le cadre métastatique est associée à des résultats plus défavorables^{15,16}. Dans l'essai LOTUS qui a évalué l'ipatasertib – un inhibiteur oral de l'AKT – en association avec le paclitaxel en 1^{re} intention pour le cancer du sein triple négatif métastatique. Une fraction élevée d'ADNtc a été associée à une survie sans progression plus faible, quel que soit le groupe de traitement¹⁷. Une revue systématique et une méta-analyse de Dickinson *et al.* a

examiné 75 études qui analysaient les données de l'ADNtc et les résultats de survie chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique¹⁶. Dans cette méta-analyse, la détection d'altérations spécifiques de l'ADNtc était associée à une réduction significative de la survie (RRI : 1,40; IC à 95 % : 1,22 à 1,58; p : < 0,001), et cette association était cohérente pour tous les sous-types de cancer du sein (RH+, HER2+ et triple négatif)¹⁶.

Utilité clinique dans le cancer du sein métastatique

Des études antérieures ont montré que la détection de cellules tumorales circulantes est associée à un risque plus élevé de récurrence¹⁸. Cependant, les études qui ont ajusté le traitement pour le contexte d'une maladie métastatique en fonction des cellules tumorales circulantes n'ont pas montré d'amélioration des résultats¹⁸. Par conséquent, bien que la valeur pronostique de l'augmentation de l'ADNtc dans le contexte d'une maladie métastatique ait été démontrée^{16,17}, il n'est pas certain que le fait de modifier le traitement en fonction de cette valeur – plutôt que de la progression de l'imagerie conventionnelle – conduise à une amélioration de la survie globale. L'utilité clinique de la détection de l'ADNtc dans le cancer du sein métastatique est actuellement liée à sa capacité à détecter des mutations spécifiques dans les cellules tumorales qui correspondent à des thérapies ciblées.

Le paysage mutationnel du cancer du sein métastatique n'est pas statique et évolue avec le temps avec l'émergence de différents sous-clones. La répétition des biopsies tumorales des sites métastatiques progressifs peut aider à identifier de nouvelles mutations et à orienter les options de traitement. Cependant, une biopsie peut ne pas représenter toutes les cellules malignes en raison de l'hétérogénéité des sites métastatiques¹⁹. Le test de l'ADNtc peut fournir des informations plus détaillées sur le paysage mutationnel de la maladie et de la clonalité en fonction de la fréquence des allèles des variants des diverses altérations génomiques disséminées¹⁹.

L'essai LOTUS a montré une concordance de 100 % entre l'ADNtc et le séquençage des tissus chez les patients présentant des mutations *PIK3CA* ou *AKT1*, ce qui suggère que l'ADNtc pourrait être un excellent test non invasif pour évaluer ces mutations plutôt que de procéder à d'autres biopsies tissulaires, en particulier pour

ces mutations spécifiques pour lesquelles des traitements ciblés sont disponibles¹⁷.

L'essai plasmaMATCH était un essai ouvert et multicentrique visant à évaluer la précision du test de l'ADNtc dans le cancer du sein avancé et la capacité de ce test à sélectionner les patientes pour une thérapie ciblée en fonction des altérations de l'ADNtc détectées²⁰. Les tests de l'ADNtc ont été effectués à l'aide de deux technologies différentes, la dPCR et le séquençage ciblé avec un panel de 73 gènes (*Guardant360-Guardant Health*). Lorsque cela était possible, les résultats ont également été comparés à ceux d'une biopsie tissulaire²⁰. Il y avait une concordance de 96 à 99 % dans l'identification des mutations de l'ADNtc par dPCR et séquençage ciblé²⁰. Il convient toutefois de souligner qu'il y avait une plus grande discordance pour les résultats de l'ADNtc concernant les mutations à faible fréquence allélique, ce qui peut refléter la sensibilité du test²⁰. Lorsque les résultats de l'ADNtc par dPCR ont été comparés au séquençage des tissus provenant de biopsies récentes et anciennes, la sensibilité de l'ADNtc était respectivement de 98 % et 85 %²⁰. Des mutations ont été identifiées par l'ADNtc chez 51,1 % des patientes et 34,5 % présentaient une mutation pouvant être ciblée et admissible aux cohortes de traitements²⁰. Les résultats des patientes porteuses de mutations pouvant être ciblées qui ont intégré les cohortes de traitements étaient similaires à ceux des études précédentes impliquant des analyses tissulaires, ce qui confirme la validité clinique des analyses de l'ADNtc pour l'identification des mutations en tant qu'alternative aux analyses tissulaires²⁰.

L'essai INAVO120 a évalué l'activité de l'inavolisib – un inhibiteur de la protéine phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) – chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique à RH+, HER2- avec mutation *PIK3CA*²¹. Le test de l'ADNtc et le séquençage de la biopsie tumorale (à l'aide du test de mutation *PIK3CA*, F. Hoffmann-La Roche Ltd) ont été autorisés pour l'identification des mutations, ce qui souligne la confiance clinique dans l'analyse de l'ADNtc pour identifier avec précision cette mutation. Des échantillons appariés d'ADNtc obtenus avant et pendant le traitement ont été comparés et ont montré une réduction de la fréquence allélique de la mutation *PIK3CA*, ce qui laisse supposer que l'ADNtc pourrait jouer un rôle de marqueur de la réponse précoce à la maladie²¹.

Conclusion et discussion

En conclusion, l'ADNtc peut détecter des récidives moléculaires dans le cancer du sein à un stade précoce avant les techniques d'imagerie conventionnelles. Les patientes peuvent devenir positives à l'ADNtc à différents moments de leur parcours de traitement, avec un certain délai avant la rechute radiologique chez une partie d'entre elles. Avec de multiples essais utilisant différents calendriers et plateformes d'analyses, l'approche optimale en termes de calendrier et de type de test reste à définir clairement. Le délai entre la détection de l'ADNtc et la progression radiologique peut varier selon les sous-types de cancer du sein et, plus important encore, en fonction de la sensibilité du test, qui devra être prise en compte dans les approches de détection de l'ADNtc. Le rôle de l'ADNtc dans la pratique clinique du cancer du sein de stade précoce évolue, car on ne sait pas encore si le ou les traitements systémiques après détection de rechutes moléculaires conduisent à l'élimination de l'ADNtc détectable et améliorent les résultats plutôt que de contribuer simplement au biais de dépassement.

L'ADNtc démontre une forte capacité pronostique dans le contexte métastatique, car l'augmentation des niveaux d'ADNtc précède souvent la progression radiologique. Cependant, son utilité clinique pour orienter les changements de traitement évolue en tant que pratique standard établie. Le test de l'ADNtc devient courant dans la pratique clinique où l'acquisition de tests et l'accès à des agents ciblés correctement appariés sont disponibles. En cas de maladie métastatique, les analyses de l'ADNtc peuvent offrir une alternative non invasive aux biopsies tissulaires pour identifier les mutations et peuvent fournir des informations plus complètes sur la clonalité, les marqueurs de résistance au traitement et les cibles potentielles de traitement.

Enfin, si l'ADNtc s'est révélé être un outil précieux pour le suivi des maladies, des essais cliniques plus solides sont nécessaires pour établir son rôle définitif dans l'orientation des décisions de traitement et l'amélioration de la survie à long terme des patientes atteintes d'un cancer du sein avant qu'il ne s'implante davantage dans la pratique clinique quotidienne.

Auteur correspondant

Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC

Courriel : schia@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

M. L. : Aucune déclarée.

S. C. : Aucune déclarée.

Références

- Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159-82.
- Panet F, Papakonstantinou A, Borrell M, Vivancos J, Vivancos A, Oliveira M. Use of ctDNA in early breast cancer: analytical validity and clinical potential. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):50.
- Moding EJ, Nabet BY, Alizadeh AA, Diehn M. Detecting Liquid Remnants of Solid Tumors: Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease. *Cancer Discov*. 2021;11(12):2968-86.
- Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, Beaney M, Tovey H, Cutts RJ, et al. Assessment of Molecular Relapse Detection in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(10):1473-8.
- Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, et al. Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence. *Clin Cancer Res*. 2019;25(14):4255-63.
- Radovich M, Jiang G, Hancock BA, Chitambar C, Nanda R, Falkson C, et al. Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy With Disease Recurrence in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: Preplanned Secondary Analysis of the BRE12-158 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1410-5.
- Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, Hirst GL, Yau C, Wolf DM, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol*. 2021;32(2):229-39.
- Stecklein SR, Kimler BF, Yoder R, Schwensen K, Staley JM, Khan QJ, et al. ctDNA and residual cancer burden are prognostic in triple-negative breast cancer patients with residual disease. *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):10.
- Loi S, Johnston SRD, Arteaga CL, Graff SL, Chandarlapaty S, Goetz MP, et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2024;42(17_suppl):LBA507-LBA.
- Sherene Loi SRDJ, Carlos L. Arteaga, Stephanie L. Graff, Sarat Chandarlapaty, Matthew P. Goetz, Christine Desmedt, Hironobu Sasano, Deli Liu, Vanessa Rodrik-Outmezguine, Anthony Sireci, Cynthia Sandoval, Helen H Won, Lacey M Litchfield, Nicholas C. Turner, editor Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *ASCO*; 2024; Chicago, USA.
- Pusztai L, Kalashnikova E, Hobbs E, Brown-Glaberman U, Mita M, Klein P, et al. Abstract PS06-02: Circulating tumor DNA (ctDNA) monitoring of estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER+/HER2-) high risk breast cancer during adjuvant endocrine therapy. *Cancer Res*. 2024;84:PS06-2.
- Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(2):200-11.
- Turner N, Cescon D, Loibl S, Janni W, Rugo H, Balmaña J, et al. Abstract OT2-24-02: ZEST: Randomized phase III study evaluating efficacy and safety of niraparib in patients with HER2-negative BRCA-mutated or triple-negative breast cancer with detectable circulating tumor DNA after definitive therapy. *Cancer Res*. 2022;82:OT2-24.
- Turner N. Circulating tumor DNA surveillance in ZEST, a randomized, phase 3, double-blind study of niraparib or placebo in patients w/ triple-negative breast cancer or HER2+ BRCA-mutated breast cancer with molecular residual disease after definitive therapy. *SABC*; San Antonio Texas 2024.
- Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E, Margelí M. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2).
- Dickinson K, Sharma A, Agnihotram R-KV, Altuntur S, Park M, Meterissian S, et al. Circulating Tumor DNA and Survival in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2431722-e.
- Wongchenko MJ, Kim SB, Saura C, Oliveira M, Lipson D, Kennedy M, et al. Circulating Tumor DNA and Biomarker Analyses From the LOTUS Randomized Trial of First-Line Ipatasertib and Paclitaxel for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:1012-24.
- Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3483-9.
- Appierto V, Di Cosimo S, Reduzzi C, Pala V, Cappelletti V, Daidone MG. How to study and overcome tumor heterogeneity with circulating biomarkers: The breast cancer case. *Semin Cancer Biol*. 2017;44:106-16.
- Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1296-308.
- Jhaveri KL, Accordino MK, Bedard PL, Cervantes A, Gambardella V, Hamilton E, et al. Phase I/Ib Trial of Inavolisib Plus Palbociclib and Endocrine Therapy for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(33):3947-56.

À propos des autrices



Lorena A. Mija

Lorena A. Mija est étudiante en médecine à l'Université de Montréal et se passionne pour la santé communautaire, la défense des droits des patients et la recherche en oncologie. Elle se consacre à l'amélioration de l'accessibilité aux soins de santé par le biais d'initiatives de sensibilisation et d'engagement public.

Affiliation de l'autrice : Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada



Arielle Elkrief, M.D., FRCPC

La D^{re} Arielle Elkrief est professeure adjointe au département d'hématologie et d'oncologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et codirectrice du Centre du microbiote du CHUM. En tant que clinicienne-chercheuse, la D^{re} Elkrief est spécialisée dans le traitement des patients atteints de cancer du poumon et de mélanome. Au cours de son stage postdoctoral au *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, sous la direction du Dr Charles Rudin, elle a contribué à la découverte que le microbiote tumoral influence la réponse à l'immunothérapie. De plus, ses travaux ont démontré le rôle négatif des antibiotiques sur l'activité de l'immunothérapie. Le programme de recherche de la D^{re} Elkrief se concentre désormais sur le développement d'essais cliniques visant à modifier positivement le microbiote intestinal chez les patients atteints d'un cancer du poumon ou d'un mélanome en utilisant la transplantation de microbiote fécal, les prébiotiques et l'alimentation. Son laboratoire de recherche s'intéresse également à la découverte de nouveaux biomarqueurs de la réponse à l'immunothérapie en utilisant les microbiotes intestinaux et tumoraux. La D^{re} Elkrief a récemment reçu le prix de jeune chercheuse de l'American Society of Clinical Oncology et le prix de la *Society of Immunotherapy of Cancer Women in Melanoma*. Elle a publié plus de 78 articles dans des revues scientifiques révisées par les pairs.

Affiliation de l'autrice : Axe Cancer, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, Qc, Canada
Département d'hémo-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc, Canada

Éléments cliniques à prendre en compte dans la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé avec PD-L1 ≥ 50 % en 2025 : les patients doivent-ils tous être traités de la même manière?

Lorena A. Mija
Arielle Elkrief, M.D., FRCPC

Cancer du poumon non à petites cellules dont l'expression tumorale de PD-L1 est ≥ 50 %

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) reste la principale cause de décès lié au cancer au Canada, malgré les progrès réalisés dans le traitement grâce à l'avènement de l'immunothérapie sous forme d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI)¹. Par ailleurs, il existe plusieurs options de première intention pour les patients atteints d'un CPNPC sans mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*) ou de réarrangement du gène de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*), mais aucune comparaison directe des schémas thérapeutiques de première intention n'a été effectuée dans le cadre d'essais contrôlés randomisés. Le score de proportion tumorale (SPT) du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) - qui est dérivé de l'analyse immunohistochimique (IHC) - est devenu un biomarqueur important avec l'avènement des IPCI dans le CPNPC. Environ 30 % des patients atteints de CPNPC présentent une expression tumorale du PD-L1 dans au moins 50 % de la tumeur¹. Ce seuil de ≥ 50 % a été établi par des analyses rétrospectives de biomarqueurs dans des essais pivots, tels que les essais KEYNOTE-001²

et KEYNOTE-024³, dans lesquels les patients présentant une expression plus élevée de PD-L1 ont démontré des taux de réponse supérieurs et des bénéfices de survie globale (SG) avec l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie. L'essai KEYNOTE-001 a été le premier essai à identifier une expression ≥ 50 % de PD-L1 comme seuil optimal pour prédire la réponse au pembrolizumab (un anticorps dirigé contre le récepteur de protéine de mort cellulaire programmée 1 [PD-1]), montrant un taux de réponse objective (TRO) d'environ 45 % dans ce groupe. Par la suite, l'essai KEYNOTE-024 a confirmé que les patients présentant un taux de PD-L1 ≥ 50 % avaient une survie sans progression (SSP) et une SG significativement améliorées avec le pembrolizumab par rapport à ceux traités par chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] pour la SSP : 0,50, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,37 à 0,68). Des résultats similaires issus des essais IMpower110⁴ (atézolizumab) et EMPOWER-Lung 1⁵ (cémiplimab) ont renforcé le SPT de PD-L1 ≥ 50 % en tant que biomarqueur cliniquement significatif. De ce fait, un SPT de PD-L1 ≥ 50 % est devenu un biomarqueur pouvant être utilisé par les autorités réglementaires et dans les lignes directrices de traitement, orientant les décisions relatives à l'immunothérapie dans le CPNPC.

IPCI en monothérapie

Des essais contrôlés randomisés ont démontré que les IPCI administrés en monothérapie, incluant le pembrolizumab, l'atézolizumab ou le cémiplimab, sont une excellente option de traitement de première intention pour les patients atteints d'un CPNPC avec un niveau d'expression de PD-L1 élevé (≥ 50 %), sans mutation activatrice. Les IPCI ont démontré des avantages en termes de TRO, de SSP et de SG par rapport à la chimiothérapie. L'utilisation du pembrolizumab chez les patients présentant une expression du PD-L1 ≥ 50 % est soutenue par l'essai de phase III KEYNOTE-024, qui a randomisé 305 patients atteints d'un CPNPC avancé n'ayant jamais reçu de traitement afin de recevoir soit le pembrolizumab en monothérapie, soit un doublet de chimiothérapies à base de sels de platine⁶. Le pembrolizumab a significativement amélioré la SSP par rapport à la chimiothérapie (SSP médiane : 10,3 contre 6 mois; RRI : 0,50; IC à 95 % : 0,37 à 0,68) et a aussi engendré un TRO plus élevé (45 % contre 28 %)³. Lors du suivi à 5 ans, le pembrolizumab a démontré une SG améliorée par rapport à la chimiothérapie (SG médiane : 26,3 contre 13,4 mois; RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,48 à 0,81)⁷. L'ajout de l'ipilimumab (un anti-CTLA-4) au pembrolizumab n'a pas amélioré l'efficacité et a augmenté la toxicité⁸. L'atézolizumab (un anti-PD-L1) a été étudié dans cette population de patients dans le cadre de l'essai IMpower110, qui a inclus 572 patients atteints d'un CPNPC de stade IV, n'ayant jamais été traité et exprimant le PD-L1. Cette étude a démontré que chez les 205 patients présentant une expression élevée du PD-L1, l'atézolizumab améliorait la SG par rapport à la chimiothérapie à base de sels platine (20,2 contre 13,1 mois ; RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,40 à 0,89)⁹. La SSP médiane était également supérieure avec l'atézolizumab (8,1 vs 5,0 mois; RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,45 à 0,88) ainsi que le TRO (38 % vs 29 %)⁹. Enfin, l'essai EMPOWER-Lung 1 a évalué le cémiplimab (un anti-PD-1) chez 565 patients atteints de CPNPC qui présentaient une expression de PD-L1 d'au moins 50 %¹⁰. À 35 mois de suivi, l'essai a montré que le cémiplimab améliorait la SG par rapport à la chimiothérapie à base de doublet de platines (26,1 contre 13,3 mois; RRI : 0,57; IC à 95 % : 0,46 à 0,71)¹⁰. Ces traitements n'ont l'objet d'aucune comparaison directe, mais le pembrolizumab a l'avantage d'être autorisé pour

une administration toutes les 6 semaines, ce qui est préféré par certains patients aux intervalles de 3 semaines qui nécessitent des visites plus fréquentes à l'hôpital. Des événements indésirables graves de grade ≥ 3 en réponse à un traitement anti-PD(L)-1 en monothérapie surviennent chez 10 à 30 % des patients¹.

IPCI en association avec un doublet de chimiothérapies à base de sels de platine

L'essai KEYNOTE-189 a recruté 616 patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde métastatique randomisés pour recevoir soit une combinaison de pembrolizumab, pemetrexed et chimiothérapie à base de platine, soit un placebo avec pemetrexed et chimiothérapie à base de platine¹¹. Les patients ont été stratifiés en fonction de l'expression de PD-L1 (SPT ≥ 1 % vs < 1 %). Le groupe PD-L1 ≥ 1 % étant ensuite divisé en sous-groupes PD-L1 de 1 à 49 % et ≥ 50 %. L'essai a démontré des résultats supérieurs pour le traitement combiné avec le pembrolizumab dans tous les sous-groupes d'expression du PD-L1 par rapport à la chimiothérapie standard. Dans le sous-groupe avec un SPT ≥ 50 % (N = 202), le traitement combiné avec le pembrolizumab a permis d'obtenir un taux de SG à un an de 73 % contre 48 % pour le placebo associé à la chimiothérapie (RRI : 0,42), avec un TRO de 61,4 % contre 22,9 %. Une analyse actualisée à 5 ans de suivi a démontré un bénéfice continu de SG dans le sous-groupe PD-L1 ≥ 50 % (29,6 contre 21,4 mois, RRI : 0,68)¹².

De façon similaire, l'essai KEYNOTE-407 s'est concentré sur le CPNPC épidermoïde métastatique et a démontré de meilleurs résultats avec le pembrolizumab associé à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule¹³. Le traitement d'association a permis d'obtenir un TRO de 58,4 % contre 35,0 % (p = 0,0004) et une SG médiane de 15,9 mois contre 11,3 mois (RRI : 0,64, p = 0,0008). Parmi les patients présentant un niveau d'expression du PD-L1 ≥ 50 %, le taux de survie à un an était de 63,4 % contre 51,0 % (RRI : 0,64), avec un bénéfice continu à 5 ans (23,3 contre 8,3 mois, RRI : 0,68)¹⁴. Ces résultats des essais KEYNOTE-189 et KEYNOTE-407 indiquent que l'immunochimiothérapie combinée est efficace en tant que traitement de première intention pour le CPNPC métastatique épidermoïde et non épidermoïde, indépendamment de l'expression de PD-L1. Il est à noter que le sous-groupe PD-L1 ≥ 50 % a présenté une réponse

thérapeutique plus forte dans les deux essais. Le traitement d'association a néanmoins été lié, dans tous les essais, à des événements indésirables de grade ≥ 3 chez 50 à 70 % des patients¹.

Faut-il traiter de la même manière tous les patients atteints d'un CPNPC exprimant fortement le PD-L1?

Aucune comparaison directe n'a été réalisée dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé entre un IPCI en monothérapie par rapport à une association d'IPCI et de chimiothérapie chez les patients atteints d'un CPNPC exprimant fortement le PD-L1. Mais, des preuves indirectes issues d'études existantes, d'études rétrospectives et de méta-analyses permettent de mieux comprendre leur efficacité relative.

Une méta-analyse de cinq essais randomisés a montré que l'association pembrolizumab et chimiothérapie conduisait à un TRO supérieur à celui du pembrolizumab en monothérapie (risque relatif : 1,6; IC à 95 % : 1,2 à 2,2) et une SSP améliorée (RRI : 0,55; IC à 95 % : 0,32 à 0,97). Il n'y avait cependant aucune différence statistiquement significative de SG entre les deux approches (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,51 à 1,14)¹⁵.

Une autre analyse incluant les données de 12 essais, dont la moitié évaluait l'immunochimiothérapie et l'autre moitié l'immunothérapie en monothérapie chez des patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 %, a révélé que la SSP médiane était plus longue pour l'immunochimiothérapie que pour l'immunothérapie seule (9,6 contre 7,1 mois, RRI : 0,69; IC à 95 % : 0,55 à 0,87). De plus, le TRO était plus élevé dans le groupe de l'immunochimiothérapie (61 % contre 43 %). Une tendance à l'amélioration de la SG a été aussi observée avec l'immunochimiothérapie (RRI : 0,82), sans toutefois atteindre la signification statistique. Par ailleurs, chez les patients âgés de 75 ans ou plus, on a observé une tendance non significative à une détérioration de la survie avec l'immunochimiothérapie (RRI : 1,7)¹⁶.

Certains cliniciens considèrent que l'avantage en termes de TRO et de SSP de l'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie est convaincant, en particulier chez les patients présentant une maladie symptomatique, une charge tumorale élevée ou une maladie à progression rapide, tandis que d'autres soutiennent que l'absence d'un bénéfice clair de SG justifie l'utilisation de l'immunothérapie seule

dans cette population de patients sélectionnés. Le choix entre ces stratégies peut dépendre de facteurs spécifiques au patient, notamment la charge de la maladie, les comorbidités et les objectifs du traitement. Pour ceux dont les tumeurs expriment le PD-L1 ≥ 50 % et qui ont un faible risque de déclin des symptômes si le traitement est inefficace, la monothérapie par IPCI ou l'immunochimiothérapie sont appropriées. Les patients qui souhaitent minimiser la durée et la toxicité du traitement peuvent choisir l'immunothérapie seule, tandis que les patients qui souhaitent retarder le délai avant la progression peuvent opter pour l'approche combinée.

Des données rétrospectives du monde réel ont également visé à résoudre cette question épineuse. Dans le cadre d'une vaste analyse menée par le *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* et le *Dana Farber Cancer Institute*, notre groupe a analysé rétrospectivement 866 patients traités par immunothérapie ou immunochimiothérapie en 1^{re} intention¹⁷. Comme l'ont montré les résultats antérieurs, l'immunochimiothérapie par rapport à l'immunothérapie seule a été associée à une amélioration du TRO et de la SSP, mais pas de la SG dans le sous-groupe PD-L > 50 %. À l'aide d'analyses ajustées en fonction de la propension, seuls les non-fumeurs du sous-groupe PD-L1 ≥ 50 % ont tiré un bénéfice différentiel en termes de survie de l'immunochimiothérapie par rapport à l'immunothérapie. Chez les patients présentant un taux de PD-L1 très élevé (≥ 90 %), il n'y avait pas de différence de résultats entre les groupes de traitement, ce qui suggère que l'immunothérapie seule peut être suffisante dans ce sous-groupe. Ces résultats corroborent les conclusions antérieures de Perrol et al¹⁸.

Conclusions

Les résultats des essais cliniques examinés ici soulignent que l'ajout de la chimiothérapie à l'immunothérapie augmente la probabilité de réponse initiale dans une population hétérogène de patients présentant une sensibilité différentielle à la chimiothérapie et à l'immunothérapie. Cependant, le bénéfice à long terme semble largement déterminé par la question de savoir si le blocage du PD-(L)1 génère une immunité antitumorale durable. Les données rétrospectives, qui présentent des limites inhérentes, démontrent que l'immunochimiothérapie devrait être envisagée chez les non-fumeurs, même en

présence d'une forte expression de PD-L1. Il est possible que l'avantage observé pour l'immunochimiothérapie dans la population des non-fumeurs avec PD-L1 ≥ 50 % puisse représenter un sous-ensemble de CPNPC, qui, bien qu'il soit génomiquement négatif pour les mutations activatrices telles que *EGFR* ou *ALK*, peut être un groupe de patients dont le cancer a des mutations activatrices non encore identifiées, pour lesquelles les données existantes suggèrent une réponse inférieure à l'immunothérapie. Par exemple, plusieurs études ont identifié des fusions oncogéniques à l'aide du séquençage de l'ARN chez des patients sans altération du gène activateur identifié par des méthodes de séquençage de nouvelle génération ciblé, soulignant l'importance d'un profilage par SNG étendu en clinique. Finalement, les biomarqueurs émergents, tels que le microbiote intestinal¹⁹ et l'analyse par intelligence artificielle (IA) des lames de prélèvements tissulaires²⁰, pourront également contribuer à personnaliser les décisions thérapeutiques.

Autrice correspondante

Arielle Elkrif, M.D., FRCPC

Courriel : arielle.elkrif@umontreal.ca

Divulgations des liens financiers

L. M. : Aucune déclarée.

A. E. : Honoraires de consultation : Merck, AstraZeneca et BMS; **Soutien à la recherche :** AstraZeneca, Merck et Kanvas Biosciences.

Références

1. Elkrif A, Joubert P, Florescu M, Tehfe M, Blais N, Routy B. Therapeutic landscape of metastatic non-small-cell lung cancer in Canada in 2020. *Curr Oncol*. 2020;27(1):52-60.
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(21):2018-28.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1823-33.
4. Herbst RS, Giaccone G, Marinis Fd, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(14):1328-39.
5. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-49.
8. Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, Park K, Lee DH, Çiçin I, et al. Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2327-38.
9. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-39.

10. Ozguroglu M, Kilickap S, Sezer A, Gumus M, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(9):989-1001.
11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(22):2078-92.
12. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(11):1992-8.
13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(21):2040-51.
14. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1999-2006.
15. Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):120.
16. Akinboro O, Vallejo JJ, Nakajima EC, Ren Y, Mishra-Kalyani PS, Larkins EA, et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score ≥ 50%: FDA pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16_suppl):9000-.
17. Elkrif A, Alessi JMV, Ricciuti B, Brown S, Rizvi H, Preeshagul IR, et al. Efficacy of PD-(L)1 blockade monotherapy compared with PD-(L)1 blockade plus chemotherapy in first-line PD-L1-positive advanced lung adenocarcinomas: a cohort study. *J Immunother Cancer.* 2023;11(7).
18. Pérol M, Felip E, Dafni U, Polito L, Pal N, Tsourti Z, et al. Effectiveness of PD-(L)1 inhibitors alone or in combination with platinum-doublet chemotherapy in first-line (1L) non-squamous non-small-cell lung cancer (Nsq-NSCLC) with PD-L1-high expression using real-world data. *Ann Oncol.* 2022;33(5):511-21.
19. Elkrif A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol.* 2019;30(10):1572-9.
20. Prelaj A, Miskovic V, Zanitti M, Trovo F, Genova C, Viscardi G, et al. Artificial intelligence for predictive biomarker discovery in immuno-oncology: a systematic review. *Annals of Oncology.* 2024;35(1):29-65.

À propos des auteurs



Jie Wei Zhu, M.D.

Le Dr^e Zhu est une nouvelle résidente en oncologie médicale à l'Université de Toronto et terminera sa formation en médecine interne à partir de juillet 2025 également à l'Université de Toronto. Ses intérêts professionnels comprennent les tumeurs malignes du sein, gynécologiques et gastro-intestinales. Elle espère poursuivre sa formation en recherche dans le domaine de la méthodologie de la recherche clinique ou de la génétique moléculaire.

Affiliation de l'autrice : Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada



Ines B. Menjak, M.D.

La Dr^e Ines Menjak est oncologue médicale au *Sunnybrook Health Sciences Centre*. Elle a suivi sa formation médicale à l'Université de Toronto et est titulaire d'une maîtrise en méthodologie de la recherche en santé - option épidémiologie clinique - de l'Université McMaster. Elle est spécialisée dans le cancer de la peau et le cancer thoracique. Elle est la fondatrice et la responsable de la clinique d'oncologie gériatrique au Sunnybrook. Elle est également responsable du groupe d'essais cliniques sur le poumon. Ses activités de recherche portent sur l'amélioration des soins aux patients âgés atteints de cancer, ainsi que sur la toxicité de l'immunothérapie.

Affiliations de l'autrice : Département de médecine, division de l'oncologie médicale et de l'hématologie, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada



Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC

Le Dr Arjun Sahgal est un leader international de clinique et de recherche dans le domaine de la radiothérapie stéréotaxique de haute précision au cerveau et à la colonne vertébrale pour les métastases et les tumeurs primaires. Il est actuellement chef du département de radio-oncologie du *Sunnybrook Odette Cancer Centre*, affilié à l'Université de Toronto. Depuis sa formation en radio-oncologie à l'Université de Toronto et son stage postdoctoral à l'Université de la Californie à San Francisco, il a publié plus de 600 articles évalués par des pairs, notamment dans des revues à fort impact telles que le *Journal of Clinical Oncology*, le *Lancet Oncology* et le *New England Journal of Medicine*, ainsi que 40 lignes directrices internationales spécifiques à la radiochirurgie stéréotaxique et à la radiothérapie stéréotaxique corporelle (SBRT). Il a donné plus de 200 présentations en tant que conférencier international invité. Il a inventé le régime de 24 Gy en 2 fractions de SBRT pour les métastases rachidiennes, qui a été évalué dans son essai randomisé international ayant établi un jalon, le CCTG SC24, qui a prouvé sa supériorité par rapport à la radiothérapie palliative conventionnelle en ce qui concerne la réponse complète à la douleur. Il a joué un rôle déterminant dans la collecte d'un montant d'environ 50 millions de dollars de subventions et de fonds philanthropiques pour soutenir la recherche sur le système nerveux central (SNC) au Sunnybrook. Outre la direction de plusieurs consortiums de recherche internationaux, il a été coprésident de l'*AOSpine Tumour Knowledge Forum* et est actuellement président de l'*International Stereotactic Radiosurgery Society* (ISRS). Sa prochaine phase de recherche porte sur le développement de la résonance magnétique avancée dans la radiothérapie du SNC, la radiothérapie adaptative par IRM-Linac pour le glioblastome, la radiothérapie adaptative par tomomodensitométrie et la prédiction automatisée du risque de fracture vertébrale. Il dirige également l'essai randomisé canadien de la SBRT par rapport à la radiothérapie conventionnelle pour les métastases osseuses non vertébrales (CCTG SC-29).

Affiliations de l'auteur : Département de radio-oncologie, *Sunnybrook Health Sciences Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada



Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

La D^{re} Katarzyna Jerzak est oncologue médicale et clinicienne-chercheuse au *Sunnybrook Odette Cancer Center*, ainsi que professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle est également chercheuse associée au *Sunnybrook Research Institute* et responsable des essais cliniques en oncologie du sein dans son centre. Les recherches de la D^{re} Jerzak portent sur les essais cliniques et les métastases cérébrales. Elle est membre d'organisations internationales d'essais cliniques, notamment du comité du sein du *NRG Oncology* et du groupe de travail sur les métastases cérébrales du *Breast International Group (BIG)*. Elle participe également activement au groupe de travail central du *National Clinical Trials Network (NCTN)-BIG* sur les métastases cérébrales et est une membre clé de la *REAL Alliance Breast Cancer Canada*. La D^{re} Jerzak a publié plus de 100 articles, notamment dans des revues à fort impact telles que le *Lancet Oncology*, le *JAMA Oncology* et le *Clinical Cancer Research*.

Affiliations de l'autrice : Département de médecine, division de l'oncologie médicale et de l'hématologie, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada

Approches actuelles et orientations futures pour le traitement des tumeurs solides métastatiques cérébrales

Jie Wei Zhu, M.D.

Ines B. Menjak, M.D.

Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC

Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

Introduction

Les métastases cérébrales (MC) sont plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer du poumon, d'un cancer du sein et d'un mélanome métastatiques¹. Historiquement, la prise en charge des tumeurs cérébrales consistait en des traitements locaux avec résection chirurgicale et/ou de radiothérapie, avec soit une radiothérapie pancrânienne, soit une radiochirurgie stéréotaxique (RCS). Les lignes directrices actuelles recommandent la radiochirurgie stéréotaxique comme traitement initial pour les patients qui ont jusqu'à quatre

métastases cérébrales², mais plusieurs études ont démontré que la RCS initiale peut également être envisagée pour certains patients qui ont plus de quatre métastases cérébrales, compte tenu des avantages cliniques supplémentaires d'une amélioration de la fonction mnésique et de la qualité de vie par rapport à la radiothérapie pancrânienne³⁻⁵.

On comprend de mieux en mieux que les thérapies systémiques traversent la barrière hématoencéphalique (BHE) après la rupture de son intégrité lors du développement de la tumeur cérébrale. Les cellules tumorales disséminées

Mécanismes des métastases cérébrales (MC) et les options de traitements

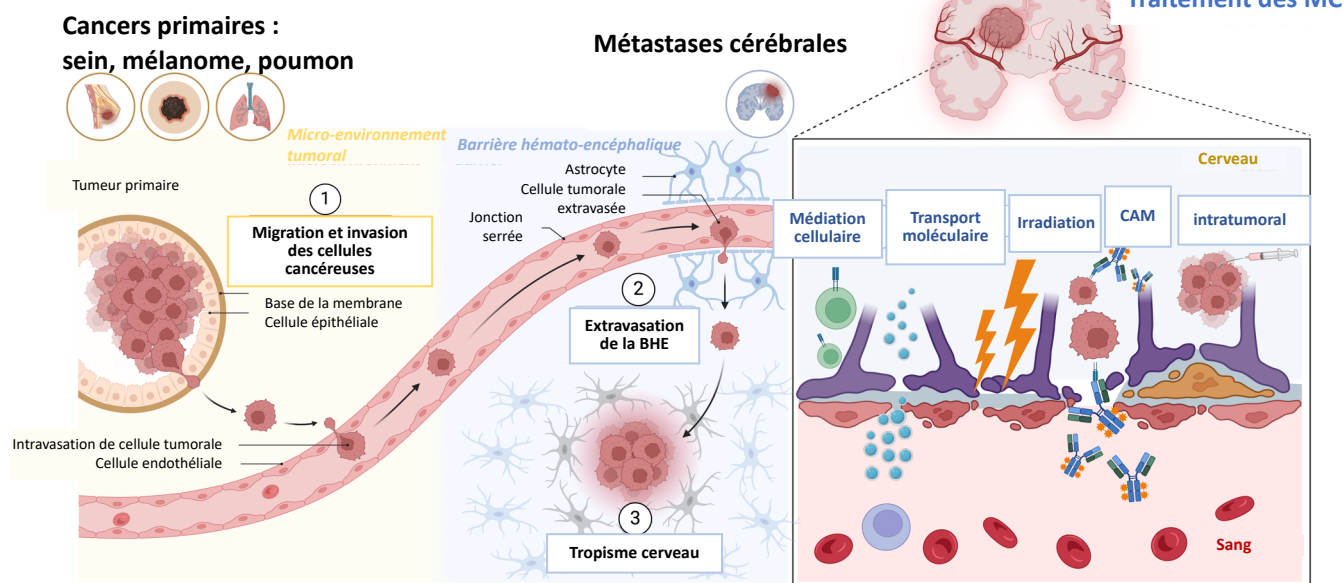


Figure 1. Schéma illustrant les mécanismes par lesquels les tumeurs primaires métastasent au cerveau et le mécanisme d'action de diverses thérapies, y compris le transport à médiation cellulaire, le transport moléculaire, la perturbation physique (c'est-à-dire la radiothérapie), la reconnaissance de l'épitope par le conjugué anticorps-médicament et l'administration intratumorale de médicaments; créé avec Biorender.com.

Abréviations : BHE : barrière hématoencéphalique, CAM : conjugué anticorps-médicament, MC : métastase cérébrales

pénètrent dans la circulation et se propagent par la voie sanguine avec un organotropisme « graine et sol » se développant dans le cerveau qui fournit un microenvironnement tumoral approprié^{6,7}. Les cellules tumorales extravasent et augmentent la perméabilité de la BHE en diminuant l'expression des protéines des jonctions serrées, en diminuant les pédicules d'astrocytes, en réduisant la couverture des péricytes et en augmentant la néoangiogenèse⁸. L'intégrité altérée de la BHE permet la pénétration de grosses molécules médicamenteuses, telles que les conjugués anticorps-médicament, qui exercent leurs effets thérapeutiques sur les MC en se liant à des épitopes spécifiques des cellules tumorales et en libérant une charge cytotoxique, même en l'absence de radiothérapie⁹. D'autres mécanismes d'action thérapeutiques incluent le transport moléculaire (passif ou médié par les récepteurs), la perturbation physique (rayonnement ou ultrasons focalisés), l'administration directe au cerveau

(intrathécale ou intratumorale) et le transport à médiation cellulaire (extravasation des cellules immunitaires) (Figure 1)^{8,9}.

Plusieurs nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) à petites molécules ont été développés pour le traitement du cancer du poumon présentant une mutation activatrice, qui est associé au risque le plus élevé de MC. De nouveaux ITK ciblant l'ALK (de l'anglais *anaplastic lymphoma kinase*), dont le crizotinib, l'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib, ont permis une avancée majeure dans le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) présentant un réarrangement du gène *ALK* et des MC¹⁰⁻¹³. L'essai de phase III CROWN a comparé le lorlatinib au crizotinib dans le traitement du CPNPC *ALK* positif (+) de stade avancé et a inclus 78 patients (26,4 %) présentant des MC actives, dont 30 (10,1 %) avaient une maladie mesurable¹³. Cette étude a révélé que les patients traités par lorlatinib

présentaient un taux de réponse objective (TRO) intracrânienne significativement plus élevé que ceux recevant le crizotinib (66 % contre 20 %). Le taux de réponse complète intracrânienne était également beaucoup plus élevé chez les patients recevant le lorlatinib (61 % contre 15 %). De plus, seuls 4 des 114 patients (3 %) sans MC lors de l'inclusion dans le groupe lorlatinib ont développé des MC par la suite. Ce chiffre est bien inférieur aux 33 % de patients ayant développé des métastases cérébrales dans le groupe crizotinib au cours de cet essai¹³. Dans l'ensemble, les données suggèrent que le lorlatinib contrôle non seulement les métastases cérébrales existantes, mais peut également prévenir le développement de nouvelles.

De façon similaire, il existe des preuves en faveur de l'utilisation de l'osimertinib pour le traitement des métastases cérébrales chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique présentant une mutation du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (*EGFR*). Une revue systématique et une méta-analyse incluant 15 études portant sur 324 patients ont fait état d'un TRO intracrânienne de 64 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 53 à 76 %; $n = 195$) et d'un taux de réponse complète intracrânienne de 7 à 23 %¹⁴. La durée médiane de la réponse du système nerveux central (SNC) dans les études incluses variait de 8,9 à 15,2 mois. Une étude rétrospective multicentrique récente portant sur 317 patients atteints d'un CPNPC porteur de mutations *EGFR* et *ALK* et présentant des MC a révélé que l'ajout d'une radiochirurgie stéréotaxique au traitement initial par ITK prolongeait le délai avant une progression au SNC par rapport au traitement par ITK seul. Le contrôle local au niveau du SNC a été considérablement amélioré par l'utilisation conjointe de l'ITK et de la RCS (rapport des risques instantanés [RRI] 0,30; IC à 95 % : 0,16 à 0,55, $p < 0,001$) par rapport à l'utilisation de l'ITK seul. L'incidence cumulée de la progression des lésions au SNC à 24 mois était de 9 % contre 25 %, respectivement¹⁵. Il n'y avait cependant aucune différence significative de survie globale (SG)¹⁵. Cette absence de détérioration de la survie avec l'omission de la radiothérapie a motivé un essai de phase II mené par le Canada, actuellement en cours, visant à déterminer l'impact de la RCS associée à l'osimertinib par rapport à l'osimertinib seul chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation *EGFR*+, MC, et n'ayant jamais été traité (NCT03769103). Ces résultats sont

attendus avec impatience pour mieux comprendre quels patients atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation *EGFR*+ peuvent éviter en toute sécurité une radiothérapie cérébrale initiale (et ses toxicités associées) pour des MC nouvellement diagnostiquées. Pour la maladie localement avancée, l'essai LAURA, qui a randomisé 216 patients atteints d'un CPNPC de stade III avec mutation *EGFR*+ pour recevoir de l'osimertinib ou un placebo après une chimioradiothérapie, a révélé que l'incidence de nouvelles lésions cérébrales était beaucoup plus faible, soit de 8 % dans le groupe sous osimertinib contre 29 % dans le groupe sous placebo¹⁶.

Un autre contexte important dans lequel les ITK ont démontré un bénéfice significatif est le cancer du sein métastatique (CSM) *HER2*+ avec métastases cérébrales^{17,18}. Les données les plus solides proviennent de l'essai randomisé *HER2*CLIMB qui a démontré un bénéfice de survie associé à l'ajout de tucatinib à la capécitabine/trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique actif ou stable traité pour les MC par rapport à celles recevant uniquement de la capécitabine et du trastuzumab¹⁹. Cette étude a porté sur 291 patientes (48 %) atteintes d'un cancer du sein métastatique *HER2*+ et avec MC, dont 60 % présentaient des MC actives, définies comme des MC non traitées ou traitées mais évoluant au moment de l'inclusion. Les patientes atteintes de MC qui ont reçu le tucatinib ont également bénéficié d'une SG médiane plus longue que celles qui n'en ont pas reçu (22 mois contre 13 mois; RRI 0,60; IC à 95 % : 0,44 à 0,81), ce qui était similaire à la population globale de l'étude. De plus, la survie médiane sans nouvelle lésion cérébrale était plus longue de 11,1 mois chez les patientes traitées par tucatinib (24,9 mois contre 13,8 mois, respectivement, $p = 0,006$). Cette étude reflète un changement émergent dans la conception des essais cliniques visant à inclure des patientes avec des MC actives, l'innocuité de cette approche ayant permis jusqu'à présent des avancées majeures dans le traitement des patientes atteintes d'un CSM *HER2*+.

Pour les patientes atteintes d'un CSM *HER2*+ et de MC, le traitement par conjugués anticorps-médicaments (CAM) dirigés contre *HER2* peut également être une option. Le premier CAM disponible pour les patientes atteintes d'un CSM *HER2*+ fût le trastuzumab emtansine (T-DM1), qui a montré une efficacité au SNC dans l'essai clinique de phase IIIB KAMILLA²⁰. Parmi

les 2 002 patientes atteintes d'un CSM HER2+, 398 (19,9 %) présentaient des MC à lors de l'inclusion à l'étude²⁰. Une réduction ≥ 30 % de la « somme des plus grands diamètres » des MC a été observée chez environ 43 % de l'ensemble de la cohorte et chez environ 49 % de celles (n = 67, 16,8 %) qui n'avaient pas reçu de radiothérapie cérébrale auparavant. Depuis lors, le trastuzumab déruxtécane (T-DXd) a démontré un TRO au SNC de 73,3 % chez les patientes atteintes d'un CSM HER2+ avec MC actives (n = 15 patientes dans la population en intention de traiter)²¹, ainsi qu'un TRO intracrânienne impressionnant de 45 % dans une analyse groupée des essais cliniques DESTINY-Breast-01, -02 et -03²². Plus récemment, l'essai DESTINY-Breast-12, qui incluait 263 patientes atteintes d'un CSM avec des MC stables ou actives, et précédemment traitées par une thérapie anti-HER2, a rapporté une SSP de 58,9 % et un TRO de 71,7 % au SNC²³.

Parmi les autres traitements systémiques dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement des MC, on peut citer les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) et les inhibiteurs de la voie BRAF/MEK, qui sont fréquemment utilisés pour traiter les patients atteints d'un mélanome métastatique. Environ 25 % des patients présentent des MC au moment du diagnostic du mélanome, et jusqu'à 75 % des patients développeront des MC au cours de leur vie¹⁹. Des essais cliniques, examinant l'association de l'ipilimumab et du nivolumab chez des patients atteints d'un mélanome métastatique et de MC asymptomatiques, ont établi que cette association constituait un traitement efficace avec des taux de réponse intracrânienne supérieurs à 50 %^{24,25}. L'essai CheckMate-204 a rapporté un TRO intracrânienne de 55 % chez 101 patients atteints de mélanome et de MC asymptomatiques, et de 17 % chez 18 patients atteints de MC symptomatiques²⁴. Le mélanome porteur de la mutation V600 du gène *BRAF* est associé à un risque plus élevé de métastases cérébrales. Pour cette population, les thérapies ciblant la voie de signalisation BRAF/MEK (c.-à-d. les associations dabrafénib/tramétinib, vémurafénib/cobimétinib ou encorafénib/binimétinib) ont été approuvées comme traitement standard, généralement après progression de la maladie sous immunothérapie²⁶. Un essai randomisé récent examinant l'association du relatlimab - un anticorps monoclonal bloquant le gène d'activation lymphocytaire 3 (*LAG-3*, *lymphocyte-activation gene 3*) - et du nivolumab chez des patients atteints d'un mélanome de

stade III ou IV non résécable et n'ayant jamais été traité a rapporté une diminution de 4 % de la fréquence des nouvelles métastases du SNC avec le relatlimab et le nivolumab par rapport au nivolumab seul (5 % contre 9 %, respectivement)²⁷. Cette étude a également révélé que l'association relatlimab et nivolumab a prolongé le délai médian avec l'apparition de métastases au SNC de 6,6 mois à 11,1 mois²⁸.

Bien que l'utilisation des thérapies systémiques pour les MC suscite de l'optimisme, il est préférable de faire preuve de prudence et d'adopter une approche multidisciplinaire du traitement, avec l'évaluation de neurochirurgiens, de radio-oncologues du SNC et d'oncologues médicaux. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour choisir la meilleure approche thérapeutique, notamment les facteurs liés au patient (c'est-à-dire le nombre et la localisation des métastases cérébrales, les symptômes neurologiques et l'état fonctionnel du patient), la biologie de la tumeur (statut des biomarqueurs et probabilité de réponse objective complète intracrânienne) et les antécédents thérapeutiques. Dans certains cas, le traitement multimodal peut être une option. Cependant, dans les cas où la radiothérapie a déjà été maximisée, la thérapie systémique peut être une option plus intéressante, mais elle a été peu étudiée dans ce contexte (**Figure 2**). L'utilisation des thérapies systémiques en première intention est attrayante car il s'agit d'une stratégie qui peut potentiellement éviter les toxicités associées aux rayonnements, telles que l'ostéoradionécrose. Cela peut être particulièrement préoccupant avec l'avènement des CAM, qui sont associés à un risque accru d'ostéoradionécrose symptomatique avec un risque à 2 ans de 42 % pour les patientes atteintes de CSM HER2+ recevant du trastuzumab déruxtécane ou du sacituzumab govitécan en même temps qu'une radiochirurgie stéréotaxique. En revanche, le risque de nécrose est beaucoup plus faible (seulement 9 %) lorsque les CAM et la radiothérapie sont utilisés de manière séquentielle²⁹. Une autre étude rétrospective incluant 67 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ avec MC a également rapporté un risque significativement plus élevé d'ostéoradionécrose associée à l'exposition au T-DM1 après une radiochirurgie stéréotaxique ($p = 0,02$), avec une probabilité globale de nécrose post-radiochirurgie stéréotaxique de 21,6 %³⁰. Ainsi, il convient de prendre des précautions pour atténuer le risque d'ostéoradionécrose avec

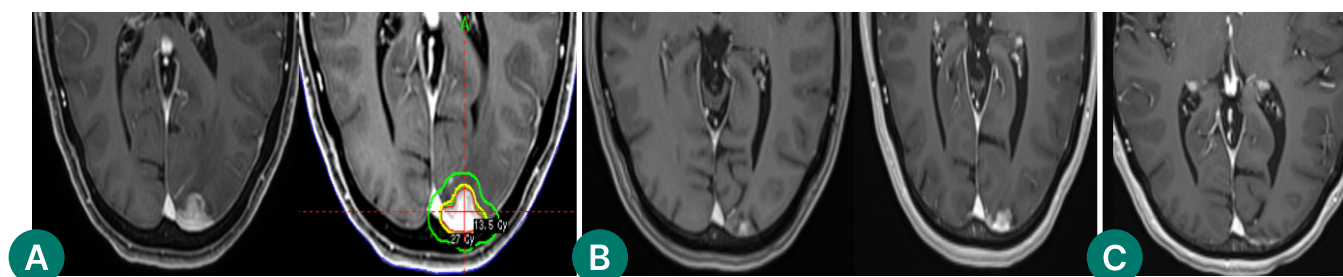


Figure 2. (A) Patientte atteinte d'un cancer du sein HER2+ (IHC 3+) avec métastase cérébrale traitée par RCS (27 Gy en 3 fractions) avec une bonne réponse. (B) Deux ans plus tard, alors qu'elle continue le trastuzumab/pertuzumab, elle présente des signes de croissance avec une imagerie de perfusion suggérant une récurrence. (C) Après 3 cycles de trastuzumab déruxécane, une réponse spectaculaire est observée; avec l'aimable autorisation de Jie Wei Zhu, M.D., Ines B. Menjak, M.D., Arjun Sahgal, B.Sc., M.D., FRCPC, et Katarzyna J. Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC.

Abbréviations : IHC : immunohistochimie, RCS : radiochirurgie stéréotaxique

l'utilisation de plus en plus répandue des CAM pour d'autres sites pathologiques.

Les efforts futurs devraient viser à encourager le recrutement de patients atteints de MC dans des essais cliniques, en particulier lorsqu'on s'attend à ce que les agents expérimentaux soient efficaces sur le SNC. Corbett *et al.* ont estimé que 56 % des essais cliniques de phase III évaluant l'efficacité des thérapies systémiques dans le cancer du poumon métastatique, le cancer du sein et le mélanome ont recruté des patients atteints de MC, il y a donc encore place à des progrès³¹. En outre, l'inclusion de patients atteints de MC dans les essais cliniques pourrait accélérer la recherche sur les biomarqueurs afin de mieux comprendre la biologie des MC, les marqueurs prédictifs de la réponse et les mécanismes de résistance aux thérapies évaluées, ainsi que les nouvelles cibles thérapeutiques³².

À l'avenir, les essais devraient également déterminer si les thérapies efficaces dans le cadre métastatique peuvent être utiles dans la prévention des MC. L'essai HER2CLIMB-05 (NCT05132582), qui évalue l'efficacité du tucatinib en traitement d'entretien en première intention, étudiera également si cette petite molécule ITK peut réduire l'incidence des MC chez les patientes atteintes d'un CSM HER2+ nouvellement diagnostiqué. Dans le contexte de la maladie de stade précoce, l'essai CompassHER2-RD (NCT04457596) évalue l'ajout du tucatinib au T-DM1 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résiduel après un traitement

néoadjuvant dirigé contre HER2. Les thérapies qui peuvent prévenir le développement des MC sont d'un grand intérêt et représentent un besoin important non satisfait. Un nomogramme permettant de prédire le développement de MC chez les patients atteints de diverses tumeurs solides serait utile et pourrait aider à définir les critères d'inclusion pour les futurs essais de prévention.

L'évaluation des thérapies systémiques actives sur le SNC chez les patients atteints de métastases leptoméningées (MLM) – qui sont associées à une survie particulièrement courte – est un autre domaine où les besoins ne sont pas satisfaits. Une revue systématique récente a démontré qu'aucun des 244 essais de phase III n'a rapporté de résultats spécifiques aux MLM et que seulement 5,3 % des études ont inclus des résultats spécifiques au SNC³³. Brastianos *et al.* ont identifié qu'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire en monothérapie est une option de traitement efficace chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, du poumon et de l'ovaire, avec des MLM. L'évaluation de thérapies combinées futures, idéalement dans le cadre d'essais randomisés, serait d'un grand intérêt³⁴. Les traitements pour les patients atteints de MLM provenant d'un cancer du sein métastatique, d'un mélanome et d'un CPNPC ont récemment été examinés³⁵⁻³⁷. L'essai de phase II BLOSSOM, qui a examiné l'efficacité de l'osimertinib chez 73 patients atteints d'un CPNPC avec mutation EGFR+ qui ont développé des des MLM après un traitement par

ITK a rapporté un TRO de 52 % pour les MLM. Des études plus importantes sont nécessaires pour valider ces résultats³⁸. Plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont également à l'étude. Par exemple, un traitement intrathécal par nivolumab et ipilimumab (NCT055988530), ainsi que le rhénium-186 liposomal, une nouvelle thérapie par radioligands encapsulés dans des nanoliposomes (NCT05034497).

Il est nécessaire d'accorder une attention croissante aux tumeurs solides qui sont moins susceptibles de former des métastases au cerveau. Par exemple, les patients atteints de tumeurs malignes gastro-intestinales et gynécologiques vivent plus longtemps et peuvent voir leur cancer se propager au cerveau, ce qui crée un besoin croissant d'essais des MC agnostiques vis-à-vis de la tumeur, en particulier lorsque des thérapies systémiques ayant une forte probabilité d'efficacité sur le SNC sont disponibles pour différents sous-types de tumeurs primaires.

Conclusion

En conclusion, les tumeurs cérébrales représentent un défi important dans le traitement des patients atteints de tumeurs solides. Les progrès récents dans les thérapies systémiques pour les TC, y compris les ITK, les CAM et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, ont amélioré les résultats pour les patients. Les efforts futurs devraient être orientés vers la compréhension des activateurs moléculaires des TC et des thérapies visant à prévenir leur développement.

Autrice correspondante

Katarzyna Joanna Jerzak, M.D., M.Sc., FRCPC

Courriel : katarzyna.jerzak@sunnybrook.ca

Divulgations des liens financiers

J.W.Z. : Aucune déclarée.

I.B.M. : Aucune déclarée.

A.S. : Aucune déclarée.

K.J.J. : Conférencière/Comité avisé/Honoraires

de consultante : Amgen, AstraZeneca, Apo Biologix, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Esai, Genomic Health, Gilead Sciences, Knight Therapeutics, Merck, Myriad Genetics Inc, Pfizer, Roche, Seagen, Novartis, Organon, Viartis;

Soutien à la recherche : AstraZeneca, Eli Lilly, Seagen

Références

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14): 2865–2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
2. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(05):492–516. doi: 10.1200/JCO.21.02314.
3. Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Higuchi Y, Kasuya H. Stereotactic radiosurgery results for patients with 5-10 versus 11-20 brain metastases: a retrospective cohort study combining 2 databases totaling 2319 patients. *World Neurosurg* 2021;146: e479–e491. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.124.
4. Balasubramanian SK, Sharma M, Venur VA, et al. Impact of EGFR mutation and ALK rearrangement on the outcomes of non-small cell lung cancer patients with brain metastasis. *Neuro-oncol* 2020;22(02):267–277. doi: 10.1093/neuonc/noz155.
5. Sahgal A, Ruschin M, Ma L, Verbakel W, Larson D, Brown PD. Stereotactic radiosurgery alone for multiple brain metastases? A review of clinical and technical issues. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl_2):ii2–ii15. doi:10.1093/neuonc/nox001.
6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66. doi:10.1038/s41572-019-0111-2.
7. Gwak HS. Molecular biology of brain metastases. *Brain Tumor Res Treat*. 2023 Jan;11(1):8-15. doi: 10.14791/btrt.2022.0045.
8. Arvanitis, C. D., Ferraro, G. B. & Jain, R. K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 20, 26–41 (2020). doi: 10.1038/s41568-019-0205-x.
9. Mair MJ, Bartsch R, Le Rhun E, et al. Understanding the activity of antibody-drug conjugates in primary and secondary brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(6):372–389. doi:10.1038/s41571-023-00756-z.
10. Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016;34(24):2858–2865. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5888.
11. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(09):829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
12. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917–929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.

13. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al; CROWN Trial Investigators. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018–2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187.
14. Erickson AW, Brastianos PK, Das S. Assessment of effectiveness and safety of osimertinib for patients with intracranial metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e201617. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1617.
15. Pike LRG, Miao E, Boe LA, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors with and Without Up-Front Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases From EGFR and ALK Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer (TURBO-NSCLC). *J Clin Oncol*. Published online July 24, 2024. doi:10.1200/JCO.23.02668.
16. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(7):585–597. doi:10.1056/NEJMoa2402614.
17. Saura C, Garcia-Saenz JA, Xu B, et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3626–33. doi: 10.1200/JCO.2014.56.3809.
18. Lin NU, Murthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: updated exploratory analysis of the HER2CLIMB. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.5610.
19. Cagney DN, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1511–21. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>.
20. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350–1358. doi:10.1016/jannonc.2020.06.020.
21. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(9):1840–1847. doi:10.1038/s41591-022-01935-8.
22. Hurvitz SA, Modi S, Li W, et al. 3770 A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB) -01, -02, and -03. *Ann Oncology*. 2023;34(2):335–336. doi: 10.1016/jannonc.2023.09.554
23. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. Published online September 13, 2024. doi:10.1038/s41591-024-03261-7.
24. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS, et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1692–1704. doi:10.1016/S1470-2045(21)00545-3.
25. Long GV, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):672–81. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
26. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):48–56. doi: 10.1177/1758834015616934.
27. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863–873. doi:10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
28. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ; RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24–34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
29. Lebow ES, Pike LRG, Seidman AD, Moss N, Beal K, Yu Y. Symptomatic necrosis with antibody-drug conjugates and concurrent stereotactic radiotherapy for brain metastases. *JAMA Oncol*. 2023;9(12):1729–1733. doi:10.1001/jamaoncol.2023.4492.
30. Id Said B, Chen H, Jerzak KJ, et al. Trastuzumab emtansine increases the risk of stereotactic radiosurgery-induced radionecrosis in HER2 + breast cancer. *J Neurooncol*. 2022;159(1):177–183. doi:10.1007/s11060-022-04055-y.

31. Corbett K, Sharma A, Pond GR, et al. Central nervous system-specific outcomes of phase 3 randomized clinical trials in patients with advanced breast cancer, lung cancer, and melanoma. *JAMA Oncol.* 2021;7(7):1062-1064. doi:10.1001/jamaoncol.2021.1359.
32. Lazaratos AM, Petrecca K, Guiot MC, Jerzak KJ, Dankner M. CNS activity of trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2024;25(7):e282. doi:10.1016/S1470-2045(24)00261-4.
33. Sharma, A. E., Corbett, K., Soliman, H., Sahgal, A., Das, S., Lim-Fat, M. J., & Jerzak, K. J. (2023). Assessment of phase 3 randomized clinical trials including patients with leptomeningeal disease: A systematic review. *JAMA oncol*, 9(4), 566–567. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7364
34. Brastianos PK, Lee EQ, Cohen JV, et al. Single-arm, open-label phase 2 trial of pembrolizumab in patients with leptomeningeal carcinomatosis [published correction appears in *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1309. doi: 10.1038/s41591-020-0978-1]. *Nat Med.* 2020;26(8):1280-1284. doi:10.1038/s41591-020-0918-0.
35. Bartsch R, Jerzak KJ, Larrouquere L, Müller V, Le Rhun E. Pharmacotherapy for leptomeningeal disease in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2024;122:102653. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102653.
36. Khaled ML, Tarhini AA, Forsyth PA, Smalley I, Piña Y. Leptomeningeal disease (LMD) in patients with melanoma metastases. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1884. doi:10.3390/cancers15061884.
37. Wang Y, Yang X, Li NJ, Xue JX. Leptomeningeal metastases in non-small cell lung cancer: Diagnosis and treatment. *Lung Cancer.* 2022;174:1-13. doi:10.1016/j.lungcan.2022.09.013.
38. Park S, Baldry R, Jung HA, et al. Phase II Efficacy and Safety of 80 mg Osimertinib in Patients With Leptomeningeal Metastases Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (BLOSSOM). *J Clin Oncol.* 2024;42(23):2747-2756. doi:10.1200/JCO.24.00708.

À propos des autrices



Nathalie Baudoux, M.D.

La D^{re} Baudoux est actuellement boursière et instructrice clinique en oncologie digestive au Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM). Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Tours (en France) et a ensuite effectué une résidence en médecine interne et en oncologie médicale en Suisse.

Affiliation de l'autrice : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc



Francine Aubin, M.D., FRCPC

La D^{re} Francine Aubin a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Montréal en 2002. Elle a effectué ses résidences en médecine interne, en hématologie et en oncologie médicale dans le même établissement. Elle est certifiée dans ces trois spécialités par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Elle s'est spécialisée en oncologie gastro-intestinale lors de son stage postdoctoral à la *BC Cancer Agency* à Vancouver en 2009 et 2010. La D^{re} Aubin travaille comme hématologue et oncologue depuis 2010 au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Sa pratique est principalement dédiée au traitement des tumeurs malignes gastro-intestinales. Elle est activement impliquée dans la recherche clinique et contribue à plusieurs études de phases I, II et III. En tant que professeure agrégée de clinique à l'Université de Montréal, elle a un engagement marqué dans l'éducation. Elle est directrice associée du comité du programme d'oncologie médicale de l'Université de Montréal. Elle est également responsable du programme de stages de perfectionnement (fellowship) en oncologie médicale au CHUM.

Affiliation de l'autrice : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc

Le rôle des biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts

Nathalie Baudoux, M.D.
Francine Aubin, M.D., FRCPC

Les cancers digestifs hauts incluent les cancers de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne et de l'estomac. Ils représentent ensemble la deuxième cause de mortalité liée au cancer dans le monde chez l'homme et la femme, avec environ 1 100 000 de décès en 2022. La maladie est généralement diagnostiquée à un stade avancé et incurable, et le traitement par chimiothérapie conventionnelle est associé à un mauvais pronostic. Des progrès ont été réalisés dans le développement de nouvelles thérapies, notamment l'immunothérapie et les thérapies ciblées. L'identification de biomarqueurs a élargi les options de traitement et guide le choix du traitement. Cet article passera en revue la biologie moléculaire des cancers gastro-intestinaux, qui fait l'objet de recherches de plus en plus nombreuses, et les agents ciblant les biomarqueurs, qui représentent un paysage en constante évolution dans les cancers digestifs hauts.

Introduction

Les cancers digestifs hauts désignent généralement les tumeurs malignes de l'œsophage, de la jonction gastro-œsophagienne (JGO) et de l'estomac. D'un point de vue histologique, les cancers de la JGO et de l'estomac sont généralement des adénocarcinomes, tandis que les carcinomes épidermoïdes sont le plus souvent localisés dans les parties supérieure et moyenne de l'œsophage. En 2023 au Canada, les cancers gastrique et de l'œsophage représentaient ensemble le 12^e cancer le plus fréquent en termes d'incidence avec 6 800 nouveaux cas, et le 6^e en termes de mortalité avec 4 400 décès¹. Entre 2010 et 2019, une cohorte d'étude du programme *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* du *National Cancer Institute (NCI)* a montré une augmentation de l'incidence des cancers de l'œsophage chez les jeunes². Le plus souvent, les cancers digestifs hauts sont détectés à un stade avancé pour lequel un traitement à visée curative n'est pas possible. Au fil des ans, des progrès ont été réalisés dans les schémas de chimiothérapie pour ces types de cancers. Néanmoins, le pronostic reste sombre et une minorité de patients survivront plus de cinq ans. Plus récemment, de nouvelles thérapies prometteuses ont été développées, notamment l'immunothérapie et les thérapies ciblées. L'ajout de ces thérapies à la chimiothérapie a amélioré les résultats pour certains patients atteints de cancers

gastro-intestinaux (GI) hauts. L'identification de biomarqueurs a élargi les options de traitement et est importante pour guider le choix du traitement. Une classification moléculaire a également émergé de l'analyse moléculaire et génomique du cancer gastrique, comme l'a rapporté *The Cancer Genome Atlas (TCGA)*. Les adénocarcinomes gastriques peuvent être classés en quatre sous-types : les tumeurs positives au virus d'Epstein-Barr (VEB), les tumeurs avec instabilité microsatellitaire, les tumeurs à génome stable et les tumeurs présentant une instabilité chromosomique. L'identification de ces sous-types moléculaires et d'autres biomarqueurs a permis de mieux comprendre la maladie et de développer de nouvelles thérapies ciblées³. Dans cet article, nous discuterons du rôle des principaux biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts.

Évaluation des biomarqueurs

Le groupe de travail d'experts multidisciplinaire pancanadien recommande l'analyse (test réflexe) du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), de réparation des mésappariements (MMR) et/ou de l'instabilité microsatellitaire (MSI), de l'isoforme 2 de la claudine 18 (CLDN 18.2) et du ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1) chez tous les patients au moment du diagnostic d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO⁴.

L'immunohistochimie (IHC) est une méthode efficace et peu coûteuse qui utilise des anticorps pour détecter et localiser des antigènes ou des protéines spécifiques dans les cellules ou sur la membrane cellulaire. L'IHC est utile pour l'évaluation de biomarqueurs prédictifs et/ou pronostiques, tels que la surexpression d'un récepteur transmembranaire impliqué dans l'activation de voies de signalisation, comme le récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (de l'anglais HER2, *human epidermal growth factor 2*) et le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (de l'anglais FGFR, *fibroblast growth factor receptor*). L'IHC est également utilisée pour déterminer le niveau d'expression de l'isoforme 2 de la claudine 18 (CLDN 18.2), une protéine des jonctions serrées appartenant à la famille des claudines. Le ligand 1 de la mort cellulaire programmée (PD-L1) est une protéine de surface cellulaire qui joue un rôle essentiel dans la fonction des points de contrôle immunitaires; il peut également être évalué par IHC, tout comme la perte d'expression de la protéine du système de réparation des mésappariements (de l'anglais MMR, *mismatch repair*), également appelé MMR défectueux (de l'anglais dMMR, *mismatch repair deficiency*).

L'IHC est également la principale méthode utilisée pour l'évaluation des biomarqueurs dans l'adénocarcinome gastrique ou de la JGO, de préférence sur des échantillons de tumeurs primaires comme cela est fait dans les essais cliniques. Dans certains cas, des analyses moléculaires doivent être effectuées pour clarifier les résultats de l'IHC. Par exemple, lorsque la surexpression de protéines est équivoque, comme une IHC2+ pour le HER2, l'amplification du gène *HER2/neu* doit être évaluée par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). En ce qui concerne la détermination du statut MMR, certains cas d'hétérogénéité de la coloration nucléaire au sein de la tumeur peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie par réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter l'instabilité microsatellitaire (MSI, *microsatellite instability*)⁵. Le séquençage de nouvelle génération (SNG) dans le cancer gastrique et œsophagien n'est pas recommandé dans la pratique clinique standard, car aucune mutation « actionnable » n'a encore été identifiée.

L'expression des biomarqueurs dans les cancers gastrique et de l'œsophage est hétérogène. Des variations peuvent être observées au sein de la tumeur primaire ou entre

les sites primaires et métastatiques, ainsi qu'une hétérogénéité au fil du temps, due à la progression naturelle de la tumeur ou à son évolution sous traitement⁶.

La mise en application des analyses de biomarqueurs prédictifs chez tous ces patients (test réflexe) reste un défi, car elle nécessite des ressources suffisantes en personnel de laboratoire et en pathologistes ; une collaboration multidisciplinaire impliquant des pathologistes est essentielle.

Biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts (Tableau 1)

HER2

Le HER2 - codé par le gène *ERBB2* (également appelé *HER2/neu*) - a été le premier biomarqueur introduit dans la pratique clinique courante pour les adénocarcinomes gastrique et de la JGO. Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) qui est doté d'une activité tyrosine kinase intracellulaire, associée à la croissance et au développement. Deux mécanismes importants peuvent conduire à l'oncogenèse : la mutation ou l'amplification d'*ERBB2*, cette dernière étant généralement corrélée à la surexpression de HER2. Dans les adénocarcinomes gastrique et de la JGO, seule l'amplification ou la surexpression de HER2 est un biomarqueur prédictif des thérapies ciblant HER2, et est présente dans 10 à 20 % des cancers gastriques et dans 30 % des cancers de la JGO, avec une hétérogénéité intratumorale⁷. L'essai randomisé de phase 3 TOGA a établi l'association du trastuzumab (un anticorps monoclonal humanisé anti-HER2) et de la chimiothérapie comme nouveau traitement standard en 1^{re} intention d'un cancer gastrique ou de la JGO HER2 positif de stade avancé. En effet, l'étude a montré un gain statistiquement significatif de survie globale (SG) par rapport à la chimiothérapie seule (13,8 contre 11,1 mois)⁸. Plus récemment, l'essai randomisé de phase III KEYNOTE-811 a démontré une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) (10 mois contre 8,1 mois) et de la SG (20 mois contre 16,8 mois), avec l'ajout du pembrolizumab (un inhibiteur dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée 1 [PD-1]), au trastuzumab plus chimiothérapie, dans le traitement de 1^{re} intention d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER2 positif avancé,

avec un score combiné positif (SCP, de l'anglais *combine positive score*, CPS) d'expression du PD-L1 de 1⁹. Dans l'essai randomisé de phase 2 DESTINY-Gastric0 chez des patients recevant un traitement ultérieur par trastuzumab déruxécane (incluant des patients déjà traités par trastuzumab) a montré une amélioration significative du taux de réponse objective (TRO) (51 % contre 14 %) et de la SG (12,5 contre 8,4 mois) par rapport à une chimiothérapie au choix du médecin¹⁰. La perte d'expression de HER2 après l'échec d'une chimiothérapie à base de trastuzumab étant désormais bien décrite, il est recommandé d'envisager une biopsie lors de la progression pour évaluer les changements dans l'expression de HER2.

Contrairement au cancer du sein, le double blocage de HER2 par le trastuzumab et le pertuzumab (un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la dimérisation de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille HER2) n'est pas efficace dans le cancer gastrique ou de la JGO HER2 positif, ni à un stade avancé, comme l'a montré l'essai négatif JACOB¹¹, ni en contexte périopératoire lorsque ces 2 molécules sont associées à la chimiothérapie FLOT (fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine et docétaxel), selon les résultats de l'essai INNOVATION¹².

PD-L1

On rapporte une expression élevée du PD-L1 dans 40 à 65 % des cancers de la JGO⁹. Deux méthodes de notation des données d'IHC sont utilisées pour évaluer l'expression de PD-L1 dans différents types de cancer. Le SCP évalue le nombre de cellules PD-L1 marquées (cellules tumorales, lymphocytes, macrophages) sur le nombre total de cellules tumorales viables. De son côté, le score de proportion tumorale (SPT) évalue le pourcentage de cellules tumorales PD-L1 positives viables. Le PD-L1 est bien connu pour son hétérogénéité dans la tumeur et le microenvironnement tumoral, et son expression peut varier entre le site primaire et les métastases, ainsi qu'avant et après le traitement¹³. Le SCP est utilisé dans l'adénocarcinome gastrique et de la JGO, et un score positif prédit la réponse à l'immunothérapie^{14,15}. Dans l'essai de phase 3 CheckMate 649, les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO non résécable ou métastatique ont été randomisés pour recevoir le nivolumab associé à une chimiothérapie (soit FOLFOX [acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine],

soit CAPOX [capécitabine et oxaliplatine]) ou une chimiothérapie seule. Une amélioration de la SG a été démontrée pour l'ensemble de la population, mais cet effet était dû au sous-groupe exprimant le PD-L1 avec un SCP ≥ 5 (14,4 contre 11,1 mois)¹⁶. L'analyse du sous-groupe de l'efficacité basée sur l'expression de PD-L1 dans cette étude a montré un bénéfice limité de SG pour le sous-groupe exprimant le PD-L1 avec un SCP < 5 . Dans l'essai KEYNOTE-859, qui incluait une population similaire, le pembrolizumab associé à la chimiothérapie a démontré un bénéfice significatif de SG par rapport à la chimiothérapie seule, en particulier dans la population avec un SCP ≥ 10 (15,7 contre 11,8 mois)¹⁷. L'association de l'immunothérapie et de la chimiothérapie est désormais un traitement standard pour les patients admissibles atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO exprimant le PD-L1 avec un SCP positif, pour lesquels un bénéfice est principalement démontré chez ceux ayant un SCP ≥ 5 ^{18,19}.

Les traitements pour le carcinome épidermoïde (CE) de l'œsophage de stade avancé ou métastatique sont également guidés par l'expression du PD-L1, qui est généralement plus élevée que dans les adénocarcinomes gastriques et de la JGO. L'essai de phase 3 CheckMate 648 a randomisé des patients atteints d'un carcinome épidermoïde non traité, non résécable ou métastatique pour recevoir soit l'ipilimumab plus le nivolumab, soit le nivolumab plus la chimiothérapie, soit la chimiothérapie seule. Les deux traitements d'association ont permis d'obtenir une meilleure SG par rapport à la chimiothérapie seule, dans toutes les populations randomisées. Cependant, les patients présentant une expression du PD-L1 avec un SPT ≥ 1 semblaient en bénéficier davantage²⁰. Dans le même contexte, l'essai de phase 3 KEYNOTE-590 a démontré un gain de SG et de SSP pour le pembrolizumab plus chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage, en particulier dans le sous-groupe avec un SCP ≥ 10 ²¹.

Il a été démontré que les tumeurs positives au VEB présentent généralement des niveaux élevés d'expression de PD-L1, ce qui peut expliquer en partie la bonne réponse à l'immunothérapie dans ce sous-type de tumeur²². Bien qu'intéressantes, des données plus solides sont nécessaires avant de recommander un dépistage de routine du VEB par hybridation in situ de l'ARN codé par le virus d'Epstein-Barr (EBER ISH) dans la pratique clinique.

	Prévalence	Analyses	Traitement	Bénéfice (paramètre d'évaluation principal en gras)	Essai / [référence]
HER-2	Gastrique : 10 à 20 % JGO : 30 %	IHC Si 2+ : FISH	Trastuzumab + chimiothérapie vs placebo + chimiothérapie PD-L1 SCP ³ 1 : Trastuzumab + chimiothérapie + pembrolizumab vs trastuzumab + chimiothérapie + placebo	SGm : 13,8 vs 11,1 mois, (p = 0,0046) SSPm : 10,0 vs 8,1 mois, (p = 0,0002) SGm : 20,0 vs 16,8 mois, (p = 0,004)	TOGA ⁸ KEYNOTE-811 ⁹
PD-L1	40 à 65 % CE > AC	IHC	<u>AC</u> Nivolumab + chimiothérapie* vs chimiothérapie* Pembrolizumab + chimiothérapie vs chimiothérapie*	<u>SCP ≥ 5 :</u> SGm : 14,4 vs 11,1 mois, [RRI : 0,7; IC à 95 % : 0,61 à 0,81] SSPm : 13 vs 8 mois, [RRI : 0,7; IC à 95 % : 0,6 à 0,81] <u>PD-L1 SCP ≥ 10 :</u> SGm : 15,7 vs 11,8 mois, [RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,53 à 0,79] SSPm : 8,1 vs 5,6 mois, [RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,51 à 0,76]	CheckMate-649 ¹⁶ KEYNOTE-859 ¹⁷
			<u>CE</u> Pembrolizumab + cisplatine-5FU vs cisplatine-5FU Nivolumab + FOLFOX vs FOLFOX Ipilimumab-nivolumab vs FOLFOX	<u>PD-L1 SCP ≥ 10 :</u> SGm : 13,9 vs 8,8 mois, (p < 0,0001) SSPm : 7,5 vs 5,5 mois, (p < 0,0001) <u>PD-L1 SPT ≥ 1 :</u> SGm : 15,4 vs 9,1 mois, (p < 0,001) SSPm : 6,9 vs 4,4 mois, (p = 0,002) SGm : 13,7 vs 9,1 mois, (p = 0,001) SSPm : 4,0 vs 4,4 mois, (p = 0,9)	KEYNOTE-590 ²¹ (CE : 73,5 %, AC 26,5 %; JGO + œsophage) CheckMate648** ²⁰

	Prévalence	Analyses	Traitement	Bénéfice (paramètre d'évaluation principal en gras)	Essai / [référence]
dMMR	10 %	IHC - si hétérogénéité dans la coloration nucléaire : PCR pour évaluation du statut MSI	Avancé/métastatique : Ipilimumab-nivolumab vs chimiothérapie* Nivolumab + chimiothérapie* vs chimiothérapie* Pembrolizumab vs chimiothérapie (cisplatine + 5FU ou capécitabine) Stade précoce : Ipilimumab + nivolumab / chirurgie / nivolumab	SGm : NA vs 10 mois TRO : 70 vs 57 % SGm : 38,7 vs 12,3 mois TRO : 55 vs 39 % PD-L1 SCP ≥ 1 SGm : NA vs 8,5 mois PD-L1 SCP ≥ 10 SGm : NA vs 13,6 mois 59 % : RPC 3 patients : RCc, sans chirurgie	CheckMate-649 ¹⁶ (sous-groupe : 44 patients) KEYNOTE-062 ²⁶ NEONIPINIGA ²⁵ (Phase 2, 32 patients)
CLDN 18.2	30 à 40 %	IHC	Zolbétuximab + FOLFOX vs placebo + FOLFOX Zolbétuximab + CAPOX vs placebo + CAPOX	SSPm : 11 vs 8,9 mois, ($p = 0,0024$) SGm : 18,2 vs 15,6 mois, ($p = 0,0075$) SSPm : 8,2 vs 6,8 mois, ($p = 0,0007$) SGm : 14,4 vs 12,2 mois, ($p = 0,118$)	Spotlight ²⁹ GLOW ³⁰
FGFR2b NON APPROUVÉ AU CANADA	5 à 10 %	IHC	Bémarituzumab + FOLFOX vs placebo + FOLFOX	SSPm : 9,5 vs 7,4 mois, ($p = 0,073$) SGm : 19,2 vs 13,5 mois [RRI : 0,77; IC à 95 % : 0,52 à 1,14]	FIGHT ³¹

Tableau 1. Prévalence, analyses et traitements basés sur les biomarqueurs dans les cancers digestifs hauts (tumeurs dMMR : stades avancés et précoces); avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D. et Francine Aubin, M.D., FRCPC.

* FOLFOX ou CAPOX

** Essai clinique à devis ouvert

Abréviations : 5FU : 5-fluorouracile, **AC** : adénocarcinome, **CAPOX** : capécitabine et oxaliplatine, **CE** : carcinome épidermoïde, **CLDN 18.2** : claudine 18.2,

dMMR : mismatch repair deficiency (déficit du système de réparation des mésappariements), **FGFR2b** : fibroblast growth factor receptor 2b, **FISH** : fluorescence in situ hybridization (hybridation in situ en fluorescence), **FOLFOX** : acide folinique, fluorouracile, oxaliplatine, **GI** : gastro-intestinal, **HER2** : human epidermal growth factor receptor-2 (récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain), **IC** : intervalle de confiance, **IHC** : immunohistochimie,

JGO : jonction gastro-œsophagienne, **MMR** : mismatch repair (système de réparation des mésappariements), **MSI** : instabilité microsatellitaire, **NA** : non atteinte,

PCR : réaction en chaîne par polymérase, **PD-L1** : ligand 1 de mort cellulaire programmée, **RCc** : réponse complète clinique, **RCP** : réponse pathologique complète,

RRI : rapport des risques instantanés, **SCP** : score combiné positif, **SGm** : survie globale médiane; **SPT** : score de proportion tumorale, **SSPm** : survie sans progression médiane, **TRO** : taux de réponse objective

dMMR/MSI élevée

Le rôle du système de réparation des mésappariements (MMR) de l'ADN est principalement de reconnaître et de corriger les mésappariements de l'ADN générés lors de la réplication de l'ADN. Le dMMR (*mismatch repair deficiency*) modifie la longueur des séquences répétitives de l'ADN, ce qui entraîne une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H). La perte de protéines du système MMR, telles que MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, est associée à une mutation germinale de l'un des nombreux gènes du MMR trouvés dans le syndrome de Lynch ou, le plus souvent, à une hyperméthylation du promoteur *MLH1* dans les tumeurs sporadiques. Environ 10 % des adénocarcinomes gastrique et de la jonction gastro-œsophagienne sont de phénotype dMMR/MSI-H, et l'incidence augmente chez les patients de plus de 85 ans²³. Le statut MMR a un impact pronostique et thérapeutique sur les cancers digestifs hauts, tant aux stades localisés qu'aux stades avancés. En effet, une méta-analyse a montré que les patients diagnostiqués avec un cancer de la JGO opérable et présentant un statut MSI-H ne bénéficient pas d'une chimiothérapie périopératoire, avec des résultats défavorables en termes de SG et de SSP²⁴. Il est cependant important de souligner que le schéma de chimiothérapie utilisé dans ces essais n'incluait pas le FLOT, qui est maintenant le traitement standard pour cette indication. L'essai de phase II NEONIPINIGA a évalué le taux de réponse pathologique complète (RPC) après la chirurgie et 12 semaines de traitement néoadjuvant par ipilimumab à 1 mg/kg (2 doses) et nivolumab à 240 mg (6 doses) chez des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO localement avancé résécable avec dMMR/MSI-H²⁵. Après la chirurgie, les patients ont reçu neuf doses de nivolumab en traitement adjuvant, à la décision du chercheur. Parmi les 32 patients inclus, 29 ont été opérés et 17 ont présenté une RPC. Trois patients n'ont pas été opérés en raison de réponses radiologiques et endoscopiques complètes. Un suivi supplémentaire et des données provenant d'autres études sont nécessaires pour confirmer le rôle de l'immunothérapie périopératoire adjuvante. L'étude INFINITY (NCT04817826) étudie l'association durvalumab et trémélimumab en tant que traitement néoadjuvant d'un cancer gastrique résécable ou de la JGO avec MSI-H. Aux stades avancés, les données sur l'efficacité de l'immunothérapie pour les cancers

dMMR/MSI-H sont disponibles à partir des grands essais de phase 3 précédemment évoqués. En première intention, l'essai CheckMate 649 a inclus 22 patients atteints de tumeurs dMMR/MSI-H. Pour eux, l'association ipilimumab et nivolumab a amélioré la SG par rapport à la chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,28; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,08 à 0,92)¹⁶. Enfin, une analyse exploratoire d'une étude de phase 2 (KEYNOTE-059) et de deux études de phase 3 (KEYNOTE-061, KEYNOTE-062) a indiqué de meilleurs résultats en termes de TRO, de SSP et de SG pour les patients traités par pembrolizumab seul ou par pembrolizumab associé à une chimiothérapie, par rapport à la chimiothérapie seule, quelle que soit la ligne de traitement dans laquelle il a été reçu²⁶.

CLDN 18.2

Les claudines (CLDN) sont une famille de protéines transmembranaires des jonctions serrées qui jouent un rôle important dans la régulation de la perméabilité tissulaire, du transport paracellulaire et de la transduction du signal. La CLDN 18.2 est une isoforme de la famille CLDN et elle est principalement exprimée dans les tissus gastriques normaux²⁷. Lors de la transformation maligne, l'altération de la polarité cellulaire et en particulier la perturbation des jonctions serrées conduisent à l'exposition de l'épitope CLDN 18.2, le rendant accessible pour des traitements ciblés tels que les anticorps monoclonaux. De 30 à 40 % des cancers gastriques métastatiques sont positifs à la CLDN 18.2²⁸. Le zolbétuximab, un anticorps monoclonal chimérique qui cible la CLDN 18.2, possède une activité antitumorale induite par la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Il a été évalué dans deux essais de phase 3 en association avec une chimiothérapie standard. La première étude, SPOTLIGHT, a inclus des patients n'ayant jamais été traités auparavant atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO non résécable ou métastatique CLDN 18.2 positif (CLDN 18.2+). Les patients ont été randomisés entre mFOLFOX6 plus zolbétuximab et mFOLFOX6 plus placebo. L'ajout du zolbétuximab au mFOLFOX6 a été associé à une amélioration statistiquement significative de la SSP (11 mois contre 8,9 mois) et de la SG (18,2 mois contre 15,6 mois)²⁹. Dans le deuxième essai, GLOW, les patients ont été randomisés afin de recevoir CAPOX plus zolbétuximab ou CAPOX plus placebo³⁰. À nouveau,

l'ajout du zolbétuximab a permis d'obtenir un gain statistiquement significatif de SSP (8,2 mois contre 6,8 mois) et de SG (14,4 mois contre 12,2 mois). Une analyse combinée de ces deux essais a confirmé un gain statistiquement significatif de SG (16,4 vs 13,7 mois) et de SSP (9,2 vs 8,2 mois)³¹. Le zolbétuximab représente un nouveau traitement de première intention pour les patients dont la tumeur est CLDN 18.2+. Le meilleur traitement standard n'est toutefois pas bien établi pour les patients présentant une expression simultanée de PD-L1 et de CLDN 18.2. De nouvelles études seront nécessaires pour déterminer le meilleur traitement pour cette sous-population.

FGFR2b

Les FGFR (de l'anglais, *fibroblast growth factor receptor*) sont une famille de récepteurs transmembranaires à tyrosine kinase impliqués dans l'activation des voies de signalisation responsables de la prolifération, de la survie, de l'angiogenèse et de la migration (métastases) des cellules. L'altération la plus courante est l'amplification de FGFR2b, qui entraîne une surexpression de la protéine FGFR2. Elle se présente dans les tumeurs pMMR (*proficient* MMR), qui sont généralement dépourvues d'expression de PD-L1 ou d'amplification de HER2³². Ce sous-type représente environ 5 à 10 % des cancers gastriques et est associé à de mauvais résultats³³. La surexpression du FGFR2, qui peut se produire sans amplification génique en cas de modifications épigénétiques, se produit dans des proportions comprises entre 30 et 60 % de tous les cancers gastriques. L'essai randomisé de phase 2 FIGHT a exploré l'efficacité et l'innocuité du bémartuzumab, un anticorps monoclonal humanisé ciblant le FGFR2b³⁴. Les patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la JGO avancé non traité, avec surexpression de FGFR2b et/ou amplification du gène *FGFR2*, ont été répartis aléatoirement afin de recevoir la combinaison mFOLFOX6 plus bémartuzumab ou mFOLFOX6 plus placebo. La thérapie combinée a montré une SSP médiane (9,5 mois contre 7,4 mois) et une SG (19,2 mois contre 13,5 mois) numériquement plus longues mais non statistiquement significatives par rapport à la chimiothérapie seule. L'efficacité était plus prononcée chez les patients présentant une surexpression de FGFR2b dans ≥ 10 % des cellules tumorales. L'étude de phase 3 FORTITUDE-102 est

en cours afin de déterminer si le bémartuzumab pourrait être une nouvelle option de traitement en association avec la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Conclusion

Les cancers digestifs hauts représentent une maladie hétérogène qui est principalement diagnostiquée à un stade avancé et qui est associée à un mauvais pronostic avec les traitements conventionnels. L'identification de biomarqueurs a mené au développement de nouvelles thérapies. Les biomarqueurs sont également utiles pour prédire quels patients bénéficieront de l'immunothérapie. Ces biomarqueurs prédictifs sont importants pour sélectionner la meilleure approche thérapeutique pour chaque patient, permettant des stratégies de traitement personnalisées. Les patients atteints d'un adénocarcinome œsophagogastrique avancé devraient faire tester leur tumeur pour le statut MMR et l'expression de HER2, du PD-L1 et de la CLDN 18.2 au moment du diagnostic initial. L'utilité d'autres biomarqueurs émergents, tels que la surexpression de FGFR2b ou les altérations du gène MET, est actuellement étudiée dans le cadre d'essais cliniques³⁵. Il est essentiel de poursuivre les progrès de la recherche sur les biomarqueurs pour façonner le paysage des thérapies personnalisées en oncologie.

Autrice correspondante

Francine Aubin, M.D., FRCPC

Courriel : francine.aubin.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

N.B. : Aucune déclarée.

F.A. : Honoraires de consultation: Taiho Pharmaceutical, Pfizer, Merck, Bristol-Myers Squibb (Canada), Incyte Biosciences (Canada), Amgen, Astellas, AstraZeneca Canada;

Honoraires de conférencier : Taiho Pharmaceutical, Merck, Amgen, Bristol-Myers Squibb (Canada), AstraZeneca Canada, Incyte; **Subventions/Soutien à la recherche :** Bristol-Myers Squibb/Medarex, GSK, Merck, Novartis

Références

1. <https://cancer.ca/statistiques>
2. Koh B, Tan DJH, Ng CH, Fu CE, Lim WH, Zeng RW, et al. Patterns in Cancer Incidence Among People Younger Than 50 Years in the US, 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2328171. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.28171.
3. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202-9. doi: 10.1038/nature13480.
4. Brezden-Masley C, Fiset PO, Cheung CC, Arnasson T, Bateman J, Borduas M, Evaristo G, Ionescu DN, Lim HJ, Sheffield BS, Soldera SV, Streukler CJ, Canadian Consensus Recommendations for Predictive Biomarker Testing in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma, *Current Oncology* 2024, 31(12), 7770-7786, <https://doi.org/10.3390/curroncol31120572>
5. Zito Marino F, Amato M, Ronchi A, Panarese I, Ferraraccio F, De Vita F, et al. Microsatellite Status Detection in Gastrointestinal Cancers: PCR/NGS Is Mandatory in Negative/Patchy MMR Immunohistochemistry. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2204. doi:10.3390/cancers14092204.
6. Lee HS. Spatial and Temporal Tumor Heterogeneity in Gastric Cancer: Discordance of Predictive Biomarkers. *J Gastric Cancer*. 2025;25(1):192-209. doi: 10.5230/jgc.2025.25.e3.
7. Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, Fiocca R, Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 14;22(26):5879-87. doi: 10.3748/wjg.v22.i26.5879.
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Erratum in: *Lancet*. 2010;376(9749):1302.
9. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.
10. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413.
11. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. *Gastric Cancer*. 2023;26(1):123-131. doi: 10.1007/s10120-022-01335-4.
12. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group, *J Clin Oncol*. 2023;41(16):suppl 4057. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16.
13. Zhou KI, Peterson B, Serritella A, Thomas J, Reizine N, Moya S, et al. Spatial and Temporal Heterogeneity of PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden in Gastroesophageal Adenocarcinoma at Baseline Diagnosis and after Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(24):6453-6463. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2085.
14. Lian J, Zhang G, Zhang Y, Liu H, Zhang J, Nan P, et al. PD-L1 and HER2 expression in gastric adenocarcinoma and their prognostic significance. *Dig Liver Dis*. 2022;54(10):1419-1427. doi: 10.1016/j.dld.2022.01.128.
15. Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2022;8(10):1456-1465. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.3707.
16. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(17):2012-2020. doi: 10.1200/JCO.23.01601.
17. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6.. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2024;25(12):e626. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00650-8.
18. Formica V, Morelli C, Fornaro L, Riondino S, Rofei M, Fontana E, et al. PD-L1 threshold predict efficacy of immune checkpoint inhibition in first-line treatment of advanced gastroesophageal adenocarcinoma. A systematic review and meta-analysis of seven phase III randomized trials. *ESMO open*. 2024;9(11):103937.

19. Rajdev L, Kennedy E.B, Shah M.A. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO Guideline Q and A. *J Clin Oncol*. 2023;19(4). doi: 10.1200/OP.22.00818
20. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386(5):449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380.
21. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. Erratum in: *Lancet*. 2021;20;398(10314):1874. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02487-9.
22. Salnikov MY, MacNeil KM, Mymryk JS. The viral etiology of EBV-associated gastric cancers contributes to their unique pathology, clinical outcomes, treatment responses and immune landscape. *Front Immunol*. 2024;15:1358511. doi: 10.3389/fimmu.2024.1358511.
23. Polom K, Marrelli D, Roviello G, Pascale V, Voglino C, Rho H, et al. Molecular key to understand the gastric cancer biology in elderly patients-The role of microsatellite instability. *J Surg Oncol*. 2017;115(3):344-350. doi: 10.1002/jso.24513.
24. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(35):3392-3400. doi: 10.1200/JCO.19.01124.
25. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):255-265. doi: 10.1200/JCO.22.00686.
26. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncology*. 2021;7(6):895. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>.
27. Chen J, Xu Z, Hu C, Zhang S, Zi M, Yuan L, et al. Targeting CLDN18.2 in cancers of the gastrointestinal tract: New drugs and new indications. *Front Oncol*. 2023;13:1132319. doi: 10.3389/fonc.2023.1132319.
28. Klempner SJ, Janjigian YY, Wainberg ZA. Claudin18.2: who? Examining biomarker overlap and outcomes in claudin18.2-positive gastroesophageal adenocarcinomas. *ESMO Open*. 2023;8(2):100778. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100778.
29. Shitara K, Van Cutsem E, Lordick F, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, et al. Final Overall Survival Results from Phase 3 SPOTLIGHT Study Evaluating Zolbetuximab + mFOLFOX6 as First-Line (1L) Treatment for Patients (Pts) with Claudin 18 Isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2-, Locally Advanced (LA) Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (mG/GEJ) Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2024;42,(16_suppl):4036-4036. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4036.
30. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023;29(8):2133-2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.
31. Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klempner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2024;391(12):1159-1162. doi: 10.1056/NEJMc2409512.
32. Su, X., Zhan, P., Gavine, P. et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer*. 2015;110:967-975. doi: 10.1038/bjc.2013.802
33. Lau DK, Collin JP, Mariadason JM. Clinical Developments and Challenges in Treating FGFR2-Driven Gastric Cancer. *Biomedicines*. 2024;12(5):1117. doi: 10.3390/biomedicines12051117.
34. Wainberg ZA, Kang YK, Lee KW, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: final analysis of the randomized phase 2 FIGHT trial. *Gastric Cancer*. 2024;27(3):558-570. doi: 10.1007/s10120-024-01466-w.
35. Zhang Y, Shen L, Peng Z. Advances in MET tyrosine kinase inhibitors in gastric cancer. *Cancer Biol Med*. 2024;21(6):484-98. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0044.

À propos des auteurs



Samitha Andrahennadi, M.D.

Le Dr Samitha Andrahennadi est résident en médecine interne à l'Université de la Saskatchewan. Tout au long de ses études de premier cycle et de médecine, le Dr Andrahennadi a cherché à acquérir de l'expérience en matière de recherche sur le cancer et l'oncologie. Il espère franchir la prochaine étape de sa formation en tant que boursier (fellow) en oncologie médicale.

Affiliation de l'auteur : Médecine interne, Collège de médecine, Université de la Saskatchewan



Mita Manna, M.D., FRCPC

La Dre Mita Manna est oncologue médicale au *Saskatoon Cancer Centre*, à Saskatoon, en Saskatchewan, et professeure adjointe au département d'oncologie de l'Université de la Saskatchewan. Elle est la responsable provinciale des tumeurs malignes du sein et présidente de la *REAL Alliance Breast Cancer Canada* (excellence en recherche et leadership actif). Ses intérêts de recherche portent notamment sur l'amélioration de la qualité et les preuves issues du monde réel. Elle est également activement impliquée dans l'enseignement médical.

Affiliations de l'autrice : Oncologue médicale, *Saskatoon Cancer Center*, *Saskatchewan Cancer Agency*
Professeure adjointe, Département d'oncologie, Université de la Saskatchewan

Avancés dans le traitement adjuvant du cancer du sein à haut risque : une approche clinique canadienne

Samitha Andrahennadi, M.D.
Mita Manna, M.D., FRCPC

Introduction

Le cancer du sein demeure la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Canada¹. Au stade précoce de la maladie, l'objectif des traitements adjuvants, après résection chirurgicale, est de réduire le risque de récurrence. L'avènement de l'hormonothérapie (HT) adjuvante a permis de réduire considérablement la récurrence et la mortalité liées au cancer du sein. Par contre, certaines patientes présentent une récurrence de la maladie même 20 ans après le diagnostic initial². Plusieurs avancées ont donc été réalisées afin d'optimiser les taux de guérison et améliorer les résultats à long terme. Les issues du cancer du sein, en tant que maladie hétérogène, sont influencées par des caractéristiques cliniques, histologiques et génomiques, qui guident le pronostic et la sélection du traitement adjuvant³⁻⁵. Cette revue se concentrera sur les traitements adjuvants récents et émergents, en particulier pour les patientes à haut risque, pour tous les sous-types de cancer du sein : cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+), cancer du sein à récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain positif (HER2+) et cancer du sein triple négatif (CSTN).

Cancer du sein RH+, HER2-

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein à RH+, HER2 négatif (HER2-) et de stade précoce sont d'abord traitées par chirurgie suivie d'une HT adjuvante. La durée de l'HT est généralement de cinq ans pour la plupart des patientes, mais certaines peuvent bénéficier d'un traitement prolongé pouvant aller jusqu'à 10 ans². Celles dont la maladie est à haut risque peuvent

avoir besoin d'une chimiothérapie supplémentaire, des inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK 4/6) et/ou des inhibiteurs de la poly (adénosine diphosphate-ribose) polymérase (PARP) pour réduire le risque de récurrence.

De nombreux tests de biomarqueurs ont été développés pour guider les décisions concernant la chimiothérapie adjuvante. Le test Oncotype Dx^{MC} est un test de 21 gènes permettant de calculer un indice de récurrence (*Recurrence Score*, RS), qui est pronostique et qui a été validé pour prédire le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. L'essai TAILORx a démontré que les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+, HER2-, T1 à T2, sans atteinte ganglionnaire axillaire, ne bénéficiaient pas de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante si l'indice de récurrence à 21 gènes était ≤ 25 ³. L'essai RxPONDER a étudié le test chez les patientes atteintes de 1 à 3 ganglions. Dans cet essai, les patientes ménopausées ayant un indice ≤ 25 n'ont pas bénéficié de la chimiothérapie adjuvante, alors que les patientes non ménopausées en ont bénéficié, quel que soit leur indice de récurrence⁴. Récemment, un nouvel outil pronostique, le RSClin, a été développé à partir des données de l'essai TAILORx afin de fournir des prédictions pronostiques individuelles concernant le risque de récurrence à distance et le bénéfice potentiel de la chimiothérapie adjuvante⁶. Ces outils sont couramment utilisés dans la pratique clinique canadienne pour aider à prendre des décisions thérapeutiques spécifiques aux patientes.

Les inhibiteurs de CDK 4/6 (p. ex. le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib) ont été initialement approuvés en association avec l'HT pour le cancer du sein métastatique RH+ et HER2-. Des essais récents ont évalué leur efficacité en tant que

traitement adjuvant dans la maladie de stade précoce. L'essai NATALEE a étudié le ribociclib en association avec l'HT pendant trois ans chez des patientes atteintes d'un cancer de stade III ou de stade II à haut risque. L'essai a révélé une réduction de 25,1 % du risque de récurrence après un suivi médian de 33,3 mois (rapport de risques instantanés [RRI] : 0,749, intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,628 à 0,892; $p = 0,0012$)^{7,8}. L'essai monarchE a quant à lui examiné l'abémaciclib associé à l'HT pour 2 ans chez les patientes sans atteinte ganglionnaire et a montré une réduction du risque de récurrence de 32,0 % à 54 mois (RRI : 0,680, IC à 95 % : 0,599 à 0,772; $p < 0,001$)⁹. Aucun des deux essais n'a démontré un bénéfice de survie globale (SG) lors du suivi rapporté (RRI ribociclib : 0,892, RRI abémaciclib : 0,903), bien que des données à plus long terme soient attendues^{8,9}. Ces essais mettent en évidence les bénéfices du ribociclib et de l'abémaciclib pour le traitement adjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque RH+, HER2-. À l'inverse, les essais PALLAS et Penelope-B n'ont montré aucun bénéfice du palbociclib, qui n'est par conséquent pas utilisé dans le cadre du traitement adjuvant^{10,11}. Le **tableau 1** détaille l'admissibilité et les résultats des essais sur les inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant^{7-9,12}.

L'essai OlympiA a étudié un an de traitement adjuvant avec l'inhibiteur des PARP olaparib chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce porteuses d'une mutation germinale d'un gène BRCA (*BReast CAncer*). Parmi les participantes, 18 % étaient atteintes d'un cancer du sein RH+ et HER2-¹³. L'admissibilité incluait une maladie résiduelle après la chimiothérapie néoadjuvante dont le score CPS-EG (*clinical and pathological stage, estrogen receptor status and tumor grade*) est ≥ 3 ou ≥ 4 ganglions axillaires ipsilatéraux après la chirurgie¹³. Après 6,1 ans de suivi, l'olaparib a amélioré la survie sans maladie invasive (SSMI) à 6 ans (79,6 % contre 70,3 %; RRI : 0,65; IC à 95 % : 0,53 à 0,78) et la SG (87,5 % contre 83,2 %; RRI : 0,72; IC à 95 % : 0,56 à 0,93)¹⁴. L'olaparib en adjuvant est une option bien tolérée pour les patientes à haut risque présentant des mutations germinales d'un gène BRCA. Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recommande le dépistage d'un cancer héréditaire pour les patientes présentant des facteurs de risque spécifiques tels qu'un cancer du sein à ≤ 50 ans ou une maladie triple négative à ≤ 60 ans¹⁵. Au Canada, les critères

de dépistage des gènes *BRCA* varient selon les provinces.

Plusieurs études de phase III sont en cours pour comparer l'efficacité des dérégulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERD, *selective estrogen receptor degrader*) par voie orale à l'HT adjuvante standard, ou en tant que traitement prolongé après l'HT adjuvante standard. Celles-ci incluent le girédestrant (*lidERA Breast Cancer*, NCT04961996), l'imlunestrant (EMBER-4, NCT05514054), le camizestrant (CAMBRIA-2, NCT05952557) et l'élacestrant (ELEGANT, NCT06492616).

Cancer du sein HER2+

Le traitement standard des patientes atteintes d'une maladie HER2 positive (HER2+) associe une chimiothérapie systémique à un traitement ciblant le HER2. Les efforts se poursuivent pour optimiser les traitements afin d'obtenir une réponse pathologique complète (RPC) et de réduire la récurrence chez les patientes qui présentent une maladie résiduelle.

L'essai KATHERINE a démontré que le trastuzumab emtansine (T-DM1) améliore significativement la SSMI et la SG chez les patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant (SSMI à 7 ans : 80,8 % contre 67,1 %; RRI : 0,54; IC à 95 % : 0,44 à 0,66; $p < 0,0001$; SG à 7 ans : 89,1 % contre 84,4 %; RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,51 à 0,87; $p = 0,003$)¹⁶. L'essai APHINTY a inclus des patientes n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant préalable et a montré que l'ajout du pertuzumab au trastuzumab et à la chimiothérapie en adjuvant améliorait la SSMI à 8 ans chez les patientes avec atteinte ganglionnaire (86,1 % contre 81,2 %; RRI : 0,72 (IC à 95 % : 0,60 à 0,87))¹⁷. Ces résultats montrent un bénéfice potentiel de la bithérapie anti-HER2 chez les patientes avec atteinte ganglionnaire, bien que des données de SG à long terme soient nécessaires. On ne sait toujours pas si les patientes obtenant une RPC ont encore besoin d'une double thérapie anti-HER2 en adjuvant.

L'essai ExteNET a montré que l'ajout du neratinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, pendant un an après le trastuzumab améliorait la SSMI, en particulier chez les patientes RH+ (SSMI à 5 ans : 90,8 % contre 85,7 %; RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,41 à 0,82; $p = 0,002$)¹⁸. Chez les patientes RH+ présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant, un bénéfice de

Inhibiteur de CDK 4/6 (essai)	Abémaciclib (essai monarchE)	Ribociclib (essai NATALEE)
Traitement	2 ans d'abémaciclib + HT	3 ans de ribociclib + HT (anastrozole ou létrozole)
Histologie	RH+, HER2-	RH+, HER2-
Statut ménopausique	Non ménopausée ou ménopausée	Non ménopausée ou ménopausée
Admissibilité de la maladie	≥ 4 ganglions axillaires ipsilatéraux ou 1 à 3 ganglions axillaires ipsilatéraux et : • Tumeur ≥ 5 cm ou • Tumeur de grade 3 ou • Ki-67 ≥ 20 %	Maladie de stade III ou IIIB ou Stade IIA avec ≥ 1 ganglion axillaire ipsilatéral ou Stade IIA avec 0 ganglion axillaire ipsilatéral et : • Tumeur de grade 3 ou • Tumeur de grade 2 avec Ki67 ≥ 20 % ou caractéristiques génomiques à haut risque^a
Effets indésirables (de tout grade)	Diarrhée (83,5 %), neutropénie (45,8 %), anémie (24,4 %), hausse des transaminases hépatiques (15,5 %)	Neutropénie (62,5 %), hausse de l'ALT (19,5 %), hausse de l'AST (16,9 %), allongement de l'intervalle QT (5,3 %)
SSMI RRI (IC à 95 %)	0,680 (0,599 à 0,772) ^b	0,749 (0,628 à 0,892) ^c
SSRD RRI (IC à 95 %)	0,675 (0,588 à 0,774) ^b	-
SSMD RRI (IC à 95 %)	-	0,749 (0,623 à 0,900) ^c
SG RRI (IC à 95 %)	0,903 (0,749 à 1,088) ^b	0,892 (0,661 à 1,203) ^c

Tableau 1 . Admissibilité et efficacité du traitement adjuvant par abémaciclib ou ribociclib; avec l'aimable autorisation de Samitha Andrahennadi, M.D. et Mita Manna, M.D., FRCPC

^a Indice de récidence OncotypeDx (RS) ≥ 26; ou indice de haut risque par Prosigna PAM50, MammaPrint ou EndoPredict

^b À 54 mois de suivi médian

^c À 33 mois de suivi médian

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase, AST : aspartate aminotransférase, CDK : cyclin-dependent kinase (kinases dépendantes des cyclines), HT : hormonothérapie, IC : intervalle de confiance, RRI : rapport des risques instantanés, SG : survie globale, SSMD : survie sans maladie à distance, SSMI : survie sans maladie invasive, SSRD : survie sans récidence à distance.

SG à 8 ans a été observé (91,3 % contre 82,2 %; RRI : 0,47; IC à 95 % : 0,23 à 0,92; $p = 0,031$)¹⁸. Cependant, ces résultats ont précédé l'utilisation systématique du T-DM1 et de la bithérapie anti-HER2. Le rôle étendu du neratinib dans ce contexte reste incertain.

Les patientes qui présentent une maladie résiduelle après une thérapie néoadjuvante ont un risque élevé de récurrence, ce qui a donné lieu à des études en cours. L'essai CompassHER2RD (NCT04457596) évalue l'ajout du tucatinib, un inhibiteur oral de la tyrosine kinase ciblant le HER2, au T-DM1, en raison de ses bénéfices dans le cancer du sein métastatique¹⁹. De façon semblable, l'essai DESTINY-Breast05 (NCT04622319) compare le conjugué anticorps-médicament (CAM) trastuzumab déruxécane au T-DM1, puisqu'il a apporté une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) dans la maladie métastatique²⁰. Des progrès sont réalisés pour identifier les patientes à haut risque et personnaliser la prise de décision clinique pour les patientes atteintes d'une maladie HER2+. Par exemple, le score de risque HER2DX et le score pCR HER2DX, utilisent les signatures génétiques et la pathologie tumorale pour prédire le pronostic et la probabilité d'obtenir une RPC après un traitement néoadjuvant⁵. Bien qu'ils ne soient pas utilisés systématiquement dans la pratique clinique, ces scores pourraient être utilisés pour stratifier les patientes en fonction de leur risque élevé ou faible afin d'intensifier ou d'alléger le traitement.

CSTN

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) se caractérise par l'absence de récepteurs œstrogéniques et progestatifs, ainsi qu'une absence d'expression du HER2. Il est associé à une biologie agressive, un risque de récurrence plus élevé et une survie globale plus faible. Par le passé, la chimiothérapie systémique était le traitement standard en raison des limites de la thérapie ciblée. L'arrivée de l'immunothérapie dans le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique a montré une activité antitumorale prometteuse, ce qui a conduit à l'essai pivot KEYNOTE-522²¹. Cet essai a démontré une amélioration des taux de RPC avec le pembrolizumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, associé à une chimiothérapie néoadjuvante dans le CSTN de stade précoce

(64,8 % contre 51,2 %; $p < 0,001$), quel que soit le statut du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1)²¹. Récemment, des données ont également montré une amélioration de la survie globale à 60 mois (86,6 % contre 81,7 %; $p = 0,002$)²². Le bénéfice à continuer le traitement adjuvant avec le pembrolizumab chez les patientes ayant obtenu une RPC reste incertain et fait l'objet d'une étude dans le cadre de l'essai de phase III optimICE-PCR (NCT05812807).

Les patientes avec une maladie résiduelle peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant à la capécitabine, comme l'a montré l'essai CREATE-X, avec une amélioration du taux de SSMI à 5 ans dans la cohorte de patientes atteintes de cancer du sein triple négatif recevant la capécitabine (69,8 % contre 56,1 %; RRI : 0,58; IC à 95 % : 0,39 à 0,87)²³. Des études futures sont nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'association capécitabine et pembrolizumab en adjuvant, car les patientes à haut risque pourraient bénéficier de cette approche pour réduire davantage leur risque de récurrence. L'essai OlympiA a en outre démontré qu'une année d'olaparib améliorait significativement la SG et la SSMI¹³. Parmi les participantes, 82 % étaient atteintes d'un CSTN et étaient admissibles si elles présentaient une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant ou une maladie $\geq T2$ ou avec atteinte ganglionnaire en adjuvant (voir la section RH+)¹³. Ainsi, un an d'olaparib en adjuvant est indiqué dans ce groupe de personnes atteintes d'un CSTN et porteuses des mutations germinales du gène *BRCA*. Le bénéfice de l'olaparib avec le pembrolizumab et/ou la capécitabine reste cependant incertain.

Le sacituzumab govitécan a été le premier conjugué anticorps-médicament approuvé pour le cancer du sein triple négatif métastatique, car il a démontré une amélioration de la SSP et de la SG par rapport à la monochimiothérapie chez des patientes lourdement prétraitées²⁴. L'essai de phase III SASCIA (NCT04595565) étudiera l'efficacité de cet agent chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2- qui présentent une maladie résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante. De même, l'essai ASCENT-05/OptimICE-RD (NCT05633654) comparera le sacituzumab govitécan et le pembrolizumab en adjuvant par rapport au pembrolizumab et capécitabine et au pembrolizumab seul chez des patientes atteintes d'un CSTN qui présentent une maladie invasive résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvante.

Orientations futures

Un nouveau domaine de recherche en émergence est celui de l'utilisation de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pour la surveillance et le suivi de la progression de la maladie de même que la réponse au traitement. Le fondement de cette approche est que la détection de l'ADNtc dans le sérum peut refléter une récurrence précoce de la maladie en l'absence de signes cliniques ou de métastases révélées par imagerie, ce que l'on appelle la maladie résiduelle minimale (MRM)²⁵. Ainsi, les personnes chez lesquelles la surveillance de l'ADNtc identifie une MRM peuvent être candidates à un traitement intensifié pour réduire le risque de développer des métastases cliniques. Des études démontrant le bénéfice clinique de cette approche sont toutefois nécessaires. L'essai c-TRAK TN était un essai de phase II portant sur la surveillance de l'ADNtc et l'intervention chez 161 patientes atteintes d'un CSTN à haut risque avec des mutations identifiables²⁶. L'essai visait à traiter la MRM avec le pembrolizumab. La surveillance initiale de l'ADNtc après le traitement adjuvant a toutefois identifié un taux élevé de MRM de 72 %²⁶. Seules cinq patientes ont débuté le pembrolizumab, et elles n'ont pas maintenu la clairance de l'ADNtc²⁶. L'essai TREAT ctDNA (NCT05512364) est un essai de phase III qui étudiera le bénéfice de l'intensification de l'HT adjuvante avec l'élaçestrant chez les patientes présentant un ADNtc détectable (positif), suggérant une MRM. L'essai DARE (NCT04567420) est un essai de phase II qui étudiera l'intensification du traitement au palbociclib et au fulvestrant dans ce même contexte.

Résumé

La dernière décennie a été marquée par des innovations remarquables dans les options de traitement en adjuvant du cancer du sein à haut risque, notamment les inhibiteurs des CDK4/6, les inhibiteurs des PARP, les thérapies ciblant HER2 et l'immunothérapie. Le traitement adjuvant intensifié continue d'apporter un bénéfice aux patientes à haut risque tout en évitant aux patientes à faible risque des traitements inutiles. Les efforts visant à mieux stratifier et identifier les personnes à haut risque se poursuivent, ce qui inclut une stratification pour utiliser les CAM et les SERD oraux. De plus, l'utilisation de l'ADNtc pour suivre et identifier les patientes à risque de récurrence précoce constitue une approche émergente. Les

recherches sont en cours pour en démontrer les avantages cliniques. Ces avancées mettent en évidence un avenir axé sur la précision et l'individualisation des thérapies adjuvantes en vue d'obtenir les meilleurs résultats.

Autrice correspondante

Mita Manna, M.D., FRCPC

Courriel : Mita.Manna@saskcancer.ca

Divulgations des liens financiers :

S. A. : Aucune déclarée.

M. M. : Honoraires de conférencière :

AstraZeneca, Gilead Sciences, Merck, Pfizer, Eli Lilly, Novartis, Knight Therapeutics, Daichii-Sankyo, and Seagen; **Honoraires de consultation :** Gilead Sciences, Eli Lilly, Novartis, Merck, Pfizer, Daichii-Sankyo, AstraZeneca, Roche, and Seagen; **Subventions/Soutien à la recherche :** AstraZeneca, RUH Women Leading Philanthropy

Références

1. Brenner DR, Poirier A, Woods RR, Ellison LF, Billette JM, Demers AA, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2022. *CMAJ*. 2022 May 2;194(17):E601-7.
2. Bekes I, Huober J. Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Breast Cancer Patients—Review and Perspectives. *Cancers*. 2023 Aug 21;15(16):4190.
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-21.
4. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Dec 16;385(25):2336-47.
5. Prat A, Guarneri V, Pascual T, Brasó-Maristany F, Sanfeliu E, Paré L, et al. Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine*. 2022 Jan;75:103801.
6. Sparano JA, Crager MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):557-64.
7. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 21;390(12):1080-91.

8. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann of Oncol.* 2024 Oct;S092375342404064X.
9. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J Clin Oncol.* 2024 Mar 20;42(9):987–93.
10. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):282–93.
11. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer—The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021 May 10;39(14):1518–30.
12. Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, Toi M, Broom R, Blancas I, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2022 Jun;33(6):616–2.
13. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
14. Garber J. GS1-09: OlympiA—Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1 and/or BRCA2 pathogenic variants and high risk HER2-negative primary breast cancer: longer term follow-up. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2024 Dec 10-13; San Antonio, TX.
15. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCC.* 2021 Jan 6;19(1):77–102.
16. Geyer CE, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Jan 15;392(3):249–57.
17. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol.* 2024 Nov;42(31):3643–51.
18. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlersen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021 Feb;21(1):80–91.e7.
19. O'Sullivan CC, Ballman KV, McCall L, Kommalapati A, Zemla T, Weiss A, et al. Alliance A011801 (compassHER2 RD): Postneoadjuvant T-DM1 + Tucatinib/Placebo in Patients with Residual HER2-Positive Invasive Breast Cancer. *Future Oncol.* 2021 Dec;17(34):4665–76.
20. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023 Jan;401(10371):105–17.
21. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810–21.
22. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Nov 28;391(21):1981–91.
23. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun;376(22):2147–59.
24. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1529–41.
25. Lipsyc-Sharf M, De Bruin EC, Santos K, McEwen R, Stetson D, Patel A, et al. Circulating Tumor DNA and Late Recurrence in High-Risk Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 1;40(22):2408–19.
26. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2023 Feb;34(2):200–11.



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

© 2025 Canadian Oncology Today.

**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**

