

Canadian Oncology Today

Volume 2, numéro 2

Les conjugués anticorps-médicament dans le cancer du sein : paysage actuel et cibles futures

Jennifer Leigh, M.D.
Arif Ali Awan, M.D.

Stratégies de traitement périopératoires pour le cancer du poumon en 2025 : un changement de paradigme

Ramy Samaha, M.D.
Jonathan Spicer, M.D.
Normand Blais, M.D.

Traitement des tumeurs neuroendocrines : approche des TNE-GEP

Nathalie Baudoux, M.D.
Mustapha Tehfe, M.D., M.Sc.

Prise en charge des tumeurs des cellules germinales du testicule de stade I-II : paradigme actuel de traitement et perspectives futures

Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC
Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC
Rob J. Hamilton, M.D., MPN, FRCPC
Di Maria Jiang, M.D., M.Sc., FRCPC

Cancer du poumon à petites cellules : intégration de la radiothérapie et de l'immunothérapie pour tous les stades

Nathalie Daaboul, M.D., FRCPC

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

été 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

Les conjugués anticorps-médicament dans le cancer du sein : paysage actuel et cibles futures	6
Jennifer Leigh, M.D. Arif Ali Awan, M.D.	
Stratégies de traitement périopératoires pour le cancer du poumon en 2025 : un changement de paradigme	22
Ramy Samaha, M.D. Jonathan Spicer, M.D. Normand Blais, M.D.	
Traitement des tumeurs neuroendocrines : approche des TNE-GEP	31
Nathalie Baudoux, M.D. Mustapha Tehfe, M.D., M.Sc.	
Prise en charge des tumeurs des cellules germinales du testicule de stade I-II : paradigme actuel de traitement et perspectives futures	42
Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC Rob J. Hamilton, M.D., MPN, FRCPC Di Maria Jiang, M.D., M.Sc., FRCPC	
Cancer du poumon à petites cellules : intégration de la radiothérapie et de l'immunothérapie pour tous les stades	57
Nathalie Daaboul, 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.



**Pour vos patients
atteints d'un CPNPCm
dont le taux d'expression
de PD-L1 est < 1 %**
(sous-groupe prédéfini dans
l'essai ouvert CheckMate 9LA)

Envisagez l'option
Pr OPDIVO^{MD} + Pr YERVOY^{MD}
+ 2 cycles de doublet de
chimiothérapie à base de platine

OPDIVO, en association avec l'ipilimumab
et avec deux cycles de doublet de chimiothérapie
à base de platine, est indiqué pour le traitement
des patients adultes atteints d'un CPNPC métastatique
sans aberration génomique tumorale du gène EGFR
ou ALK et qui n'ont reçu aucun traitement
systémique antérieur contre le CPNPC métastatique^{1,2}.



**+ 2 cycles de doublet de chimiothérapie
à base de platine**

**Amélioration démontrée de la SG par rapport au doublet de chimiothérapie à base de platine
utilisé seul, indépendamment de l'expression de PD-L1, selon l'analyse de sous-groupes prédéfinis
de l'essai CheckMate 9LA^{1,3*}**

- Chez tous les patients répartis aléatoirement, les événements relatifs à la SG pour OPDIVO + YERVOY + doublet de chimiothérapie à base de platine étaient de 156/361 par rapport à 195/358 pour le doublet à base de platine seul; (RR 0,69 [IC à 96,71% : 0,55, 0,87]); $p = 0,0006^{\dagger}$; la SG médiane était de 14,1 mois par rapport à 10,7 mois
- Dans le sous-groupe de patients présentant une expression de PD-L1 < 1, les événements relatifs à la SG pour OPDIVO + YERVOY + doublet de chimiothérapie à base de platine étaient de 69/135 par rapport à 89/129 pour le doublet à base de platine seul; (RR 0,62[‡] [IC à 95% : 0,45, 0,85]); la SG médiane était de 16,8 mois par rapport à 9,8 mois
- Dans le sous-groupe de patients présentant une expression de PD-L1 ≥ 1, les événements relatifs à la SG pour OPDIVO + YERVOY + doublet de chimiothérapie à base de platine étaient de 105/203 par rapport à 139/204 pour le doublet à base de platine seul; (RR 0,64[‡] [IC à 95% : 0,50, 0,82]); la SG médiane était de 15,8 mois par rapport à 10,9 mois

Information sur l'innocuité d'OPDIVO¹

Utilisation clinique :

L'efficacité et l'innocuité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) graves/mortelles : OPDIVO en monothérapie ou en association avec YERVOY (ipilimumab) peut provoquer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une encéphalite, une myocardite, un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et une anémie hémolytique auto-immune. Les réactions indésirables à médiation immunitaire peuvent toucher n'importe quel système organique. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant le traitement, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les risques de complications potentielles qui mettent la vie en danger. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et symptômes de RIMI et assurer une prise en charge appropriée avec une modification du traitement. Cesser définitivement le traitement par OPDIVO en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab en cas de RIMI grave récurrente et de toute RIMI qui met en jeu le pronostic vital.

Administration : OPDIVO doit être administré sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) : Des complications, parfois mortelles, sont survenues chez certains patients ayant reçu une ACSH après la prise d'OPDIVO. Les résultats préliminaires issus du suivi des patients ayant subi une ACSH après une précédente exposition au nivolumab ont révélé un nombre plus élevé que prévu de cas de maladie aiguë du greffon contre l'hôte et de mortalité liée à la greffe. Ces complications peuvent survenir en dépit d'un traitement intermédiaire entre le blocage de PD-1 et l'ACSH. Il faut surveiller étroitement les patients pour repérer toute complication liée à la greffe (telle qu'une maladie suraiguë du greffon contre l'hôte, une maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade 3 ou 4, un syndrome fébrile nécessitant des stéroïdes, une maladie veino-occlusive hépatique et d'autres réactions indésirables à médiation immunitaire) et intervenir rapidement, le cas échéant.

Myélome multiple : Augmentation de la mortalité chez les patients atteints de myélome multiple (indication non approuvée) lorsqu'OPDIVO est ajouté à un traitement associant un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone. Le traitement des patients atteints de myélome multiple au moyen d'un anticorps bloquant PD-1 en association avec un analogue de la thalidomide et la dexaméthasone n'est pas recommandé hors du contexte des essais cliniques contrôlés.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Des RIMI sont survenues à des fréquences plus élevées lorsqu'OPDIVO était administré en association avec l'ipilimumab que lorsqu'il était administré en monothérapie
- Des cas graves de ces RIMI, certains d'issue fatale, ont été observés. Faire le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes :
 - d'effets indésirables cardiaques et d'embolie pulmonaire avec le traitement d'association
 - d'endocrinopathies, notamment d'hypothyroïdie, d'hyperthyroïdie, d'hypoparathyroïdie, d'insuffisance surrénale, d'hypophysite, de diabète sucré (diabète fulminant de type 1) et d'acidocétose diabétique
 - de diarrhée, d'autres symptômes de colite et d'infection par le cytomégalovirus/de réactivation du virus
 - d'hépatotoxicité, y compris d'hépatite
 - de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle
 - de néphrotoxicité, notamment de néphrite et d'insuffisance rénale
 - de rash, du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique
 - d'encéphalite
 - d'anémie aplastique
 - de myélite (y compris la myélite transversale)
 - d'anémie hémolytique auto-immune
 - de myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse)
 - d'autres RIMI, notamment de myotoxicité, de rejet de greffe d'organe solide et de maladie du greffon contre l'hôte grave et d'apparition rapide
- Réaction à la perfusion
- Patients soumis à un régime pauvre en sodium
- Prudence lors de la conduite et de l'utilisation de machines
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
- Méthode de contraception efficace requise
- Femmes enceintes ou qui allaitent
- N'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ou d'insuffisance rénale grave

Pour en savoir plus :

Veuillez consulter la monographie de produit à l'adresse www.bmscanada.ca/fr/pm/OPDIVO_FR_PM.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui n'ont pas été abordés dans le présent document. Vous pouvez également obtenir la monographie d'OPDIVO en nous téléphonant au numéro suivant : 1-866-463-6267.

Information sur l'innocuité de YERVOY²

Utilisation clinique :

L'efficacité et l'innocuité dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Contre-indications :

Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune active qui met la vie en danger et chez ceux ayant subi une greffe d'organe dont le décès pourrait être précipité par activation immunitaire additionnelle.

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Réactions indésirables à médiation immunitaire (RIMI) graves/mortelles : YERVOY en monothérapie ou en association avec OPDIVO (nivolumab) peut causer des réactions indésirables à médiation immunitaire graves et mortelles, notamment une entérocolite, une perforation intestinale, une hépatite, une dermatite (incluant des cas de nécrolyse épidermique toxique), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), des neuropathies, des endocrinopathies, une pneumonite, une pneumopathie interstitielle, une myocardite, une encéphalite, une myasthénie grave, une anémie hémolytique auto-immune de même que des effets toxiques dans d'autres systèmes de l'organisme. Même si la plupart de ces réactions sont survenues durant la période d'induction, certaines ont été signalées plusieurs mois après l'administration de la dernière dose. Un diagnostic précoce et une prise en charge appropriée sont essentiels pour réduire au minimum les complications potentiellement mortelles. Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de réactions indésirables à médiation immunitaire. Mettre fin de façon permanente au traitement en cas de réactions indésirables graves à médiation immunitaire qui se répètent et aux réactions indésirables à médiation immunitaire qui mettent la vie en danger. Consulter la monographie de produit d'OPDIVO (nivolumab) avant d'initier le YERVOY en combinaison avec OPDIVO.

Administration : Administrer YERVOY sous la supervision de médecins expérimentés dans le traitement du cancer.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- Des réactions indésirables à médiation immunitaire sont survenues à des fréquences plus élevées lorsque YERVOY était administré en association avec OPDIVO que lorsqu'il était administré en monothérapie
- Patients ayant déjà présenté une réaction indésirable cutanée grave ou mettant la vie en danger pendant un traitement anticancéreux immunostimulateur
- Des cas graves de réactions indésirables à médiation immunitaire ont été observés, y compris des cas mortels. Surveiller l'apparition des signes ou symptômes suivants :
 - Réactions indésirables gastro-intestinales
 - Réactions indésirables hépatiques
 - Réactions indésirables rénales
 - Réactions indésirables pulmonaires
 - Réactions indésirables cutanées
 - Encéphalite
 - Neuropathies
 - Endocrinopathies, y compris diabète sucré (dont un diabète fulminant de type 1) et acidocétose diabétique
- Autres réactions indésirables à médiation immunitaire, y compris des réactions oculaires
- Lymphohistiocytose hémocytaire (LHH)
- Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Décollement séreux de la rétine
- Maladie du greffon contre l'hôte
- Cas de rejet de greffe d'organe solide signalés après la commercialisation
- Réaction à la perfusion
- Patients sous traitement immunosuppresseur pour une maladie ou un état potentiellement mortel
- Anémie hémolytique auto-immune
- Myotoxicité (myosite, myocardite et rhabdomyolyse)
- Patients soumis à un régime pauvre en sodium
- Administration concomitante de vemurafenib
- Prudence lors de la conduite ou de l'utilisation de machines
- Conseils aux patients : réactions indésirables à médiation immunitaire et fatigue
- Non étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique
- Non étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale
- Femmes enceintes et qui allaitent
- Contraception efficace chez les femmes en âge de procréer
- Surveillance étroite requise : tests de la fonction hépatique, tests de la fonction thyroïdienne, électrolytes, tout signe de réaction indésirable à médiation immunitaire

Pour en savoir plus :

Veuillez consulter la monographie de YERVOY à l'adresse www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph_fr/YERVOY_FR_PM.pdf pour obtenir des renseignements importants sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie, qui n'ont pas été présentés ici. Vous pouvez également obtenir la monographie de produit en nous téléphonant au numéro suivant : 1-866-463-6267.

Chimio : chimiothérapie; CPNPCm : cancer du poudron non à petites cellules métastatique; IC : intervalle de confiance; PD-L1 : ligand 1 du récepteur de mort cellulaire programmée; RR : rapport des risques; SG : survie globale.

* Étude CheckMate 9LA : une étude ouverte multicentrique à répartition aléatoire auprès de patients atteints d'un CPNPC métastatique ou récurrent n'ayant jamais été traités, ne présentant aucune aberration tumorale touchant EGFR ou ALK. Les patients (N = 719) ont été répartis aléatoirement (1:1) pour recevoir OPDIVO à 360 mg administré par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes toutes les 3 semaines en association avec YERVOY à 1 mg/kg administré par voie intraveineuse sur une période de 30 minutes toutes les 6 semaines et un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 2 cycles ou un doublet de chimiothérapie à base de platine toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

† Valeur de p du log par rang stratifié.

‡ Rapport des risques non stratifié.

Références : 1. Monographie de produit d'OPDIVO. Bristol-Myers Squibb Canada. 2. Monographie de produit de YERVOY. Bristol-Myers Squibb Canada. 3. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy in patient with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2021;22:198-211.

À propos des auteurs



Jennifer Leigh, M.D.

La D^{re} Jennifer Leigh a obtenu un baccalauréat en biochimie et une maîtrise en microbiologie et immunologie à l'Université Western. Elle a terminé sa résidence en médecine interne en 2022 et sa formation en oncologie médicale en 2024, toutes deux à l'Université d'Ottawa. Elle termine actuellement un stage postdoctoral de recherche sur le cancer du sein à l'Université de Toronto et à l'hôpital Mount Sinai, où elle a reçu la bourse *Hold'em for Life Oncology Fellowship* pour soutenir ses recherches axées sur les effets du traitement du cancer du sein sur la santé génito-urinaire et sexuelle.

Affiliation de l'autrice : Département de médecine, Hôpital Mount Sinai, Sinai Health, Toronto (Ontario), Canada



Arif Ali Awan, M.D.

Le Dr Arif Ali Awan a obtenu son baccalauréat en biochimie et son diplôme de médecine en 2013 à l'Université McGill, tout en travaillant sur des projets liés aux voies de signalisation des cellules cancéreuses et à la bio-informatique. Il a terminé sa résidence en médecine interne et en oncologie médicale en 2018 à l'Université McGill. Il a fait un stage postdoctoral (fellowship) en cancer du sein à l'Université d'Ottawa sous la direction des D^{rs} Mark Clemons et John Hilton. Il est actuellement oncologue médical et professeur adjoint à l'Université d'Ottawa, où il dirige le groupe d'essais cliniques sur les tumeurs agnostiques, les essais cliniques sur le cancer du sein et les initiatives en oncologie de précision.

Affiliations de l'auteur : Division de l'oncologie médicale, Département de médecine, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario), Canada
Programme de recherche sur le cancer, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario), Canada

Les conjugués anticorps-médicament dans le cancer du sein : **paysage actuel et cibles futures**

Jennifer Leigh, M.D.
Arif Ali Awan, M.D.

Les conjugués anticorps-médicaments (CAM) ont transformé les options thérapeutiques pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, en permettant d'administrer des agents cytotoxiques ciblés plus efficaces, bien qu'accompagnés d'une toxicité systémique. Depuis l'autorisation du trastuzumab emtansine en 2012, le paysage des CAM s'est rapidement élargi pour inclure des agents ciblant HER2, TROP-2 et d'autres cibles nouvelles. Actuellement, quatre CAM sont approuvés dans le cancer du sein, montrant un bénéfice clinique dans les sous-types HER2-positif, HER2-faible, récepteurs hormonaux positifs et triple négatif. Le trastuzumab déruxécane a démontré des résultats supérieurs à ceux des CAM précédents ciblant HER2; il constitue le traitement de choix dans plusieurs contextes. Les CAM anti-TROP-2, comme le sacituzumab govitecan et le datopotamab déruxécane, ont amélioré la survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer triple négatif et dans la maladie à RH-positif/HER2-négatif. Les recherches en cours explorent d'autres cibles, telles que HER3, Nectin-4, B7-H4 et CD166, et plusieurs médicaments candidats prometteurs ont démontré leur efficacité lors d'essais cliniques précoces. À mesure que les CAM sont utilisés dans des lignes de traitement plus précoces et dans des schémas thérapeutiques d'association, il sera essentiel de comprendre la séquence optimale des agents, la gestion de la toxicité et les considérations financières. Cette revue fera le point sur la place actuelle des CAM dans le traitement du cancer du sein et mettra en évidence les orientations futures de cette classe thérapeutique en pleine évolution.

Introduction

Les conjugués anticorps-médicaments (CAM) ont fait leur apparition dans le traitement du cancer du sein (CS) en 2012. Au cours des dernières années, les CAM ont radicalement changé le paysage thérapeutique, tant dans la maladie à visée curative que dans la maladie de stade avancé, ce qui a permis d'améliorer considérablement les résultats cliniques chez les patientes atteintes d'un CS^{1,2}. Les CAM sont constitués d'un anticorps monoclonal (AcM), d'un segment de liaison et d'un médicament cytotoxique². Idéalement, l'AcM utilisé dans le CAM cible un antigène fortement exprimé sur les cellules tumorales, avec une expression limitée dans les tissus sains. Les segments de liaison peuvent être clivables ou non clivables, et maintiennent la charge cytotoxique attachée

à l'AcM, pendant que le CAM est en circulation, puis libèrent la charge cytotoxique à proximité des cellules cibles, entraînant la destruction directe, indirecte et immunitaire des cellules². Dans cette revue, nous avons effectué une recherche dans la base de données OVID Medline® du 1^{er} janvier 1946 au 25 février 2025, ainsi que dans les résumés d'Embase et de Cochrane au cours des trois dernières années, ce qui a permis de retrouver 1 840 références uniques. À partir de ces données, nous discuterons du paysage actuel de l'utilisation des CAM dans le cancer du sein et mettrons en évidence les cibles futures et les agents présentement à l'étude. À l'heure actuelle, quatre différents CAM sont approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour une utilisation dans le cancer du sein (**Figure 1A**), et de nombreux autres agents novateurs sont à l'étude en monothérapie ou en association (**Figure 1B**)³⁻⁶.



Approuvés

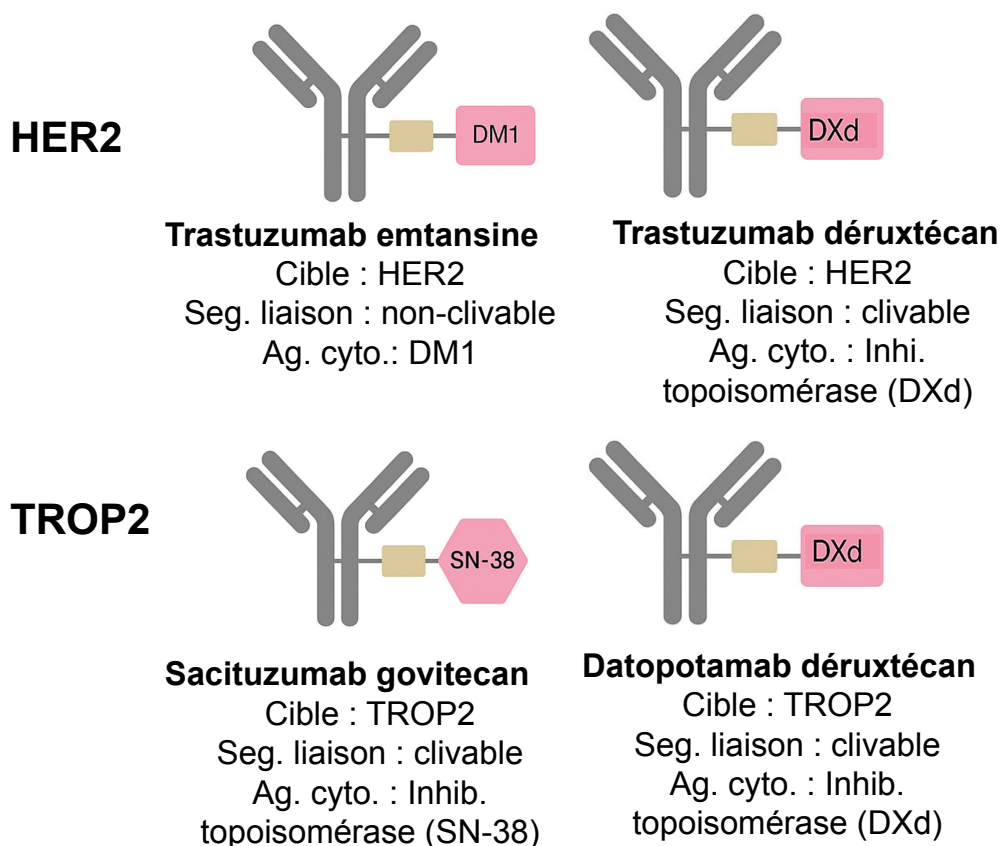


Figure 1A. CAM approuvés pour les patientes atteintes de cancer du sein; avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Ali Awan, M.D.

Abréviations : Ag. cyto. : agent cytotoxique, CAM : conjugué anticorps-médicament, Inhib. : inhibiteur, Seg : segment de liaison.

CAM actuellement approuvés

Cancer du sein HER2-positif

Le CS HER2-positif (HER2+) est le premier sous-type qui a été ciblé par les CAM. L'ado-trastuzumab-emtansine (T-DM1) cible HER2 à l'aide d'un segment de liaison non clivable et d'un agent cytotoxique inhibiteur des microtubules. Il a d'abord été approuvé pour une utilisation chez les patientes atteintes d'une maladie métastatique ayant reçu au préalable un traitement par une taxane et par du trastuzumab (**Tableau 1**). Cette approbation s'appuie sur l'essai EMILIA comparant le T-DM1 au lapatinib + capécitabine (LC), qui

a montré une amélioration de la survie sans progression médiane (SSPm, 9,6 vs 6,4 mois, rapport de risques instantanés [RRI] : 0,65; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,55 à 0,77) et une survie globale médiane (SGm, 29,9 vs 25,9 mois, RRI : 0,75; IC à 95 % : 0,64 à 0,88)⁷. Les effets indésirables les plus fréquents dans cet essai étaient la thrombocytopénie, l'élévation des enzymes hépatiques, ainsi que de rares cas de dysfonctionnement cardiaque⁷. Le bénéfice de ce traitement a été confirmé par l'essai TH3RESA, qui a comparé le T-DM1 à une chimiothérapie choisie par le médecin (CTM) chez des patientes ayant déjà reçu un traitement par une taxane, du

B

À l'étude

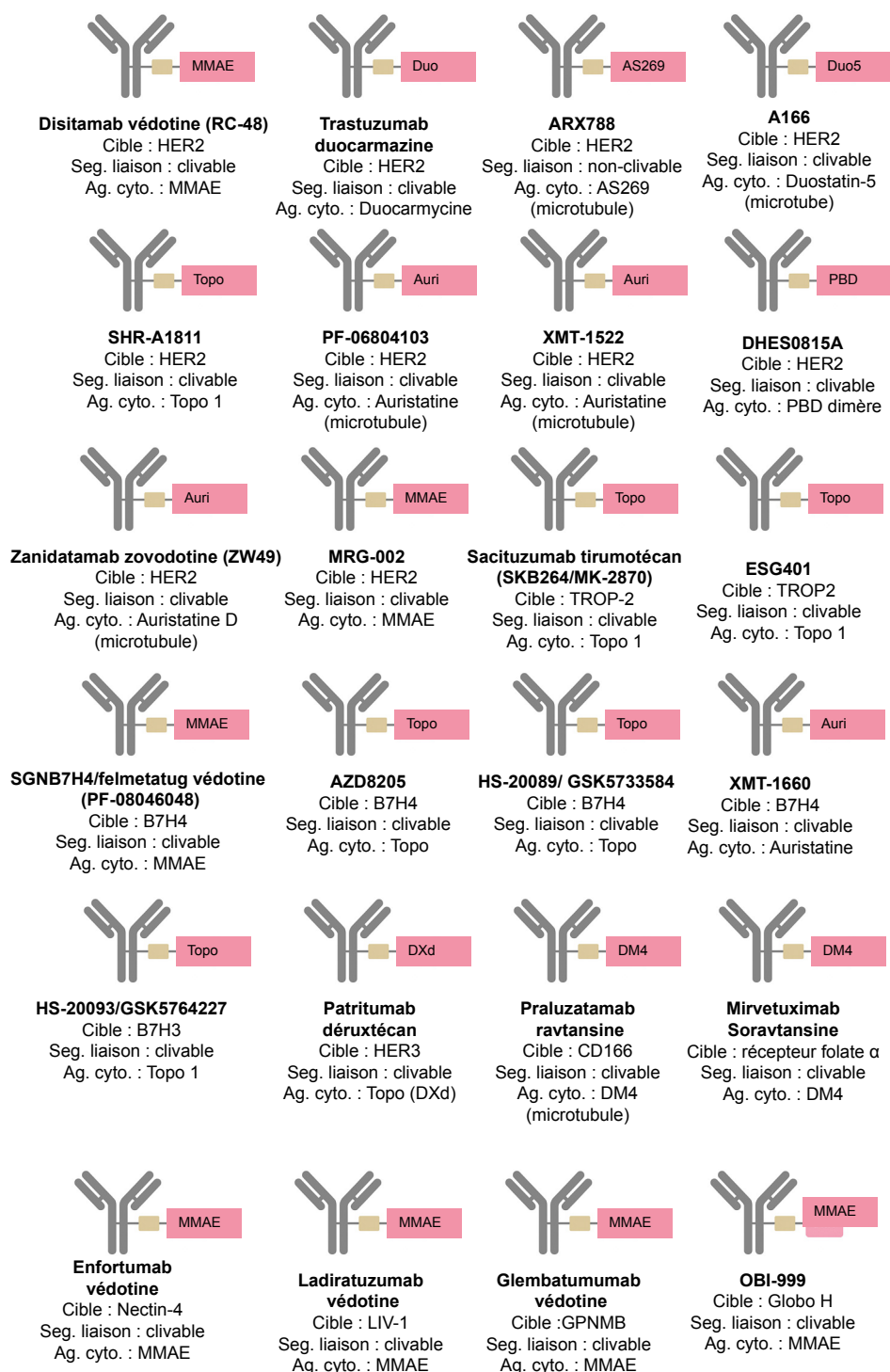


Figure 1B. CAM à l'étude pour les patientes atteintes de cancer du sein; avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Ali Awan, M.D.

Abbréviations : Ag. cyto. : agent cytotoxique, **CAM** : conjugué anticorps-médicament, **Seg** : segment de liaison.

Sous-type	CAM	Cible	Essai	Contexte	Comparateur	SSM ou SSP	Survie globale	TRO CAM expérimental (%)
HER2+	T-DM1	HER2	KATHERINE	CS précoce et maladie résiduelle	Trastuzumab	SSM à 7 ans : 79,8 % (T-DM1) vs 66,2 %	À 7 ans : 89,1 % T-DM1 vs 84,4 % trastuzumab	n.d.
			EMILIA	CS avancé, trastuzumab et taxane au préalable	Lapatinib + capécitabine	SSPm : 9,6 (T-DM1) vs 6,4 mois (RRI 0,65; IC à 95 % : 0,55 à 0,77)	SGm : 29,9 (T-DM1) vs 25,9 mois (RRI 0,75; IC à 95 % : 0,64 à 0,88)	43,6
			TH3RESA	CS avancé, taxane, trastuzumab et lapatinib au préalable	CT au choix du médecin	SSPm : 6,2 (T-DM1) vs 3,3 mois (RRI : 0,53; IC à 95 % : 0,42 à 0,66)	SGm : 22,7 (T-DM1) vs 15,8 mois (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,54 à 0,85)	31,0
			DESTINY BREAST 01	CS avancé, TDM1 au préalable	n.d.	SSPm 19,4 mois	SGm 29,1 mois	62,0
	T-DXd	HER2	DESTINY BREAST 02	CS avancé, TDM1 au préalable	CT au choix du médecin	SSPm : 17,8 (T-DXd) vs 6,9 mois (RRI : 0,36; IC à 95 % : 0,28 à 0,45)	SGm : 39,2 (T-DXd) vs 26,5 mois (RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,50 à 0,86)	70,0
			DESTINY BREAST 03	CS avancé, taxane et trastuzumab au préalable	TDM1	SSPm : 29,0 (T-DXd) vs 7,2 mois (RRI : 0,30; IC à 95 % : 0,24 à 0,38)	SGm : 52,6 (T-DXd) vs 42,7 mois (RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,56 à 0,94)	78,9
			DESTINY BREAST 04	CS avancé HER2-faible, 1 ou 2 lignes de CT antérieure	CT au choix du médecin	SSPm : 10,1 (T-DXd) vs 5,4 mois (RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,4 à 0,64)*	SGm : 23,9 (T-DXd) vs 17,5 mois (RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,48 à 0,86)*	52,6*
	T-DXd	HER2	DESTINY-BREAST 06	CS avancé RH+, HER2-faible avec progression sous HT mais sans CT	CT au choix du médecin	SSPm : 13,2 (T-DXd) vs 8,1 mois (RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,52 à 0,75)	Données encore immatures	56,5
RH+	SG	TROP-2	TROPICS-02	CS avancé RH+/HER2-, au moins 1 HT, taxane et inhibiteur CDK 4/6 antérieur, et 2 à 4 lignes de CT	CT au choix du médecin	SSPm 5,5 mois (SG) vs 4,0 mois (RRI 0,66; IC à 95 % : 0,53 à 0,83)	SGm 14,4 mois (SG) vs 11,2 mois (RRI 0,79; IC à 95 % : 0,65 à 0,96)	21
	Dato-DXd	TROP-2	TROPION-Breast01	CS avancé RH+/HER2-, HT antérieure, 1 à 2 lignes de CT	CT au choix du médecin	SSPm 6,9 mois (Dato-DXd) vs 4,9 mois (RRI 0,63; IC à 95 % : 0,52 à 0,76)	Données immatures, (RRI 0,84; IC à 95 % : 0,62 à 1,14)	36,4
	SG	TROP-2	ASCENT	CSTN avancé avec ≥ 2 lignes antérieures de traitement	CT au choix du médecin	SSPm 4,8 mois (SG) vs 1,7 mois (RRI 0,41; IC à 95 % : 0,33 à 0,63)	SGm 11,8 mois (SG) vs 6,9 mois (RRI 0,51; IC à 95 % : 0,33 à 0,52)	31,0
CSTN	T-DXd	HER2	DESTINY BREAST 04	CS avancé HER2-faible, 1 ou 2 lignes de CT antérieure	CT au choix du médecin	SSPm : 8,5 (T-DXd) vs 2,9 mois (RRI : 0,46; IC à 95 % : 0,24 à 0,89)**	SGm : 18,2 (T-DXd) vs 8,3 mois (RRI : 0,48; IC à 95 % : 0,24 à 0,95)**	50,0**

Tableau 1. Conjugués anticorps-médicaments actuellement approuvés pour une utilisation dans le cancer du sein; avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Alii Awan, M.D.
* groupe RH+ uniquement.
** groupe CSTN uniquement.
Abréviations : CAM : conjugué anticorps-médicament, CS : cancer du sein, CSTN : cancer du sein triple négatif; CT : chimiothérapie, Dato-Dxd : datopotamab déruxétécane, HT : hormonothérapie, IC : intervalle de confiance, RRI : rapport des risques instantanés, RH+ : récepteurs hormonaux positifs, SG : sacituzumab govitécan, SGM : survie globale médiane, SSPm : survie sans maladie, SSPm : survie sans progression médiane, T-DM1 : ado-trastuzumab-emtansine, T-DXd : trastuzumab déruxétécane, TRO : taux de réponse objective.

trastuzumab et du lapatinib^{8,9}. Enfin, le T-DM1 s'est révélé non inférieur au trastuzumab associé à une taxane en première intention dans l'essai MARIANNE. Toutefois, le schéma associant le pertuzumab, le trastuzumab et une taxane, étudié dans l'essai CLEOPATRA, reste le traitement standard dans ce contexte^{10,11}.

Le T-DM1 a également été ajouté dans le traitement à visée curative. L'essai KATHERINE a comparé l'utilisation adjuvante du T-DM1 à celle du trastuzumab chez des patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant¹². Le T-DM1 a démontré une amélioration de la survie sans maladie invasive (SSMI) de 13,7 % à 7 ans (80,8 % contre 67,1 %) et une amélioration de 4,7 % de la SG à 7 ans (89,1 % contre 84,4 %, **tableau 1**)¹². Sur la base de ces résultats positifs, l'utilisation du T-DM1 est devenue le standard de soins dans ce contexte. Le T-DM1 a également été étudié chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ de stade I et comparé à une taxane et du trastuzumab. Bien que le T-DM1 ait présenté une SSMI à 3 ans de 97,8 % (IC à 95 % : 96,3 à 99,3), il n'a pas été associé à moins d'effets toxiques cliniquement pertinents qu'une taxane + trastuzumab¹³.

Le deuxième CAM à avoir changé le paysage thérapeutique du cancer du sein HER2+ est le trastuzumab déruxécane (T-DXd), qui cible HER2 à l'aide d'un segment de liaison clivable et de la topoisomérase I comme agent cytotoxique. L'essai DESTINY-BREAST 01 a démontré une activité du T-DXd chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique ayant déjà reçu du T-DM1, avec une SSPm de 19,4 mois et une SGM de 29,1 mois. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les nausées, les vomissements, la fatigue, la myélosuppression, l'alopécie et un risque de pneumonite mortelle de 2,2 %, qui est rapporté comme étant plus proche de 1 % dans des essais plus récents (**Tableau 1**)^{14,15}. Le T-DXd a depuis été comparé au T-DM1 dans l'essai de phase III DESTINY-BREAST 03 et a démontré, par rapport au T-DM1, une amélioration de la SSPm (29,0 vs 7,2 mois, RRI : 0,30; IC à 95 % : 0,24 à 0,38) et de la SGM (52,6 vs 42,7 mois, RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,56 à 0,94). Il est désormais considéré comme l'option de deuxième ligne privilégiée (**Tableau 1**)⁴. De plus, le T-DXd a montré une activité intracrânienne remarquable, remettant en question le paradigme traditionnel selon lequel ces grosses molécules pourraient ne pas avoir d'activité intracrânienne significative. Dans l'essai DESTINY-BREAST 12, 60,7 % (IC à 95 % :

50,5 à 70,8 %) des patientes présentant des métastases cérébrales actives ont obtenu une réponse objective intracrânienne avec le T-DXd¹⁶. Plusieurs essais en cours explorent d'autres indications pour le T-DXd, notamment l'essai DESTINY-BREAST 09 qui explore l'utilisation en première ligne (NCT04784715) et l'essai DESTINY-BREAST 05 (NCT04622319) qui explore l'utilisation adjuvante chez les patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant par rapport au T-DM1.

Cancer du sein HER2-faible/ultra-faible

Le cancer du sein qui exprime un HER2-faible est défini par un score à l'immunohistochimie (IHC) de 1+ ou 2+, ou par une hybridation in situ (HIS) négative, et comprend à la fois les cancers à récepteurs hormonaux positifs (RH+) et négatifs (RH-). Le T-DXd a été approuvé pour la première fois en 2022 par la FDA pour le traitement du cancer du sein exprimant un HER2-faible après progression sous chimiothérapie (CT) (**Tableau 1**)². Cette décision s'appuyait sur les résultats de l'essai DESTINY-BREAST 04, qui a démontré une amélioration de la SSPm et de la SGM par rapport à une CTM (éribuline, capécitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine)¹⁷. L'essai a exploré les résultats chez les patientes atteintes d'un cancer RH+ et d'un cancer du sein triple négatif (CSTN), en plus de la cohorte globale. Dans le groupe des patientes RH+ uniquement, la SSPm a été améliorée avec le T-DXd après la CTM, avec 10,1 mois par rapport à 5,4 mois (RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,4 à 0,64, **tableau 2**). La SGM a aussi été améliorée avec le T-DXd (23,9 vs 17,5 mois, RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,48 à 0,86). Dans le sous-groupe de patientes atteintes d'un CSTN, les deux résultats ont démontré une amélioration (SSPm 8,5 vs 2,9 mois, RRI : 0,46; IC à 95 % : 0,24 à 0,89, et SGM 18,2 vs 8,3 mois, RRI : 0,48; IC à 95 % : 0,24 à 0,95, **tableau 1**). L'utilisation du T-DXd chez les patientes RH+/HER2-faible et HER2-ultra-faible (définies comme présentant une légère coloration de la membrane HER2 dans ≤ 10 % des cellules, IHC > 0 et < 1+) qui ont progressé sous hormonothérapie (HT) et n'ont pas reçu de chimiothérapie dans un contexte métastatique a également été récemment approuvée sur la base d'une amélioration de la SSPm dans l'essai DESTINY-BREAST 06, montrant un bénéfice similaire de SSPm à celui de l'essai DESTINY-BREAST 04 (**Tableau 1**)¹⁸.

CSTN

Le sacituzumab govitecan (SG) est le premier CAM approuvé pour le traitement du CSTN métastatique (CSTNm). Cet agent cible TROP-2 et est constitué d'un segment de liaison clivable et de la topoisomérase 1 comme agent cytotoxique (**Tableau 1**). L'essai de phase III ASCENT a comparé le SG comparé à la CT standard (éribuline, capécitabine, vinorelbine ou gemcitabine) chez des patients ayant reçu ≥ 2 lignes de traitement⁶. Il a démontré une amélioration de la SSPm (4,8 vs 1,7 mois, RRI : 0,41; IC à 95 % : 0,33 à 0,63) et de la SGm (11,8 vs 6,9 mois, RRI : 0,51; IC à 95 % : 0,33 à 0,52). Les effets indésirables les plus fréquents étaient la neutropénie, la diarrhée, les nausées et l'alopécie. Des essais cliniques sont en cours pour étudier l'utilisation du SG et du datopotomab déruxitécan (Dato-DXd). Ce dernier cible aussi TROP-2 et possède un segment de liaison clivable et une charge cytotoxique topoisomérase I. Étudié en monothérapie en première intention (NCT05382299, NCT05374512) et en association avec le pembrolizumab ou le durvalumab chez les patients présentant un score positif combiné (SCP) ≥ 10 pour le ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1) (NCT05382286, NCT06103864). À l'heure actuelle, aucun CAM n'est approuvé à des fins curatives, bien que leur utilisation soit à l'étude dans le cadre d'essais de phase III en traitement néoadjuvant et chez des patientes présentant une maladie résiduelle après un traitement néoadjuvant (NCT06112379, NCT05629585, NCT05633654)¹⁹.

Cancer du sein RH+/HER2 négatif

Le SG et le Dato-DXd sont également utilisés dans le CS RH+/HER2 négatif (HER2-) métastatique (**Tableau 1**). Le SG est approuvé dans ce contexte par la FDA et par Santé Canada chez les patients qui ont progressé sous thérapie endocrinienne et ayant reçu au moins deux autres lignes de traitement²⁰. Le bénéfice dans ce contexte a été démontré dans l'essai TROPICS-02, qui a montré une amélioration statistiquement significative de la SSPm (5,5 vs 4,0 mois, RRI : 0,66; IC à 95 % : 0,53 à 0,83) et de la SGm (14,4 vs 11,2 mois, RRI : 0,79; IC à 95 % : 0,65 à 0,96) par rapport à la CTM²⁰. L'utilisation du Dato-DXd après progression sous traitement endocrinien et chimiothérapie a été étudiée dans l'étude TROPION-Breast01. Cette dernière a comparé le Dato-DXd à la CTM et a démontré une amélioration de la SSPm pour le Dato-DXd (6,9 vs 4,9 mois, RRI : 0,63; IC à 95 % : 0,52 à 0,76).

Cependant, les données de survie globale sont encore immatures. Les effets indésirables fréquents ou pertinents de ce traitement sont la mucosite, les nausées et vomissements, la fatigue, l'alopécie et la toxicité oculaire. L'autorisation de mise sur le marché par la FDA pour une utilisation dans le cancer du sein métastatique RH+/HER2-, après progression sous thérapie endocrinienne et chimiothérapie, a été accordée début 2025. Ce traitement n'est toutefois pas encore approuvé par Santé Canada.

L'avenir des CAM dans le cancer du sein – nouveaux agents et nouvelles cibles

Récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain (HER3/ErbB3)

Le HER3, un récepteur de tyrosine kinase appartenant à la famille HER, est une cible prometteuse dans le cancer du sein. HER3 peut former des hétérodimères avec HER2 et le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et ainsi activer des voies de signalisation importantes, notamment les voies de signalisation PI3K/AKT et MAPK (protéine kinase activée par les agents mitogènes)^{21,22}. Le patritumab déruxitécan (HER3-DXd) est le premier CAM de sa catégorie ciblant HER3. Il est doté d'un segment de liaison clivable et de la topoisomérase I comme agent cytotoxique (DXd). L'activité du HER3-DXd dans le CS métastatique exprimant HER3 a été étudiée dans l'essai de phase I/II U31402-A-J101 chez des patientes ayant reçu au moins deux lignes de thérapie cytotoxique préalables. L'étude a démontré un taux de réponse objective (TRO) de 30,1 % chez les patientes RH+/HER2-, de 42,9 % chez les patientes HER2+ et de 22,6 % chez les patientes atteintes d'un CSTN (**Tableau 2**)²³. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents étaient les nausées et les cytopénies. ICARUS-BREAST01 est un essai de phase II en cours qui explore l'utilisation du HER3-DXd dans le traitement du cancer avancé RH+/HER2- précédemment traité par un inhibiteur de CDK 4/6 et au moins une ligne de chimiothérapie. Le nouvel agent a montré un TRO de 53,5 % et une SSPm de 9,4 mois²⁴. Enfin, SOLT1 VALENTINE est une étude de phase II en cours, en néoadjuvant, qui explore l'utilisation de HER3-DXd +/- létrozole par rapport à la chimiothérapie standard dans le cancer du sein RH+/HER2- opérable avec un Ki67 ≥ 20 % ou un risque génomique élevé. Les résultats préliminaires

démontrent une activité avec un TRO de 70 % (HER3-DXd) vs 81,3 % (HER3-DXd + létrozole) vs 70,8 % (chimiothérapie) (**Tableau 2**)^{25,26}.

HER2

Plusieurs nouveaux agents ciblant le HER2 sont présentement à l'étude (**Tableau 2**). Le trastuzumab duocarmazine (T-Duo) cible HER2 et possède un segment de liaison clivable avec un agent alkylant de l'ADN comme agent cytotoxique. Il a été étudié dans l'essai de phase III TULIP chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ de stade avancé ayant reçu au moins deux traitements ciblant HER2, comparé à une CTM (**Tableau 2**)²⁷. La SSPm a été améliorée de 2,1 mois avec le T-Duo (7,0 vs 4,9 mois, RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,49 à 0,84), bien qu'une toxicité oculaire cliniquement significative limite son utilisation.

L'ARX788 cible HER2. Il est doté d'un inhibiteur de la tubuline comme agent cytotoxique lié à l'AcM par un segment de liaison non clivable. Il a démontré une activité dans le cancer du sein HER2+ de stade avancé (**Tableau 2**). L'étude ACE-Breast 02 a évalué son utilisation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ ayant déjà été traitées par du trastuzumab et une taxane. L'ARX788 a démontré une SSPm de 11,3 mois contre 8,3 mois pour les patientes traitées par lapatinib + capécitabine (RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,49 à 0,82)²⁸. La SGM n'a pas encore été atteinte dans cette étude. Les événements indésirables liés au traitement (EILT) de grade 3 ou plus étaient similaires dans les deux groupes (41,4 % pour ARX788 et 40,0 % pour lapatinib + capécitabine). Plusieurs essais en cours explorent l'utilisation de l'ARX788 dans le traitement du cancer HER2-faible et chez les patientes présentant des métastases cérébrales.

Le disitamab védotine (RC48) cible le HER2 et comporte un segment de liaison clivable attaché à un inhibiteur des microtubules qui agit comme agent cytotoxique. Il a démontré son efficacité dans le traitement du cancer du sein métastatique (CSm) HER2+/HER2-faible prétraité. Un essai de phase I/II a démontré des taux de réponse objective (TRO) de 42,9 % (HER2+) et 33,3 % (HER2-faible), ainsi qu'une SSPm de 5,7 mois (HER2+) et 5,1 mois (HER2-faible)²⁹.

Trois autres CAM ciblant HER2 sont en cours de développement : le DP303c, le MRG002 et le SHR-A1811. Le DP303c est un CAM étudié et développé en Chine, et des études ont montré

un TRO de 51,5 % chez les patientes atteintes d'un CSm³⁰. Le MRG002 a démontré un TRO de 34,7 % dans le cancer du sein avancé HER2-faible qui a progressé avec les traitements standards³¹. Enfin, le SHR-A1811 est actuellement étudié dans le cadre d'un essai de phase II chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ prétraités, présentant des métastases cérébrales n'ayant jamais reçu de radiothérapie et ne nécessitant pas de traitement immédiat. Cette étude a montré un TRO intracrânien (TROic) de 84 % et un TRO de 76 %. Des EILT de grade 3 ou 4 sont survenus chez 76 % des patientes, principalement sous forme de cytopénies et de nausées³². L'efficacité du SHR-A1811 en traitement néoadjuvant pour le CS de stade II/III HER2+, avec un taux impressionnant de réponse pathologique complète (RCp) de 63,2 % en monothérapie³³. Le **tableau 2** présente un résumé des nouveaux CAM ciblant HER2.

TROP-2

Le dato-DXd a aussi été étudié dans le CSTN. L'essai de phase Ib/II BEGONIA, qui explore les options thérapeutiques de 1^{re} intention pour le CSTNm, comprend un bras durvalumab + dato-DXd et a révélé un TRO de 79 % avec une SSPm de 13,8 mois (**Tableau 2**)³⁴. Le sacituzumab tirumotécan (SKB264/MK-2870) cible TROP-2 et est composé d'un inhibiteur de la topoisomérase I comme agent cytotoxique lié à un segment de liaison clivable. Dans le CSTNm déjà traité, il a démontré un TRO de 42,4 % et une SGM de 16,8 mois dans un essai de phase II. Chez les patients présentant une expression élevée de TROP-2, le TRO était de 53,1 % et la SGM n'a pas été atteinte³⁵. Un essai de phase III explorant son utilisation en 3^e ligne ou plus est en cours, ainsi qu'une étude de phase II explorant son utilisation en 1^{re} ligne en association avec un AcM anti-PD-L1, et dans le cadre d'un traitement curatif chez les patients atteints d'un CSTN avec maladie résiduelle (NCT06393374). Enfin, l'ESG401 cible également TROP-2 et est constitué d'un inhibiteur de la topoisomérase I comme agent cytotoxique. Il est actuellement à l'étude dans le CS avancé pour tous les sous-types. Chez les patientes préalablement traitées, les TRO ont été de 34,5 %, 35,1 % et 0 % pour les sous-types RH+/HER2, CSTN et HER2+, respectivement³⁶. Dans le traitement de première ligne du CSTN, le TRO était de 78,6 % avec des signes d'activité au niveau du système nerveux central (SNC) (**Tableau 2**)³⁷.

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
CD166	Praluzatamab ravtansine	Maytansine	CS avancé RH+/HER2- et CSTN	Phase II	Praluzatamab ravtansine en monothérapie, cohorte A (RH+/HER2- et cohorte B (CSTN)	60 RH+/HER2- et 55 CSTN	- TRO RH+/HER2- : 14,9 % et SSPm : 11,4 sem. - TRO CSTN < 10 %	- Vision (42 %), - nausées (35 %), - fatigue (35 %), - diarrhée (25 %), - neuropathie périphérique (27 %), - réactions liées à la perfusion (23 %)
HER3	Patritumab dérxutécan (HER3-DXd)	Déruxutécan	CS avancé	Phase I/II	Augmentation de la dose et expansion avec doses de 4,8 mg/kg et 6,4 mg/kg	182	- RH+/HER2- : TRO 30,1 %, SSPm 7,4 mois - HER2+ : TRO 42,9 %, SSPm 11,0 mois - CSTN : TRO 22,6 %, SSPm 5,5 mois	- EIST de grade ≥ 3 chez 71,4 % des patients - Les EIST les plus fréquents : nausée (79,7 %), thrombocytopénie (62,1 %), neutropénie (61,0 %)
			CS avancé RH+/HER2- ayant progressé sous inhibiteur de CDK 4/6 et 1 ligne de chimiothérapie	Phase II	Patientes ont reçu le HER3-DXd à 5,6 mg/kg toutes les 3 sem.	99	- TRO 53,5 % - SSPm 9,4 mois	El de grade ≥ 3 chez 55,6 % des patientes. El les plus fréquents : nausées (75 %) et diarrhée (53 %). 6 patientes ont développé un MPI.
			CS RH+/HER2-opérable, Ki67 ≥ 20 % et/ou une génomique de haut risque		Randomisation au HER3-DXd +/- létrozole ou CT standard	122	- TRO 70,0 % (HER3-DXd) vs 81,3 % (HER3-DXd + létrozole) vs 70,8 % (CT) - Taux RCP 4,0 % (HER3-DXd + létrozole) vs 2,1 % (HER3-DXd) vs 4,2 % (CT)	EIST de grade ≥ 3 : 18,0 % (HER3-DXd) vs 16,7 % (HER3-DXd + létrozole) vs 54,2 % (CT)
HER2	ARX788	Amberstatine 269	CS avancé HER2+, après le trastuzumab et une taxane	Phase II/III	Randomisation à l'ARX788 ou lapatinib + capécitabine	441	SSPm : 11,3 (ARX788) vs 8,25 mois	EILT de grade ≥ 3 : 41,4 % Les plus fréquents : vision trouble, sécheresse oculaire, kératopathie, MPI

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
	Disitamab védotine	MMAE	CSm HER2+ et HER2-faible ayant reçu ≥ 1 ligne de CT et activation de la voie PAM	Phase II	Patients ont reçu le disitamab védotine à 2 mg/kg IV toutes les 2 semaines	62	- TRO : 42,9 % HER2+ et 33,3 % HER2-faible - SSPm : 5,7 mois HER2+ et 5,1 mois HER2-faible	EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : neutropénie (17,6 %), GGT élevés (13,2 %), asthénie (11,0 %), neuropathie périphérique (5,9 %) et neurotoxicité (0,7 %)
	DP303c	MMAE	Tumeurs solides de stade avancé et HER2+	Phase I	Augmentation de la dose et expansion du DP303c toutes les 3 semaines	94 (68 CS)	- TRO : 51,5 % pour patientes CS - SSPm : 6,4 mois pour patientes CS	EILT les plus fréquents : affection cornéenne (87,2 %), vision trouble (61,7 %), sécheresse oculaire (57,4 %), neuropathie périphérique (46,8 %), hypertriglycéridémie (44,7 %).
	MRG002	MMAE	CS avancé HER2-faible	Phase II	Patientes ont reçu le MRG002 à 2,6 mg/kg toutes les 3 semaines	56	TRO : 34,7 %	EILT les plus fréquents : neutropénie (53,6 %), leucopénie (48,2 %), augmentation de l'AST (46,4 %), alopecie et augmentation de l'ALT (39,3 %).
	SHR-A1811	Inhibiteur de la topoisomérase	CSm HER2+ avec métastases cérébrales	Phase II	Patientes ont reçu le SHR-A1811 en monothérapie ou en association avec le pyrotinib (bras 2) ou le bevacizumab (bras 3)	25	- TRO : 76 % - TRO intracrânien : 84 %	EILT de grade ≥ 3 chez 76 % des patientes. Les plus fréquents : neutropénie (64 %), leucopénie (48 %), thrombocytopénie (28 %), anémie (28 %), nausées (8 %)
			CS de stades II-III HER2+	Phase II	Randomisation néoadjuvante au SHR-A1811, SHR-A1811 + pyrotinib ou au nab-paclitaxel + carboplatine + trastuzumab + pertuzumab (PCbHP)	265	RCp : 63,2 % en monothérapie, 62,5 % pour le SHR-A1811 + pyrotinib et 64,4 % pour le PCbHP	Les EILT de grade ≥ 3 étaient : 44,8 % en monothérapie, 71,6 % avec le SHR-A1811 + pyrotinib et 38,8 % avec le PCbHP

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
Nectine-4	Trastuzumab duocarmazine (T-Duo)	Duocarmycine	CS avancé HER2+	Phase III	Randomisation au T-Duo toutes les 3 semaines ou CT au choix du médecin	437	- SSPm : 7,0 (T- Duo) vs 4,9 mois (RRI : 0,64; IC à 95 % : 0,49 à 0,84) - SGm : 20,4 (T- Duo) vs 16,3 mois (RRI : 0,83; IC à 95 % : 0,62 à 1,09) - TRO : 27,8 % (T- Duo) vs 29,5 %	EIST de grade ≥ 3 : 52,8 % El les plus fréquents : conjonctivite, kératite, fatigue, sécheresse oculaire, nausées, alopécie, diarrhée, asthénie, perte d'appétit
	Enfortumab védotine	MMAE	CSTN avancé et CS RH+/HER2-	Phase II	Patients ont reçu l'EV à 1,25 mg/kg les jours 1,8 et 15 d'un cycle de 28 jours	87 (42 CSTN, 45 RH+/HER2-)	- TRO CSTN : 19,0 % - TRO RH+/HER2- : 15,6 %	- EILT d'intérêt : réactions cutanées, neuropathie périphérique et hyperglycémie
	Datopotamab déruxtécane	Déruxtécane	CSTN avec métastases cérébrales actives	Phase II	Patientes ont reçu le dato-DXd à 6,0 mg/kg toutes les 3 sem.	8	TRO intracrânien : 37,5 %	Principale toxicité : fatigue
	Datopotamab déruxtécane	Déruxtécane	CSTN avancé admissible à un traitement de 1re intention	Phase I/II	Patientes ont reçu le dato-DXd + durvalumab	62	- TRO : 79 % - SSPm : 13,8 mois	El les plus fréquents : nausées (65 %) et stomatite (65 %). El de grade 3 ou 4 chez 57 %. Taux de MPI de 5 %.
	ESG401	SN-38	1re intention du CSTN avancé	Phase IB	Patients ont reçu l'ESG401 à 16 mg/kg IV les jours 1,8 et 15 d'un cycle de 28 jours	23	- TRO 78,6 % - Taux de contrôle de la maladie intracrânienne : 73 %	EILT les plus fréquents : leucopénie (65,2 %), neutropénie (69,6 %), anémie (43,5 %), fatigue (21,7 %), nausées (43,5 %) et vomissements (34,8 %)
TROP-2	ESG401	SN-38	CSm	Phase IA/B	Augmentation de la dose et expansion du ESG401	141 (74 CSTN, 65 RH+/HER2-, HER2+)	- TRO RH+/HER2- : 34,5 % - TRO CSTN : 1re ligne : 85,0 %, ligne ultérieure : 35,1 % - TRO HER2+ : 0 % - SSPm RH+/HER2- : 7,6 mois - SSPm CSTN : 3,9 mois - patients lignes ultérieures - SSPm HER2+ : 3,8 mois	EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : neutropénie et leucopénie. Aucun nouveau signe mettant en cause l'innocuité

Cible	Médicament	Agent cytotoxique	Sous-type	Phase	Devis	Taille (n)	Efficacité	Innocuité
B7-H4	Sacituzumab tirumotécan (SKB264, MK-2870)	Dérivé du bélotécan	CSTN avancé, avec ≥ 2 lignes de thérapie antérieure	Phase III	Randomisation au SKB264 ou CT au choix du médecin	263	- SSPm par ECII : 5,7 (SKB264) vs 2,3 mois (RRI : 0,31; IC à 95 % : 0,22 à 0,45) - SGm : NA pour le SKB264 vs 9,4 mois (RRI : 0,53; IC à 95 % : 0,36 à 0,78) - TRO par ECII : 43,8 % (SKB264) vs 12,8 %	EILT les plus fréquents avec le SKB264 : neutropénie (32,3 %), anémie (27,7 %) et leucopénie (25,4 %)
	SGNB7H4	MMAE	Csm ayant reçu ≥ 1 traitement cytotoxique antérieur, incluant une taxane	Phase I	Augmentation de la dose	25 patients avec un CS	TRO 28 % (7/25)	EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : neutropénie (17 %) et fatigue (4,9 %). Aucune neuropathie sensorielle de grade 3
	HS-20089/ GSK5733584	Inhibiteur de la topoisomérase	Csm ayant reçu ≥ 1 traitement cytotoxique antérieur	Phase I	Augmentation de la dose	28 patients avec CSTN	TRO 28,6 % chez 28 patientes	EILT de grade ≥ 3 les plus fréquents : baisse des GB (36 %), anémie (24 %), nausées/vomissements (< 5)

Tableau 2. Nouvelles cibles des CAM à l'étude dans le cancer du sein, avec l'aimable autorisation de Jennifer Leigh, M.D. et Arif Ali Awan, M.D.

Abréviations : **CAM** : conjugué anticorps-médicament; **CS** : cancer du sein; **CSTN** : cancer du sein métastatique; **CT** : chimiothérapie; **Dato-Dxd** : datopotamab déruxitécan; **ECII** : examen central indépendant à l'insu; **EI** : effets indésirables; **EILT** : effets indésirables liés au traitement; **EIST** : effets indésirables survenus sous traitement; **EV** : enfortumab védotine; **GB** : globule blanc; **GGT** : gamma-glutamyl transférase; **HT** : hormonothérapie; **IC** : intervalle de confiance; **IV** : intraveineux; **MPI** : Maladie pulmonaire interstitielle; **n.d.** : non disponible; **NA** : non atteinte; **PAM** : phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/Akt/mTOR (*mammalian target of rapamycin* - cible mammalienne de la rapamycine; **RH+** : réponse pathologique complète; **Rcp** : récepteurs hormonaux positifs; **SGm** : survie globale médiane; **SSPm** : survie sans progression médiane.

Nectine-4

Une amplification du gène de la nectine-4 a été observée dans le cancer du sein. Les nectines sont des médiateurs importants de l'adhésion cellulaire³⁸. L'enfortumab védotine (EV) cible la nectine-4 à l'aide d'un AcM lié à un inhibiteur des microtubules par un agent de liaison clivable. Son utilisation est actuellement à l'étude dans l'essai de phase II EV-202, qui comprend deux cohortes spécifiques au cancer du sein (RH+/HER2- et CSTN) ayant déjà reçu une taxane ou une anthracycline³⁹. Les résultats préliminaires démontrent une activité, avec un TRO de 19,0 % chez les patientes atteintes d'un CSTN et de 15,6 % chez celles atteintes d'un CS RH+/HER2-. Les toxicités sont conformes à celles précédemment observées avec l'EV et comprennent des éruptions cutanées, de la neuropathie périphérique et de l'hyperglycémie.

B7-H4

Le B7-H4 est un ligand du point de contrôle immunitaire surexprimé dans le cancer du sein et exprimé faiblement dans les tissus normaux. Le SGNB7H4/felmetatug védotine (PF-08046048) cible le B7-H4 et est composé d'un agent cytotoxique inhibiteur des microtubules⁴⁰. Le TRO chez les patientes atteintes d'un cancer du sein était de 28 % (7/25), les effets indésirables les plus fréquents étant la fatigue, les nausées et la neuropathie. Le HS-20089/GSK5733584 cible également B7-H4 mais comporte un agent cytotoxique inhibiteur de la topoisomérase I. Il a démontré un TRO de 28,6 % chez 28 patientes atteintes d'un CSTN, les effets indésirables les plus fréquents étaient la myélosuppression et les nausées⁴¹. D'autres CAM ciblant B7-H4, tels que l'AZD8205 et le XMT-1660, ainsi qu'un CAM ciblant B7-H3, un autre point de contrôle de la même famille (HS-20093/GSK5764227), sont actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase I.

CD166

Le CD166 est une glycoprotéine transmembranaire de type 1 impliquée dans l'adhésion et la migration cellulaires, présente dans les tissus sains et tumoraux⁴². Le praluzatamab ravtansine (CX-2009) est une forme spécialisée de conjugué anticorps-médicament (en anglais, *Probody Drug Conjugate*) ciblant le CD166 qui utilise un agent de liaison clivable pour relier une charge cytotoxique inhibitrice des microtubules, dans laquelle le site de liaison à l'antigène est masqué, réduisant ainsi la liaison aux tissus sains⁴³. Un essai de phase II en cours évalue son utilisation dans le traitement des cancers avancés RH+/HER2 et CSTN préalablement traités. Il a démontré un TRO de 14,9 % dans la cohorte RH+/HER2- avec une SSPm de 11,4 mois, et un TRO < 10 % pour les CSTN (**Tableau 2**)⁴⁴. Les effets indésirables les plus fréquents comprenaient une vision trouble, des nausées, de la fatigue, de la diarrhée, une neuropathie périphérique et des réactions liées à la perfusion.

Conclusions

Les CAM ont radicalement changé le paysage thérapeutique du cancer du sein et ont permis d'obtenir des résultats cliniques significatifs. Les quatre CAM actuellement approuvés sont utilisés dans le cadre de la maladie métastatique, et le T-DM1 est également approuvé pour une utilisation à visée curative. Plusieurs nouveaux agents, qui ciblent HER2 et TROP-2, sont en cours de développement, et de nouvelles cibles sont prometteuses, notamment HER3, nectine-4, B7-H4 et CD166. On prévoit que l'indication et l'utilisation des CAM dans le cancer du sein continueront de se développer dans les contextes métastatiques et curatifs, en monothérapie ou en association, avec un besoin croissant de recommandations fondées sur des données probantes concernant la séquence optimale des CAM, les associations judicieuses, la gestion des toxicités et les implications financières pour les systèmes de santé.

Auteur correspondant

Arif Ali Awan, M.D.

Courriel : aawan@ohri.ca

Divulgations des liens financiers

JL : Aucune déclarée.

AA : **Comité adviseur/Consultant** : AstraZeneca, Eli Lilly, Exact Sciences, Exactis, Gilead, Knight Therapeutics, Novartis, Pfizer, Roche; **Bureau des conférenciers/Honoraires** : Apotex/Apobiologix, AstraZeneca, Eli Lilly, OncologyEducation, Roche; **Soutien à la recherche** : Astellas, AstraZeneca, Canexia Health, Exactis, Gilead, Intensity Therapeutics, Roche, Seagen, Sermonix.

Remerciements : Mme Risa Shorr pour avoir généré la syntaxe et les fichiers pour la revue de la littérature.

Références

1. Dumontet C, Reichert JM, Senter PD, Lambert JM, Beck A. Antibody–drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(8):641–61.
2. Monteiro M, Nunes N, Junior A, Fêde A, Bretas G, Souza C, et al. Antibody–drug conjugates in breast cancer: a comprehensive review of how to selectively deliver payloads. *Breast Cancer Targets Ther.* 2024; 16:51–70.
3. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, Pernas S, De Laurentiis M, Wang S, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor–positive human epidermal growth factor receptor 2–negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01. *J Clin Oncol.* 2025;43(3):285–96.
4. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med.* 2024;30(8):2208–15.
5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–91.
6. Bardia A, Rugo HS, Tolane SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Final results from the randomized Phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression. *J Clin Oncol.* 2024;42(15):1738–44.
7. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–42.
8. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689–99.
9. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743–54.
10. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2–positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. *Cancer.* 2019;125(22):3974–84.
11. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519–30.
12. 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;392(3):249–57.
13. Tolane SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2375–85.
14. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–21.

15. Saura C, Modi S, Krop I, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2024;35(3):302–7.
16. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Publisher Correction: Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med.* 2024;30(12):3780.
17. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20.
18. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(22):2110–22.
19. Spring LM, Tolaney SM, Fell G, Bossuyt V, Abelman RO, Wu B, et al. Response-guided neoadjuvant sacituzumab govitecan for localized triple-negative breast cancer: results from the NeoSTAR trial. *Ann Oncol.* 2024;35(3):293–301.
20. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10411):1423–33.
21. Uliano J, Corvaja C, Curigliano G, Tarantino P. Targeting HER3 for cancer treatment: a new horizon for an old target. *ESMO Open.* 2023;8(1):100790.
22. Suenaga A, Takada N, Hatakeyama M, Ichikawa M, Yu X, Tomii K, et al. Novel mechanism of interaction of p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase and ErbB3 receptor-derived phosphotyrosyl peptides. *J Biol Chem.* 2005;280(2):1321–6.
23. Krop IE, Masuda N, Mukohara T, Takahashi S, Nakayama T, Inoue K, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd), a human epidermal growth factor receptor 3-directed antibody-drug conjugate, in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 3-expressing metastatic breast cancer: a multicenter, Phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(36):5550–60.
24. Pistilli B, Pierotti L, Lacroix-Triki M, Vicier C, Frenel JS, D'Hondt V, et al. 3400 Efficacy, safety and biomarker analysis of ICARUS-BREAST01: A phase II study of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2024;35:S357.
25. Oliveira M, Pascual T, Villacampa G, Munoz M, Martorell AP, Lopez MEP, et al. 155TiP A randomised phase II trial of neoadjuvant multi-agent chemotherapy (CHT) OR patritumab deruxtecan (HER3-DXd; U3-1402) +/- endocrine therapy (ET) for high-risk hormone receptor-positive (HR+/HER2-) early breast cancer (EBC): SOLT-2103 VALENTINE trial. *ESMO Open.* 2023;8(1):101494.
26. Oliveira M. LB1-06: Primary results of SOLT VALENTINE: neoadjuvant randomized phase II trial of HER3-DXd alone or in combination with letrozole for high-risk hormone receptor positive (HR+)/HER2-negative (neg) early breast cancer (EBC). In 2024.
27. Turner N, Saura C, Aftimos P, Van Den Tweel E, Oesterholt M, Koper N, et al. Trastuzumab duocarmazine in pretreated human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: an open-label, randomized, Phase III trial (TULIP). *J Clin Oncol.* 2025;43(5):513–23.
28. Hu X, Wang L, Zhang J, Zhang Q, Ouyang Q, Wang X, et al. ACE-Breast-02: A pivotal phase II/III trial of ARX788, a novel anti-HER2 antibody-drug conjugate (ADC), versus lapatinib plus capecitabine for HER2+ advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):1020–1020.
29. Wang J, Liu Y, Zhang Q, Li W, Feng J, Wang X, et al. Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I/Ib study. *Cancer Commun.* 2024;44(7):833–51.
30. Zhang J, Du Y, Meng Y, Liu X, Mu Y, Liu Y, et al. First-in-human study of DP303c, a HER2-targeted antibody-drug conjugate in patients with HER2 positive solid tumors. *Npj Precis Oncol.* 2024;8(1):200.
31. Jiang Z, Sun T, Wang X, Liu Q, Yan M, Tong Z, et al. A multiple center, open-label, single-arm, phase II clinical trial of MRG002, an HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):1102–1102.
32. Yan M, Lv H, Niu L, Zhang M, Liu Z, Sun H, et al. Efficacy and safety of HER2-ADC SHR-A1811 in HER2-positive breast cancer with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl).
33. Li JJ, Wang ZH, Chen L, Zhang WJ, Ma LXX, Wu J, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant SHR-A1811 with or without pyrotinib in women with locally advanced or early HER2-positive breast cancer: a randomized, open-label, phase 2 trial. *Ann Oncol.* 2025;S0923753425000821.

34. Schmid P, Wysocki PJ, Ma CX, Park YH, Fernandes R, Lord S, et al. 379MO Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): Updated results from BEGONIA, a phase Ib/II study. *Ann Oncol.* 2023;34:S337.
35. Xu B, Yin Y, Fan Y, Ouyang Q, Song L, Wang X, et al. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results from the phase III OptiTROP-Breast01 study. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):104-104.
36. Ma F, Qiu F, Tong Z, Wang J, Shi Y, Zhang Y, et al. 349MO Results from a phase Ia/Ib Study of ESG401, a novel Trop2 antibody-drug conjugate, in patients with different subtypes of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2024;35:S361-2.
37. Ma F, Qiu F, Tong Z, Shi Y, Yu G, Wu X, et al. ESG401, a trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP2) antibody drug conjugate (ADC), for the treatment of first-line metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 2024 Jun 1;42(16_suppl):e13132-e13132.
38. Wang Y, Li G, Wang H, Qi Q, Wang X, Lu H. Targeted therapeutic strategies for Nectin-4 in breast cancer: Recent advances and future prospects. *The Breast.* 2025;79:103838.
39. Giordano A, Awan AAA, Yang Bruce J, Rugo HS, Diamond JR, Novik Y, et al. Enfortumab vedotin (EV) in triple-negative breast cancer (TNBC) and HR+/HER2- breast cancer (BC) cohorts of EV-202. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):1005-1005.
40. Perez CA, Henry JT, Lakhani N, Call JA, Hamilton EP, Colon-Otero G, et al. 660MO First-in-human study of SGN-B7H4V, a B7-H4-directed vedotin ADC, in patients with advanced solid tumors: Preliminary results of a phase I study (SGNB7H4V-001). *Ann Oncol.* 2023;34:S464-5.
41. Wu J, Zhang J, Li H, Wang X, Zhang QY, Shi Y, et al. 381O First-in-human/phase I trial of HS-20089, a B7-H4 ADC, in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2023;34:S336.
42. Ferragut F, Vachetta VS, Troncoso MF, Rabinovich GA, Elola MT. ALCAM/CD166: A pleiotropic mediator of cell adhesion, stemness and cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;61:27-37.
43. Boni V, Fidler MJ, Arkenau HT, Spira A, Meric-Bernstam F, Uboha N, et al. Praluzatamab ravtansine, a CD166-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced solid tumors: an open-label phase I/II trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(10):2020-9.
44. Miller K, Tolaney S, Emens LA, Kim SB, Hamilton E, Saura C, et al. Abstract P4-01-15: Preliminary results from a phase 2 study of praluzatamab ravtansine (CX-2009) in patients with advanced breast cancer (ABC). *Cancer Res.* 2023;83(5_Supplement):P4-01-15-P4-01-15.

À propos des auteurs



Ramy Samaha, M.D.

Le Dr Ramy Samaha est bourier postdoctoral en oncologie thoracique au Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Il a obtenu son diplôme de médecine à Beyrouth, au Liban, où il a commencé sa formation en hématologie-oncologie. Il a ensuite complété sa spécialisation par deux années au Gustave Roussy à Villejuif, en France. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur les tumeurs malignes thoraciques, avec un accent particulier sur l'optimisation des stratégies de traitement du cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé.

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



Jonathan Spicer, M.D.

Le Dr Spicer est né et a grandi à Montréal, où il a obtenu son baccalauréat en sciences à l'Université McGill. Il a poursuivi ses études à McGill, où il a obtenu son doctorat en médecine. Il s'est installé par la suite à Vancouver et a effectué sa résidence en chirurgie à l'Université de la Colombie-Britannique. Il est retourné à McGill l'année suivante et a terminé sa formation en chirurgie générale, au cours de laquelle il a participé aux programmes de chirurgien-chercheur et de clinicien-chercheur en tant qu'étudiant boursier de la FRSQ. Il a obtenu un doctorat en chirurgie expérimentale. Le Dr Spicer a poursuivi sa formation en chirurgie cardiothoracique au plus grand centre de cancérologie au monde, le MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, à Houston. Ses intérêts cliniques portent principalement sur les approches minimalement invasives du cancer du poumon ainsi que sur les résections complexes de tumeurs thoraciques avancées. Il associe son travail clinique à un programme de recherche complet sur les métastases cancéreuses. Son laboratoire étudie le lien entre l'inflammation et les métastases, en particulier les interactions entre les neutrophiles et les cellules tumorales circulantes.

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



Normand Blais, M.D.

Le Dr Normand Blais est cofondateur du Groupe d'études en oncologie du Québec et directeur du programme d'oncologie thoracique du Centre de cancérologie du Centre universitaire de santé de Montréal (CHUM). Diplômé de l'Université de Sherbrooke, il a effectué sa résidence à Sherbrooke et à l'Université de Montréal en médecine interne, en hématologie et en oncologie médicale. Il a ensuite effectué un congé sabbatique à l'Université McMaster. Le Dr Blais s'intéresse principalement au cancer du poumon, plus particulièrement aux essais cliniques et à la science corrélatrice. Il possède également une expertise en recherche clinique sur le cancer du poumon et de la vessie. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur la thrombose associée au cancer.

Affiliations de l'auteur : Cofondateur du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ), Directeur du Programme d'oncologie thoracique, Centre intégré de cancérologie du CHUM

Stratégies de traitement périopératoires pour le cancer du poumon en 2025 : un changement de paradigme

Ramy Samaha, M.D.
Jonathan Spicer, M.D.
Normand Blais, M.D.

La prise en charge périopératoire du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable a considérablement évolué grâce à l'intégration des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et des thérapies ciblées. Cette revue synthétisera les données actuelles issues d'essais cliniques clés, mettant en évidence l'amélioration des résultats de survie obtenue grâce à une chimioimmunothérapie néoadjuvante et périopératoire dans le CPNPC de type oncogène sauvage, ainsi qu'aux inhibiteurs de tyrosine kinase adjuvants dans les tumeurs présentant des altérations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et de la kinase du lymphome anaplasique (ALK). Bien que l'immunothérapie néoadjuvante ait démontré des taux de réponse pathologique élevés et des avantages de survie à long terme, les stratégies périopératoires peuvent offrir une valeur ajoutée dans certains sous-groupes sélectionnés. Les essais ADAURA et ALINA ont établi l'osimertinib et l'alectinib en tant que nouveaux standards de soins dans le cancer adjuvant lié à une mutation oncogénique. Des questions restent toutefois en suspens concernant la séquence optimale des traitements, leur durée et la sélection des patients. De nouveaux outils, tels que l'ADN tumoral circulant et l'intelligence artificielle, sont prometteurs pour affiner la stratification des risques et orienter les approches thérapeutiques individualisées.

Introduction

Le cancer du poumon reste l'une des principales causes de mortalité par cancer, mais la chirurgie offre un potentiel curatif pour le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) résécable de stade précoce¹. Environ 25 à 30 % des patients présentent une maladie résécable, mais jusqu'à 55 % d'entre eux développeront une récurrence malgré la chirurgie. Historiquement, la chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine offrait des avantages modestes en termes de survie, avec un bénéfice absolu de 5,4 % à 5 ans pour les cancers de stade II-III². Le traitement périopératoire, qui comprend des approches néoadjuvantes, adjuvantes ou combinées, vise à éradiquer les micrométastases et à améliorer les résultats à long terme. L'intégration des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI) et des inhibiteurs de tyrosine

kinase (ITK) dans les schémas thérapeutiques périopératoires a redéfini les standards de soins, permettant ainsi des approches personnalisées basées sur les profils moléculaires³. Cet article passera en revue les dernières données disponibles qui façonnent les stratégies périopératoires pour ces deux sous-groupes.

CPNPC sans mutation activatrice

Traitement adjuvant

L'immunothérapie adjuvante a considérablement fait progresser le paysage thérapeutique du CPNPC résécable. Deux études pivots, les essais IMpower010 et PEARLS/KEYNOTE-091, ont redéfini la pratique clinique actuelle en démontrant l'efficacité des IPCI après une chimiothérapie obligatoire à base de sels de platine. L'essai IMpower010 a évalué

l'atézolizumab en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un CPNPC de stade II-IIIa après une chimiothérapie à base de platine, l'atézolizumab étant administré pendant un an. Cette étude a révélé des avantages substantiels en termes de survie sans maladie (SSM) et de survie globale (SG) chez les populations positives au ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1), avec un rapport des risques instantanés (RRI) pour la SSM de 0,70 chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et un RRI impressionnant de 0,43 pour ceux présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$ ⁴. De plus, la SG a été significativement améliorée, avec des RRI de 0,71 pour une expression du PD-L1 $\geq 1\%$ et de 0,43 pour une expression du PD-L1 $\geq 50\%$ ⁵. Ces résultats convaincants ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour l'atézolizumab chez les patients présentant une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et par l'Agence européenne des médicaments (EMA) chez ceux présentant une expression de PD-L1 $\geq 50\%$. De son côté, l'essai PEARLS/KEYNOTE-091 a évalué le pembrolizumab en tant que traitement adjuvant dans le CPNPC de stade II-III, indépendamment de l'expression de PD-L1. Le pembrolizumab a démontré une amélioration de la SSM dans la population globale, avec un RRI de 0,76, ce qui a conduit à son autorisation par la FDA et l'EMA pour le CPNPC de stade II-III, quel que soit le statut PD-L1⁶. Contrairement aux études susmentionnées, l'essai CCTG BR31, plus récent, a évalué le durvalumab en adjuvant chez des patients présentant une expression PD-L1 $\geq 25\%$. Le durvalumab n'a toutefois pas montré de bénéfice significatif en termes de SSP⁷. Cette divergence pourrait s'expliquer par les performances supérieures du groupe témoin dans l'étude CCTG BR31, qui a rapporté une SSP de 54 mois contre 37 mois dans l'étude IMpower010 et 42 mois dans l'essai PEARLS/KEYNOTE-091, reflétant peut-être des différences dans la qualité chirurgicale.

Traitement néoadjuvant et périopératoire

Les stratégies néoadjuvantes et périopératoires ont considérablement fait progresser le paysage thérapeutique du CPNPC résécable. Le **tableau 1** résume les études néoadjuvantes et périopératoires, et présente les principaux résultats.

L'essai CheckMate 816 reste le seul essai de phase III évaluant une approche exclusivement néoadjuvante, associant le nivolumab à

une chimiothérapie, qui a démontré une réduction de 37 % du risque de récurrence de la maladie ou de décès (RRI : 0,63; $p = 0,0052$) et un taux de réponse pathologique complète (RCp) de 24,0 % contre 2,2 % avec la chimiothérapie seule⁸. Les données de suivi à quatre ans ont révélé des bénéfices durables en termes de survie sans événement (SSE), et un communiqué de presse récent a confirmé une amélioration statistiquement significative de la survie globale (SG)^{9,10}.

De façon similaire, l'essai CheckMate 77T a évalué une stratégie périopératoire, ajoutant une année de nivolumab adjuvant à la chimio-néoadjuvante de nivolumab et a permis d'obtenir une réduction de 42 % du risque de SSE (RRI : 0,58; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,42 à 0,81) et un taux de RCp de 25,3 % contre 4,7 % avec la chimiothérapie néoadjuvante seule¹¹.

En l'absence d'essais comparatifs directs entre le nivolumab néoadjuvant et le nivolumab périopératoire, une analyse croisée des essais a suggéré une amélioration de la SSE avec une approche périopératoire par rapport à une approche néoadjuvante seule, en particulier chez les patients sans RCp et dans les sous-groupes PD-L1 $< 1\%$ (RRI : 0,38)¹². Dans cette étude, les patients ont cependant été censurés avant l'intervention chirurgicale plutôt que d'être analysés selon une approche en intention de traiter. Elle n'incluait que les patients ayant reçu au moins un cycle de nivolumab adjuvant, excluant environ 20 % des patients de l'essai CheckMate 77T qui n'ont finalement pas reçu le traitement adjuvant et qui présentaient un pronostic global moins favorable. Ce biais de sélection a favorisé la stratégie périopératoire en améliorant artificiellement ses résultats, réduisant ainsi la fiabilité de l'analyse.

Une méta-analyse des données individuelles des patients (DIP) issues d'essais cliniques prospectifs évaluant la chimioimmunothérapie néoadjuvante ou périopératoire a démontré que les patients ayant obtenu une réponse pathologique majeure ou une RCp présentaient une amélioration significative de la SSE. Les SSE étaient cependant similaires entre les patients traités dans les groupes expérimentaux incluant une immunothérapie adjuvante et ceux ayant reçu un traitement néoadjuvant seul¹³.

De plus, l'essai KEYNOTE-671, qui a utilisé le pembrolizumab en phase périopératoire, a démontré des avantages tant en termes de SSE (RRI : 0,59) et de SG (RRI : 0,63), avec des taux

Nom de l'essai	Phase	Régime	Principaux résultats	Taux RCp
CheckMate 816 ⁹	III	Nivolumab néoadjuvant + chimiothérapie	SSE RRI : 0,63 (37 % de réduction du risque) Amélioration significative de la SG (chiffres non encore révélés)	24 % vs 2,2 %
CheckMate 77T ¹¹	III	Nivolumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,58 (42 % de réduction du risque)	25,3 % vs 4,7 %
KEYNOTE-671 ¹⁴	III	Pembrolizumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,58 SG RRI : 0,63 (SG à 48 mois : 68 % vs 56,7 %)	18,1 % vs 4,0 %
AEGEAN ¹⁵	III	Durvalumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,68; tendance SG en attente	17,2 % vs 4,3 %
IMpower010 ⁵	III	Atézolizumab adjuvant après la chimiothérapie	SSM RRI : 0,66 (PD-L1 ≥ 1 %)	n.d.
KEYNOTE-091 ⁶	III	Pembrolizumab adjuvant après la chimiothérapie	SSM RRI : 0,76 (tous les patients)	n.d.
NADIM II ¹⁸	II	Nivolumab néoadjuvant + chimiothérapie → nivolumab adjuvant	SG à 3 ans : 81,9 % vs 55,7 %	36,8 % vs 6,9 %
Neotorch ¹⁹	III	Toripalimab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,40	24,8 % vs 1,0 %
RATIONALE-315 ²⁰	III	Tislélizumab périopératoire + chimiothérapie	SSE RRI : 0,56	RPM de 56 % vs 15 %
SAKK 16/14 ²¹	II	Chimiothérapie néoadjuvante → durvalumab	RPM : 60 %	18,2 %

Tableau 1. Principaux essais évaluant l'immunothérapie périopératoire dans le CPNPC; avec l'aimable autorisation de Ramy Samaha, M.D., Jonathan Spicer, M.D. et Normand Blais, M.D.

Abréviations : n.d. : non disponible, **RCp** : réponse pathologique complète, **RPM** : réponse pathologique majeure, **RRI** : rapport des risques instantanés, **SG** : survie globale, **SSE** : survie sans événement, **SSM** : survie sans maladie.

de SG à 48 mois de 68,0 % contre 56,7 % par rapport au placebo¹⁴.

L'essai AEGEAN est une étude de phase III évaluant le durvalumab en association avec une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints d'un CPNPC de stade II à IIIB résécable. Cette association a significativement amélioré la SSE (RRI : 0,68) et a permis d'atteindre un taux de RCp plus élevé (17,2 % contre 4,3 %) par rapport à la chimiothérapie seule, avec un profil d'innocuité acceptable¹⁵.

Ces études ont eu un impact considérable sur la prise en charge du CPNPC résécable. La FDA a approuvé le nivolumab en association avec une chimiothérapie à base de platine en tant qu'option néoadjuvante, ainsi que le pembrolizumab et le durvalumab pour une utilisation périopératoire. De manière semblable, Santé Canada a approuvé le nivolumab associé à une chimiothérapie pour le traitement néoadjuvant et le pembrolizumab dans un régime périopératoire. Cependant, le rôle de la chimioimmunothérapie néoadjuvante à différents stades du CPNPC résécable reste un sujet de débat. Alors que la communauté de l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) est parvenue à un consensus sur la recommandation de son utilisation pour les cancers du poumon résécables de stade IIIA et IIIB, indépendamment de l'expression du PD-L1, aucun consensus n'a été atteint pour le stade II¹⁶. Les données qui soutiennent la chimioimmunothérapie néoadjuvante dans le CPNPC de stade II proviennent d'une méta-analyse de Sorin *et al.*, qui ont démontré une amélioration significative de la SSE, avec un RRI de 0,71 pour le stade II et de 0,54 pour le stade III. Dans cette analyse, le bénéfice a été observé dans tous les groupes d'expression du PD-L1, avec des RRI de 0,74 pour le PD-L1 < 1 %, de 0,56 pour le PD-L1 de 1 à 49 % et de 0,40 pour le PD-L1 > 50 %¹⁷.

CPNPC avec mutation activatrice

CPNPC avec récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) muté

Avant l'arrivée des traitements ciblés pour le cancer du poumon à un stade précoce, les études ne montraient aucune différence de pronostic entre les patients présentant une mutation de l'EGFR et ceux présentant un EGFR de type sauvage²².

L'essai ADAURA est une étude de phase III qui a évalué le rôle de l'osimertinib en adjuvant

dans le CPNPC porteur d'une mutation de l'EGFR. Il incluait des patients atteints d'un cancer de stade IB (≥ 3 cm), II et IIIA (7^e classification TNM), dont 60 % ont reçu une chimiothérapie adjuvante avant d'être randomisés pour recevoir de l'osimertinib ou un placebo pendant trois ans. Le paramètre d'évaluation principal de l'essai, la SSE chez les patients atteints d'un cancer de stade II-III, a montré que l'osimertinib réduisait significativement la récurrence avec un RRI de 0,23. Le bénéfice a été observé chez tous les patients inclus (stades IB à IIIA) avec un RRI de 0,27. De plus, la SG s'est améliorée à tous les stades, tant chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante que chez ceux qui n'en ont pas reçu.

L'un des principaux avantages de l'osimertinib en traitement adjuvant est sa capacité à réduire l'incidence des métastases cérébrales, ce qui indique un changement potentiel dans l'évolution naturelle de la maladie. L'arrêt du traitement augmente toutefois le risque de progression cérébrale, ce qui implique que l'osimertinib pourrait retarder plutôt qu'éliminer la récurrence. De plus, au moment de la progression, seuls 43 % des patients du groupe placebo ont reçu de l'osimertinib, bien qu'il s'agisse du traitement standard pour le CPNPC métastatique avec mutation de l'EGFR, ce qui reflète le faible taux de passage (*crossover*) dans l'essai.

En résumé, l'essai ADAURA a établi l'osimertinib en adjuvant comme stratégie efficace pour réduire les récurrences et améliorer la survie CPNPC de stade précoce exprimant une mutation de l'EGFR, ce qui a conduit à son autorisation par la FDA en décembre 2020 et par Santé Canada en avril 2021. Des questions subsistent cependant quant à la durée optimale du traitement, aux résultats à long terme et à la question de savoir si le traitement est véritablement curatif ou s'il retarde principalement la progression de la maladie²³⁻²⁵.

L'essai NeoADAURA est en cours et vise à évaluer l'osimertinib seul ou en association avec une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement néoadjuvant²⁶.

CPNPC avec un réarrangement de ALK

L'essai de phase III ALINA a évalué l'utilisation de l'alectinib en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un CPNPC arborant un réarrangement de ALK (ALK+). L'étude a recruté des patients atteints d'un cancer de stade IB (≥ 4 cm), II et IIIA, qui ont été randomisés pour recevoir soit l'alectinib pendant deux ans, soit

une chimiothérapie adjuvante. Le paramètre d'évaluation principal, la SSM chez les patients de stade II-III, a montré une amélioration statistiquement significative dans le groupe alectinib avec un RRI de 0,24. Ce bénéfice s'est étendu à tous les stades de la maladie (IB-III A). Dans cet essai, les données sur la SG ne sont pas encore suffisamment matures pour être analysées. Par ailleurs, notons que 76 % des patients du groupe chimiothérapie ont reçu un ITK-ALK à la progression de la maladie, ce qui pourrait avoir une incidence sur les résultats à long terme de survie²⁷.

L'essai ALINA a donc confirmé l'efficacité de l'alectinib en adjuvant dans l'amélioration de la SSM dans le CPNPC de stade II-III présentant un réarrangement du gène ALK, ce qui a mené à son approbation par la FDA le 18 avril 2024 et par Santé Canada le 27 juin 2024.

L'essai ALNEO est une étude de phase II évaluant le rôle de l'alectinib en contexte périopératoire, avec deux cycles néoadjuvants et 24 cycles adjuvants. Le paramètre d'évaluation principal est la réponse pathologique majeure (RPM)²⁸.

Besoins cliniques non comblés

La séquence optimale des thérapies systémiques dans le CPNPC résécable demeure une question non résolue. Plus précisément, il reste à déterminer si les stratégies périopératoires offrent des résultats supérieurs à ceux des approches néoadjuvantes pures. L'essai en cours ETOP 25-23 ADOPT-Lung, vise à répondre à cette question en évaluant la valeur ajoutée de l'immunothérapie adjuvante par durvalumab après une chimioimmunothérapie néoadjuvante, en se concentrant sur son impact sur la SSM chez les patients atteints d'un CPNPC de stade IIB-III B (N2) complètement réséqué. Comme cet essai est encore en phase de recrutement, les résultats définitifs pourraient être connus à un moment où les standards de soins auront déjà évolué²⁹.

Les décisions thérapeutiques actuelles sont principalement guidées par le stade clinique et ne tiennent pas compte de la présence de micrométastases, un facteur susceptible de favoriser la récurrence. Ce dernier point soulève la

question de savoir si les marqueurs biologiques pourraient permettre une approche thérapeutique plus personnalisée. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) devient un outil prometteur pour la stratification des patients, en particulier pour identifier ceux qui pourraient être admissibles à une diminution de l'intensité des traitements (désescalade thérapeutique). Cependant, l'absence de tests standardisés et la sensibilité limitée, qui entraîne souvent des taux élevés de faux négatifs, limitent son utilité clinique en tant qu'analyse unique. L'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRM) s'est révélée prometteuse pour identifier les patients ayant de fortes chances de guérison, en particulier ceux chez lesquels l'ADNtc reste indétectable au fil du temps³⁰. L'essai AEGEAN a cependant démontré que jusqu'à 20 % des patients ayant un ADNtc indétectable ont tout de même connu une récurrence de la maladie, soulignant les limites de cette méthode en tant qu'outil prédictif définitif de la guérison. Il est important de noter que la persistance d'ADNtc détectable a été associée à de mauvais résultats et pourrait aider à identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une intensification du traitement³¹. Une analyse post hoc de l'essai ADAURA vient étayer cette approche en suggérant que la surveillance de la MRM basée sur l'ADNtc pourrait permettre d'anticiper la récurrence de la maladie, en particulier après l'arrêt d'un traitement adjuvant par osimertinib. Dans la plupart des cas, la détection de la MRM a précédé les événements liés à SSM, ce qui indique son potentiel pour orienter la poursuite du traitement adjuvant chez certains patients³². En résumé, bien que les analyses de la MRM offrent une spécificité élevée, leur sensibilité sous-optimale limite leur rôle actuel pour guider des stratégies de désescalade thérapeutique.

L'intelligence artificielle (IA) peut aussi jouer un rôle majeur dans les décisions thérapeutiques. Les algorithmes d'apprentissage profond ont démontré une grande précision dans la prédiction de la progression de la maladie après une intervention chirurgicale, offrant ainsi des informations potentiellement précieuses pour la prise de décision clinique après une résection³³.

Conclusions et orientations futures

Le paysage thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) à un stade précoce continue d'évoluer, présentant plusieurs défis. L'un des principaux problèmes est l'absence de lignes directrices standardisées et la nécessité d'une approche unifiée pour le diagnostic et le traitement. À l'heure où la précision diagnostique s'améliore, la création de sous-groupes moléculaires plus petits complique le recrutement pour les essais cliniques et le choix des traitements. De plus, le chevauchement des stratégies thérapeutiques peut entraîner une concurrence entre différentes options pour des populations de patients similaires, ce qui soulève des questions quant à la meilleure façon de déterminer les parcours thérapeutiques optimaux. De surcroît, il ne faut pas négliger le fardeau financier associé à des traitements plus longs et plus complexes, car il peut avoir une incidence sur l'accessibilité des traitements et l'observance thérapeutique.

Afin d'uniformiser la prise en charge des CPNPC de stade II/III résécables au Canada, un ensemble de recommandations consensuelles canadiennes a été publié afin de fournir des lignes directrices fondées sur des données probantes pour la pratique clinique³⁴.

À l'avenir, l'IA pourrait jouer un rôle clé dans l'affinement du choix des traitements. Des modèles prédictifs avancés pourraient aider les cliniciens à déterminer quelles thérapies émergentes offrent les meilleurs avantages pour chaque patient, ce qui permettrait de prendre des décisions thérapeutiques plus précises et plus efficaces dans un contexte thérapeutique de plus en plus complexe.

Auteur correspondant

Normand Blais, M.D.

Courriel : normand.blais.med@ssss.gouv.qc.ca

Divulgations des liens financiers

R. S. : Aucune déclarée.

J. S. : Aucune déclarée.

N. B. : Aucune déclarée.

Références

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol*. 2021;25(1):45–52.
2. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9.
3. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2024;13(1):12.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344–57.
5. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023;34(10):907–19.
6. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274–86.
7. Goss G, Darling GE, Westeel V, Nakagawa K, Surenda BM, Perrone F, et al. LBA48 CCTG BR.31: A global, double-blind placebo-controlled, randomized phase III study of adjuvant durvalumab in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2024 Sep 1;35:S1238.

8. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85.
9. Spicer J, Girard N, Provencio M, Wang C, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. *J Clin Oncol*. 2024;42(17_suppl):LBA8010–LBA8010.
10. Bristol Myers Squibb announces Opdivo® plus chemotherapy as the first and only neoadjuvant-only immuno-oncology therapy to demonstrate statistically significant and clinically meaningful overall survival in resectable non-small cell lung cancer [Internet]. [cited 2025 Mar 14]. Available from: <https://news.bms.com/news/details/2025/Bristol-Myers-Squibb-Announces-Opdivo-Plus-Chemotherapy-as-the-First-and-Only-Neoadjuvant-Only-Immuno-Oncology-Therapy-to-Demonstrate-Statistically-Significant-and-Clinically-Meaningful-Overall-Survival-in-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/default.aspx>
11. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1756–69.
12. Forde PM, Peters S, Donington J, Meadows-Shropshire S, Tran P, Lucherini S, et al. PL02.08 Perioperative vs neoadjuvant nivolumab for resectable NSCLC: patient-level data analysis of CheckMate 77T vs CheckMate 816. *J Thorac Oncol*. 2024;19(10):S2.
13. Marinelli D, Nuccio A, Federico AD, Ambrosi F, Bertoglio P, Faccioli E, et al. Improved event-free survival after complete or major pathologic response in patients with resectable NSCLC treated with neoadjuvant chemoimmunotherapy regardless of adjuvant treatment: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2025;20(3):285–95.
14. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491–503.
15. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galfy G, Hochmair M, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672–84.
16. Spicer JD, Cascone T, Wynes MW, Ahn MJ, Dacic S, Felip E, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatments for early stage resectable NSCLC: Consensus Recommendations from the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024;19(10):1373–414.
17. Sorin M, Prosty C, Ghaleb L, Nie K, Katergi K, Shahzad MH, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2024;10(5):621–33.
18. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal Rubio J, et al. Overall survival and biomarker analysis of neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol*. 2022;40(25):2924–33.
19. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III Neotorch study. *J Clin Oncol*. 2023;41(36_suppl):425126–425126.
20. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, et al. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13(2):119–29.
21. Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, Savic Prince S, Betticher D, Bettini A, et al. SAKK 16/14: Durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer—a multicenter single-arm Phase II trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2872–80.
22. Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang MK, Chua K, et al. Association of clinicopathologic and molecular tumor features with recurrence in resected early-stage epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2131892.
23. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the Phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830–40.
24. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–23.
25. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137–47.
26. Tsuboi M, Weder W, Escriu C, Blakely C, He J, Dacic S, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA. *Future Oncol*. 2021;17(31):4045–55.
27. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265–76.

28. Leonetti A, Minari R, Boni L, Gnetti L, Verzè M, Ventura L, et al. Phase II, Open-label, single-arm, multicenter study to assess the activity and safety of alectinib as neoadjuvant treatment in surgically resectable stage III ALK-positive NSCLC: ALNEO Trial. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(5):473–7.
29. Schmid S, Dimopoulou G, Schil PE van, Finn SP, Solomon B, Popat S, et al. 175TiP: ETOP 25-23 ADOPT-lung: An international, multicentre, open-label randomised phase III trial to evaluate the benefit of adding adjuvant durvalumab after neoadjuvant chemotherapy plus durvalumab in patients with stage IIB–IIIB (N2) resectable NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2025;20(3):S118–9.
30. Zhang JT, Liu SY, Gao W, Liu SYM, Yan HH, Ji L, et al. Longitudinal Undetectable Molecular Residual Disease Defines Potentially Cured Population in Localized Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2022;12(7):1690–701.
31. Reck M, Gale D, Zhu Z, Harpole D, Taube J, Mitsudomi T, et al. LBA49 Associations of ctDNA clearance (CL) during neoadjuvant Tx with pathological response and event-free survival (EFS) in pts with resectable NSCLC (R-NSCLC): Expanded analyses from AEGEAN. *Ann Oncol*. 2024;35:S1239.
32. Herbst RS, John T, Grohé C, Goldman JW, Kato T, Laktionov K, et al. Molecular residual disease analysis of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutated stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer. *Nat Med*. 2025;1–11.
33. Sorin M, Rezanejad M, Karimi E, Fiset B, Desharnais L, Perus LJM, et al. Single-cell spatial landscapes of the lung tumour immune microenvironment. *Nature*. 2023;614(7948):548–54.
34. Tankel J, Spicer J, Chu Q, Fiset PO, Kidane B, Leighl NB, et al. Canadian Consensus Recommendations for the management of operable stage II/III non-small-cell lung cancer: results of a Modified Delphi Process. *Curr Oncol Tor Ont*. 2023;30(12):10363–84.

À propos des auteurs



Nathalie Baudoux, M.D.

La D^{re} Baudoux est actuellement boursière et instructrice clinique en oncologie digestive au Centre hospitalier de l'Université 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 : Département d'hémo-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc.



Mustapha Tehfe, M.D., MS.C.

Le Dr Mustapha Tehfe est professeur clinique à l'Université de Montréal et hématologue-oncologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Sa pratique clinique est axée sur le cancer de l'appareil digestif et le cancer thoracique. Il est directeur du Renouveau du programme années fondement à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Affiliations de l'auteur : Département d'hémo-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc.
Département d'hémo-oncologie, CHUM, Centre de recherche, CHUM, Université de Montréal, Montréal, Qc.

Traitement des tumeurs neuroendocrines : approche des TNE-GEP

Nathalie Baudoux, M.D.
Mustapha Tehfe, M.D., M.Sc.

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent une entité rare, associées à divers sites anatomiques primaires, trois grades différents, un statut fonctionnel ou non fonctionnel et des différences dans l'expression des récepteurs de la somatostatine, ce qui fait des TNE une maladie hétérogène. La prise en charge de ces tumeurs est difficile et varie d'une simple stratégie d'observation vigilante à des combinaisons thérapeutiques multimodales plus complexes. Le choix des traitements dépend des facteurs mentionnés précédemment. Les TNE surviennent le plus souvent dans le tractus gastro-entéro-pancréatique (GEP). Cet article passera en revue la classification, le diagnostic et la stadification des TNE-GEP bien différenciées, et examinera différentes options thérapeutiques.

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) proviennent de cellules neuroendocrines disséminées dans l'organisme et surviennent le plus souvent dans les voies gastro-entéro-pancréatiques (GEP) et bronchopulmonaires. Il s'agit d'une néoplasie rare qui représente 1 à 2 % de tous les cancers digestifs. La majorité des TNE sont sporadiques, et environ 20 % des cas font partie d'un syndrome héréditaire. Les TNE-GEP représentent environ 60 % des sites des TNE et sont le plus souvent détectées dans l'intestin moyen et, plus précisément, dans l'intestin grêle (-IG). L'incidence a particulièrement augmenté dans l'intestin grêle et le rectum, principalement en raison d'un diagnostic fortuit lors d'examens endoscopiques de dépistage¹. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), mise à jour en 2022, distingue les néoplasies neuroendocriniennes (NNE) en TNE bien différenciées et en carcinomes neuroendocriniens (CNE) peu différenciés². Les TNE, qui représentent 80 à 90 % des NNE, sont divisés en trois grades en fonction du nombre de mitoses et de l'indice de prolifération Ki67 (**Tableau 1**). Les TNE sont souvent indolentes, avec une survie globale médiane (SG) de 9,3 ans¹. Le pronostic dépend du grade, du site primaire et de l'étendue de la maladie. Les TNE localisées

et G1 sont associées à la plus longue SG (jusqu'à 30 ans pour les TNE localisées G1 de l'appendice). Les TNE du pancréas ont un pronostic moins favorable que les TNE-IG. Dans cet article, nous passerons en revue la classification, le diagnostic et la stadification des TNE-GEP bien différenciées, et discuterons des différentes options thérapeutiques.

Diagnostic et stadification

Le diagnostic de TNE-GEP peut être fortuit ou soupçonné à partir de symptômes cliniques (par exemple, une obstruction intestinale, de la diarrhée, des bouffées vasomotrices). Les néoplasies neuroendocriniennes (NNE) produisent des hormones dans environ 30 à 45 % des cas^{3,4} et les symptômes sont liés au type d'hormone sécrétée (par exemple, insulinome, gastrinome, glucagonome, peptide vaso-intestinal [VIPome], somatostatine). Le syndrome carcinoïde (SC), résultant de la sécrétion de sérotonine et d'autres substances vasoactives (par exemple, les tachykinines, les prostaglandines), se caractérise par des bouffées vasomotrices, de la diarrhée et une valvulopathie cardiaque droite. Le SC est particulièrement associé à des métastases hépatiques, car il contourne le métabolisme hépatique qui inactive les hormones⁵. Le SC a été associé à une survie plus courte⁴.

	Grade	Indice mitotique (mitose pour 10 grands champs)	Indice Ki67 (%)
NNE bien différenciée	G1 - faible	< 2	< 3
	G2 - intermédiaire	2 – 20	3 – 20
	G3 - élevé	> 20	> 20
NNE peu différenciée = CNE	G3	> 20	> 20

Tableau 1. Classification 2022 de l'OMS des néoplasies neuroendocriniennes du système gastro-entéro-pancréatique²; avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D. et Mustapha Tehfé, M.D., M.Sc.

Abréviations : CNE : carcinome neuroendocrinien, NNE : néoplasie neuroendocrinienne, OMS : Organisation mondiale de la santé.

Le diagnostic histologique, basé sur un échantillon chirurgical ou une biopsie, est essentiel pour le diagnostic pathologique et la classification des TNE. Il est important de garder à l'esprit que les NNE sont hétérogènes, même au sein d'une même tumeur ou entre les différentes lésions, et que cela peut évoluer avec le temps. Une hétérogénéité intratumorale peut être détectée dans jusqu'à 30 % des NNE, en particulier dans les tumeurs présentant une expression de Ki67 > 10 % et une taille $\geq$ 2 cm. L'hétérogénéité intertumorale, c'est-à-dire entre différents sites, résulte d'altérations moléculaires (certaines études ont rapporté une expression de Ki67 plus élevée dans les métastases que dans les tumeurs primaires) et est associée à une taille tumorale > 4 cm⁶. Le dosage de l'acide 5-hydroxyindol acétique (5-HIAA en anglais) urinaire sur 24 heures, un produit métabolique de la sérotonine, offre une excellente sensibilité et spécificité de 90 % pour le syndrome carcinoïde. La sensibilité est cependant faible en l'absence de SC⁷. Le dosage de la chromogranine A (CgA), une glycoprotéine hormonale inactivement sécrétée par les cellules neuroendocrines, n'est généralement pas recommandée pour le suivi, principalement en raison d'un manque de spécificité. Des résultats faussement positifs ont été signalés en raison de médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons), d'aliments,

de comorbidités non oncologiques (par exemple, insuffisance rénale, gastrite atrophique, pancréatite) et de tumeurs malignes (par exemple, carcinome hépatocellulaire, cancers du sein et du côlon)⁸.

L'imagerie diagnostique doit combiner des modalités anatomiques et fonctionnelles. Des tomographies à émission de positons (TEP) régulières sont essentielles pour la stadification et le suivi. Les TNE bien différenciées expriment les récepteurs de la somatostatine à la surface cellulaire dans environ 80 % des cas. Les modalités de médecine nucléaire jouent un rôle majeur dans le diagnostic et la stadification et constituent une nouvelle option thérapeutique. Le type de tomographie par émission de positons (TEP) à utiliser dépend du grade de la tumeur. La TEP au 68Ga-DOTATATE, associée à la TDM, est la modalité de choix pour les tumeurs de bas grade et différenciées⁹. Compte tenu de l'hétérogénéité tumorale évoquée précédemment, pour les TNE de grade G2/G3, la TEP au 68Ga-DOTATATE et la TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) peuvent être indiquées pour distinguer les lésions de bas grade des lésions peu différenciées¹⁰. En cas de métastases métachroniques ou de progression inattendue, une nouvelle biopsie peut être envisagée.

Traitement

Chirurgie

TNE localisées bien différenciées de grades G1 et G2

Pour les TNE de grades G1 et G2 bien différenciées, la chirurgie est le traitement de choix. La modalité et l'étendue de la chirurgie dépendent de la localisation et de la taille de la tumeur, de son envahissement local et du risque de métastases ganglionnaires¹¹. Une résection endoscopique est une option valable pour les TNE de petite taille (< 1 cm) du duodénum, du rectum et de type 1 et 2 de l'estomac. Les TNE pancréatiques non fonctionnelles de taille inférieure ou égale à 2 cm ont généralement une évolution indolente pour laquelle une stratégie d'observation peut être envisagée¹². Chez les patients jeunes, le fait d'éviter une surveillance à long terme avec de multiples examens d'imagerie et les coûts qui en découlent pourrait être un argument en faveur d'une intervention chirurgicale immédiate. Il existe une indication claire en faveur d'une intervention chirurgicale pour les TNE pancréatiques fonctionnelles, quelle que soit la taille de la tumeur. Afin de prévenir une crise carcinoïde pendant l'intervention chirurgicale, un traitement périopératoire à l'octréotide est traditionnellement recommandé. Toutefois, son indication est désormais controversée, car une revue et une méta-analyse ont montré que son bénéfice était limité¹³. Une injection intraveineuse d'octréotide doit être disponible en cas d'instabilité hémodynamique pendant l'intervention chirurgicale, en plus d'une réanimation par perfusion intraveineuse. Il n'existe actuellement aucune donnée permettant de recommander un traitement systémique adjuvant. Une surveillance par imagerie après une chirurgie à visée curative est recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 ans¹⁴.

Maladie avancée et métastatique

La résection de la tumeur primaire pourrait prolonger la survie dans les cas de TNE-GEP G1 ou G2 métastatiques¹⁵. Néanmoins, on manque de données prospectives pour établir une stratégie claire. Les TNE de l'intestin grêle constituent un cas particulier où une résection chirurgicale palliative de la lésion primaire doit être envisagée en raison de l'association fréquente avec une desmoplasie et une fibrose,

pouvant entraîner une obstruction intestinale ou une ischémie. Cela est particulièrement vrai chez les patients symptomatiques présentant des douleurs abdominales ou des symptômes d'occlusion intestinale.

Dans les cas de TNE-GEP présentant uniquement des métastases hépatiques pouvant être complètement réséquées, la chirurgie peut améliorer la qualité de vie et la survie¹⁶. Lorsque le foie est le site prédominant des métastases, mais qu'aucune intervention chirurgicale n'est possible, une approche ciblée sur le foie, telle que l'embolisation hépatique (par exemple, embolisation transartérielle, chimioembolisation ou radioembolisation), peut constituer une alternative intéressante¹⁷.

La transplantation hépatique peut être envisagée dans certains cas sélectionnés de patients âgés de moins de 60 ans présentant des métastases hépatiques inopérables sans autres sites métastatiques, avec une stabilisation de la maladie depuis au moins 6 mois, évaluée par une équipe multidisciplinaire expérimentée. Une revue systématique a rapporté des taux de récurrence compris entre 33 % et 57 %¹⁸.

Options de traitements systémiques (Tableau 2)

La thérapie systémique a pour double objectif de contrôler les symptômes et d'améliorer les résultats en termes de survie. La décision d'observer attentivement ou de traiter dépend des caractéristiques de la tumeur, de son grade, de l'expression du ki67, de sa localisation et de la charge métastatique, ainsi que de la présence de symptômes et de l'objectif du traitement (à visée curative ou palliative). Toutes les options disponibles doivent être expliquées et discutées avec le patient.

Analogues de la somatostatine (ASS)

Les analogues de la somatostatine (ASS) permettent de soulager les symptômes liés à la tumeur de 70 à 80 % et constituent le traitement de première intention des TNE. Deux ASS à action prolongée sont approuvés et utilisés au Canada : le lanréotide autogel sous-cutané (120 mg) et l'octréotide à libération prolongée intramusculaire (30 mg), tous deux administrés toutes les 4 semaines. L'ASS à action rapide sous-cutanée est réservé au contrôle rapide des symptômes fonctionnels et peut être administré plusieurs fois par jour, seul ou en association avec les analogues de la somatostatine à action prolongée. En cas

	Indications	Pan		IG		SSPm (mois)	SGm (mois)	TRO (%)	Références/essais
		G1-G2	G3	G1-G2	G3				
ASS (vs placebo) -Lanréotide	1 ^{re} ligne (84 %), <u>TNE-GEP</u> , NF, Ki67 < 10 %					NA vs 18, $p < 0,001$	84,7 vs 83,7, $p = 0,51$	2 %	CLARINET ²¹
-Octréotide	1 ^{re} ligne, <u>TNE-IG</u> , G1					DAP : 14,3 vs 6 mois, $p = 0,000072$		2 %	PROMID ²⁰
Évérolimus (vs placebo)	1 ^{re} ligne ou +, <u>TNE-GEP</u> , SC					16,4 vs 11,3, NS*	29,2 vs 35,2, NS		RADIANT-2 ²⁷ (ASS + évérolimus vs placebo + ASS)
	1 ^{re} ligne ou +, (40 % jamais traité) <u>TNE-P</u> , G1-G2					11 vs 4,6, $p < 0,001$	44 vs 37,7, $p = 0,3$	< 10 %	RADIANT-3 ²⁸
	≥ 1 ^{re} ligne, <u>TNE-GEP</u> , NF					11 vs 3,9, $p < 0,00001$	27,3 vs NA, $p = 0,037$		RADIANT-4 ²⁹
ASS + ÉVÉROLIMUS (vs évérolimus)	1 ^{re} ligne, <u>TNE-GEP</u> , NF					29,7 vs 13,6, $p = 0,00016$	NE, RRI 0,74 [IC à 95 % : 0,25 à 2,24]	23 vs 8,3	STARTER-NET ³⁰
SUNITINIB (vs placebo)	≥ 1 ligne (chimiothérapie/ASS/tx localisé), <u>TNE-P</u> , NF et F					11,4 vs 5,5, $p < 0,001$	38,6 vs 29,1, $p = 0,02$	9,3 vs 0	Raymond <i>et al</i> , NEJM 2011 ²⁵
CABOZANTINIB (vs placebo)	ligne (évérolimus/RIV/TMZ), NF, <u>TNE-GEP</u>					Pan : 13,8 vs 4,4, $p < 0,001$ GI : 8,5 vs 5,6, $p = 0,007$	21,9 vs 19,7**, RRI 0,86, [IC à 95 % : 0,56 à 1,31]	19 vs 0 1 vs 0	CABINET ²⁶
RIV (vs double dose ASS)	NF et F : 1 ^{re} ligne, <u>TNE-GEP</u> ≥ 1 ligne, <u>TNE-IG</u>					22,8 vs 8,5, $p < 0,0001$	En attente	43 vs 9,3	NETTER-2 ²⁴
Chimiothérapie CAPTEM (vs TMZ)	≥ 1 ligne, G1-G2					28,4 vs 8,5, $p < 0,0001$	48 vs 36,3, $p = 0,3$	18 vs 3	NETTER-1 ²³
FOLFOX (vs CAPTEM)	≥ 1 ligne, G1-G3					22,7 vs 14,4, $p = 0,022$	58,7 vs 53,8, $p = 0,42$	39,7 vs 33,8	Kunz <i>et al</i> , JCO 2022 ³³
						6,9 vs 12, $p = 0,093$		56,4 vs 27,3	Apostolidis <i>et al</i> , Cancers 2021 ³⁵ → Étude rétrospective

Tableau 2. Indications et résultats des traitements systémiques dans les TNE-GEP, avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D. et Mustapha Tehfé, M.D., M.Sc.
 : population sélectionnée

* SSPm significativement plus longue après ajustement pour tenir compte des déséquilibres liés à la randomisation, tels que les taux de chromogranine A (CgA) et d'acide 5-hydroxyindol acétique (5-HIAA en anglais) à l'inclusion, l'âge, le score de performance (SP) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'atteinte hépatique, les métastases osseuses et le poumon comme site primaire.

**TNE-P et TNE-EP

Abréviations : **ASS** : analogue de la somatostatine, **CAPTEM** : capécitabine – témozolomide, **DAP** : délai à la progression, **FOLFOX** : 5-FU-leucovorin-oxaliplatine, **GI** : gastro-intestinal, **IC** : confidence interval, **IG** : fonctionnelle, **NA** : non atteinte, **NF** : non fonctionnelle, **NS** : non significatif, **Pan** : pancréas, **RIV** : radiothérapie interne vectorisée, **RRI** : rapport des risques instantanés, **SC** : syndrome carcinoïde **SG** : survie globale, **SSP** : survie sans progression, **TMZ** : témozolomide, **TNE-EP** : tumeur neuroendocrine extra pancréatique, **TNE-GEP** : tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique, **TNE-P** : tumeur neuroendocrine du pancréas, **TRO** : taux de réponse objective.

de diarrhée persistante réfractaire à un analogue de la somatostatine et liée à la sécrétion de sérotonine, le télotristat éthyl, un inhibiteur oral de la tryptophane hydroxylase, a démontré son efficacité dans deux essais de phase III, les essais TELESTAR et TELECAST¹⁹.

Outre leur rôle dans le contrôle des symptômes, les ASS ont un effet antiprolifératif grâce à l'inhibition des facteurs de croissance, à l'inhibition de l'angiogenèse et à la modulation du système immunitaire. Ils sont également indiqués pour les TNE-GEP avancés fonctionnels et non fonctionnels avec Ki67 < 10 %, en traitement de première intention, seuls ou en association avec d'autres traitements systémiques. Dans l'essai PROMID, l'octréotide à action prolongée a retardé la progression tumorale de 8,3 mois par rapport au placebo chez les patients atteints de TNE de l'intestin moyen de stade avancé G1²⁰. L'essai CLARINET, qui comprenait une population plus importante de patients atteints de TNE non fonctionnelles de stade avancé G1/G2 (Ki67 < 10 %), a montré une prolongation significative de la survie sans progression (SSP) chez les patients recevant du lanréotide, mais aucun bénéfice en termes de SG²¹. Dans les cas où une progression est observée avec la posologie standard de lanréotide, il peut être envisagé de réduire l'intervalle entre les injections à 21 ou 14 jours. Cette stratégie a donné des résultats encourageants en termes de SSP dans l'essai de phase II CLARINET FORTE, en particulier chez les patients présentant un Ki-67 < 10 %²².

Radiothérapie interne vectorisée (RIV)

La thérapie par radiopharmaceutique à récepteurs peptidiques (de l'anglais PRRT) ou radiothérapie interne vectorisée (RIV), est un type de thérapie ciblée qui utilise un analogue radiopeptidique de la somatostatine (DOTATATE ou DOTATOC) associé à un composé radioactif (généralement le ¹⁷⁷Lutétium [¹⁷⁷Lu]) qui se lie aux récepteurs des cellules tumorales pour délivrer une radioactivité cytotoxique. Pour les patients atteints de TNE-GEP exprimant les récepteurs

à la sérotonine, la RIV est une option valable en première intention, ainsi qu'en deuxième intention après progression sous ASS.

L'essai NETTER-1 de phase III a inclus des patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen G1 ou G2 après progression sous ASS, et les a randomisés pour recevoir soit quatre injections de ¹⁷⁷Lu-dotatate, soit une double dose d'octréotide à action prolongée (60 mg; toutes les 4 semaines). Dans cette étude, le traitement à l'étude a amélioré la SSP (28,4 mois contre 8,5 mois, $p < 0,001$), mais pas la SG²³.

L'essai de phase III NETTER-2 a recruté des patients nouvellement diagnostiqués avec des TNE-GEP avancées de stade G2-G3 (Ki67 de 10 à 55 %) et les a randomisés pour recevoir soit quatre injections de ¹⁷⁷Lu-dotatate plus octréotide à action prolongée (30 mg; toutes les 4 semaines), soit l'octréotide seul (60 mg; toutes les 4 semaines)²⁴. L'essai a montré un gain significatif de SSP (22,5 mois contre 8,5 mois), mais les résultats concernant la SG sont en attente. NETTER-2 a établi la RIV comme nouvelle option de première intention pour les TNE-GEP de stade G2/G3 (Ki67 de 10 à 55 %). Il convient de mentionner un risque de myélodysplasie associé à la RIV de 2 à 3 %. Ce taux semble encore plus élevé chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

Sunitinib

Le sunitinib, un ITK oral à cibles multiples, a été comparé à un placebo dans le cadre d'un essai de phase III incluant des patients atteints de TNE du pancréas évolutives qui avaient déjà été traités par ASS, chimiothérapie ou traitement locorégional. Dans cette étude, la SSP médiane était significativement plus longue avec le sunitinib (11,4 mois contre 5,5 mois)²⁵. Bien que le bénéfice en termes de survie ait été favorable au sunitinib, la SGM n'a pas pu être estimée en raison du nombre élevé d'événements censurés.

Cabozantinib

Le cabozantinib, un autre ITK oral à cibles multiples, a été évalué dans un essai de phase III récent, CABINET, chez des patients atteints de TNE G1-G3 avancés (32 % du pancréas) qui avaient progressé après un ou plusieurs traitements antérieurs (évérolimus, sunitinib ou ¹⁷⁷Lu-dotatate). Un gain en SSP (8 mois contre 4 mois) a été observé pour les TNE G1-G2, avec des effets similaires pour la SG²⁶.

Lenvatinib, sorafénib, pazopanib, axitinib

Le lenvatinib, le sorafénib et le pazopanib ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase II à petite échelle chez des patients atteints de TNE de l'intestin grêle, et un signe d'activité a été détecté avec des taux de réponse d'environ 22 % pour le pazopanib et de 44 % pour le lenvatinib. L'axitinib a été évalué dans l'essai de phase III AXINET en association avec un ASS chez des patients atteints de TNE extrapancréatiques de stade G1-G2 et a montré un taux de réponse de 13,2 % et une SSP de 16,6 mois (contre 9,9 mois pour le placebo).

Inhibiteurs de la protéine mTOR (cible mammalienne de la rapamycine)

L'évérolimus a été évalué dans plusieurs essais de phase III dans le traitement des TNE G1-G2 avancés. Le premier essai, RADIANT-2, incluait principalement des patients atteints de TNE-IG progressives associées à un syndrome carcinoïde, qui ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'évérolimus par jour, soit un placebo, en association avec de l'octréotide à action prolongée (30 mg toutes les 4 semaines)²⁷. Une première analyse n'a pas montré de gain statistiquement significatif en termes de SSP. Dans une analyse subséquente ajustée en fonction de facteurs pronostiques, tels que l'état général et le taux de CgA, l'évérolimus s'est avéré améliorer la SSP avec une réduction de 38 % du risque de progression, mais n'a pas eu d'effet bénéfique sur la SG. Le deuxième essai, RADIANT-3, incluait des patients atteints de TNE du pancréas de stade avancé et a montré un bénéfice en termes de SSP en faveur du groupe sous évérolimus (11 mois contre 4,6 mois)²⁸. Enfin, l'essai RADIANT-4 a inclus des patients prétraités atteints de TNE gastro-intestinales avancées non fonctionnelles (24 %) et de TNE pulmonaires, randomisés

entre l'évérolimus et un placebo²⁹. Un gain statistiquement significatif de SSP a été observé (11 mois contre 3,9 mois), ainsi qu'une tendance à l'amélioration de la SG. Le taux de réponse dans tous ces essais était inférieur à 10 %.

Récemment, l'association évérolimus plus lanréotide par rapport à l'évérolimus seul en traitement de première intention a été évaluée dans l'essai de phase III STARTER-NET chez des patients atteints de TNE-G1/G230. Le groupe recevant l'association a présenté des bénéfices statistiquement significatifs de SSP (29,7 mois contre 13,6 mois) et de TRO (23 % contre 8,3 %), mais pas en termes de SG.

L'association de l'évérolimus et du bévaccizumab par rapport à l'évérolimus seul a été évaluée dans un essai randomisé de phase II chez des patients atteints de TNE du pancréas. Le groupe recevant l'association a présenté un meilleur taux de réponse objective (31 % contre 12 %), un gain mineur de SSP (16,7 mois contre 14 mois), aucun bénéfice en termes de SG et une toxicité importante³¹. Cette association n'est pas approuvée au Canada.

Chimiothérapie

Le rôle et la place de la chimiothérapie dans le traitement des TNE restent à définir. Le site primaire, le grade tumoral, l'expression du Ki67, ainsi que la charge tumorale et l'agressivité de la maladie font partie des facteurs déterminants pour l'indication des médicaments cytotoxiques. La streptozocine et/ou la doxorubicine et/ou le fluorouracile sont utilisés depuis longtemps, mais sont issus d'études qui font l'objet de controverses³².

Les schémas chimiothérapeutiques les plus couramment utilisés sont la capécitabine associée au témozolomide (CAPTEM) et le 5-FU associé à la leucovorine et l'oxaliplatine (FOLFOX). Dans un essai de phase II, le CAPTEM a été étudié par rapport au témozolomide seul chez des patients atteints de TNE avancée du pancréas G1/G2 prétraités mais n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le CAPTEM a démontré un avantage de SSP (22,7 mois contre 14,4 mois) et de TRO (40 % contre 34 %)³³. Une revue systématique a confirmé ces données et suggère que ce schéma thérapeutique est plus efficace dans les TNE du pancréas que dans les TNE non pancréatiques³⁴.

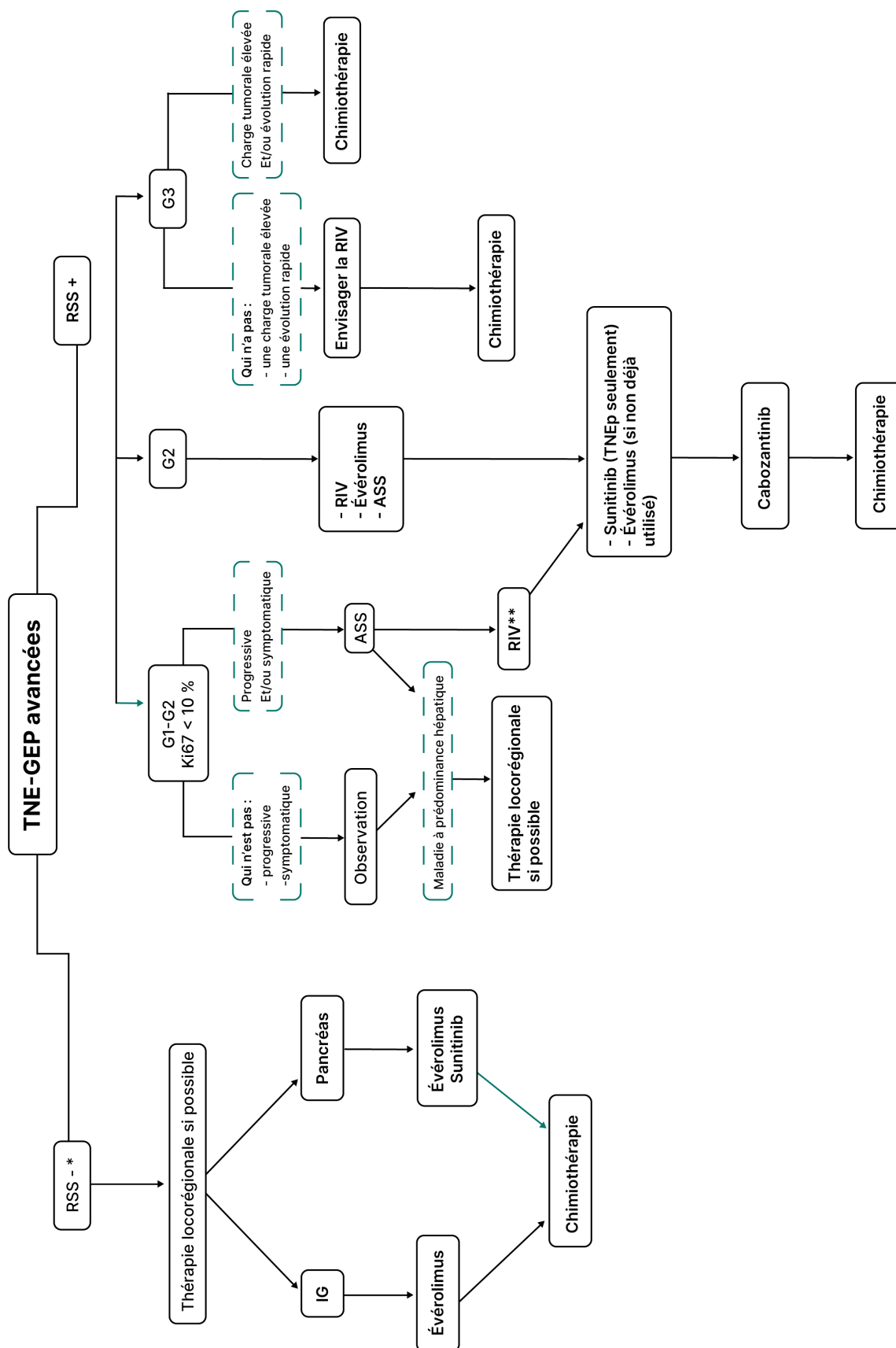


Figure 1. Algorithme de traitement pour les TNE-GEP; avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D., et Mustapha Tehfe, M.D., M.Sc.

* Les ASS pourraient être envisagés. Un statut de RSS positifs n'est pas prédictif d'une réponse.

** Seules des TNE-IG étaient incluses dans NETTER-1.

Abréviations : ASS : analogues de la somatostatine, **G** : grade, **IG** : intestin grêle, **RIV** : radiothérapie interne vectorisée, **RSS** : récepteurs de la somatostatine, **TNE-GEP** : tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique, **TNE-P** : tumeur neuroendocrine du pancréas.

Dans une analyse rétrospective portant sur des patients atteints de TNE-GEP ayant reçu une chimiothérapie en première intention, le protocole FOLFOX a été associé au meilleur TRO (56,4 %), tandis que le protocole CAPTEM a été associé à la SSP la plus longue (12 mois)³⁵.

Chez les patients atteints de TNE du pancréas G1/G3 précédemment traités par CAPTEM, le protocole FOLFOX semble efficace selon un petit essai rétrospectif (TRO : 45,2 %, un taux de contrôle de la maladie : 93,5 %³⁶).

Une chimiothérapie à base de platine associée à l'étoposide est indiquée pour les carcinomes neuroendocriniens, mais elle n'a montré aucune efficacité dans les TNE différenciées G1/G2 ou G3³⁷.

Immunothérapie

Les essais avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont été décevants, et leur rôle dans les TNE reste à définir³⁸. L'association d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire et d'un traitement anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) a montré des réponses objectives et une SSP encourageantes dans un petit essai à bras unique³⁹.

La séquence des thérapies

La séquence des thérapies dépend de la localisation du site tumoral primaire, du grade tumoral, du statut fonctionnel ou non fonctionnel, de l'expression ou de l'absence de récepteurs de la somatostatine, ainsi que de l'étendue et de la croissance de la maladie. Il n'existe pas de consensus établi sur la séquence des traitements, car les essais cliniques font défaut. Nous proposons un algorithme de traitement à la **figure 1**. La surveillance clinique et radiologique

est une option acceptable pour les maladies asymptomatiques avec une faible charge tumorale. Le choix entre une chimiothérapie cytotoxique ou une RIV pour les TNE à progression rapide avec un Ki67 élevé doit tenir compte des facteurs susmentionnés et de l'accessibilité de chaque traitement. L'essai en cours de phase III COMPOSE de phase III, compare ces deux options afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique.

Conclusion

La TNE-GEP reste une maladie rare et hétérogène pour laquelle il n'existe pas de consensus clair sur la séquence optimale des traitements. La comprendre et prédire son évolution dépend des multiples caractéristiques de la maladie, mentionnées ci-dessus. Avec l'augmentation de l'incidence et de la prévalence de ces tumeurs, davantage de patients pourront participer à des essais cliniques, ce qui permettra de choisir le traitement le plus adapté aux patients atteints de TNE. Les TNE-GEP étant généralement indolentes et ayant une espérance de vie de plusieurs années, l'indication et l'efficacité des traitements visant à préserver la qualité de vie doivent être correctement prises en compte.

Autrice correspondante

Nathalie Baudoux, M.D.

Courriel : nathalie.baudoux@umontreal.ca

Divulgations des liens financiers

N. B. : Aucune déclarée.

M. T. : Aucune déclarée.

Références

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncology*. 2017;3(10):1335-1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.10). <https://publications.iarc.fr>.
3. Fottner C, Ferrata M and Weber M.M. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NENS): when to consider, how to diagnose? *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017;18:393-410.
4. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):525-534. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30110-9.
5. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, et al. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg*. 2000;232(4):549-56. doi: 10.1097/00000658-200010000-00010.
6. Bourdeleau P, Couvelard A, Ronot M, Lebtahi R, Hentic O, Ruszniewski P, et al. Spatial and temporal heterogeneity of digestive neuroendocrine neoplasms. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231179310. doi: 10.1177/17588359231179310.
7. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202. doi: 10.1159/000225948.
8. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, Raoul JL, Dromain C, Ruszniewski P, et al. Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. *Int J Biol Markers*. 2011;26(2):94-101. doi: 10.5301/IBM.2011.8327.
9. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-244. doi: 10.1159/000471879.
10. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):978-85. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1759.
11. Eto K, Yoshida N, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba H. Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4(6):652-659. doi: 10.1002/ags3.12396.
12. Aziz H, Howe JR, Pawlik TM. Surgery vs observation for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Surg*. 2021;156(5):412-413. doi: 10.1001/jamasurg.2020.5640.
13. Xu A, Suz P, Reljic T, Are AC, Kumar A, Powers B, et al. Perioperative carcinoid crisis: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12):2966. doi: 10.3390/cancers14122966.
14. Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, et al. Follow-up recommendations for completely resected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1597-1604. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2428.
15. Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, Pappas SG, Schadde E, Hertl M, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2019;165(3):644-651. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.006.
16. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2003;134(6):1057-63. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.025. PMID: 14668741
17. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruszniewski P; NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):29-37. doi: 10.1111/hpb.12326.
18. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery*. 2017;162(3):525-536. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.006.
19. Dillon JS, Kulke MH, Hörsch D, Anthony LB, Warner RRP, Bergsland E, et al. Time to sustained improvement in bowel movement frequency with telotristat ethyl: analyses of phase III studies in carcinoid syndrome. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):212-221. doi: 10.1007/s12029-020-00375-2.
20. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide lar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):26-32. doi: 10.1159/000443612.

21. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.
22. Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, Borbath I, Shah T, Pape UF, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer*. 2021;157:403-414. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.056.
23. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
24. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus highdose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3.
25. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364(11):1082.
26. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403991. Epub ahead of print.
27. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378(9808):2005-2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
28. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
29. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.
30. Hijoka S, Honma Y, Machida N, Mizuno N, Hamaguchi T, Boku N, et al. A phase III study of combination therapy with everolimus plus lanreotide versus everolimus monotherapy for unresectable or recurrent gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (JCOG1901, STARTER-NET). *J Clin Oncol*. 2025;43(4_suppl). Doi:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.6.
31. Kulke MH, Ou FS, Niedzwiecki D, Huebner L, Kunz P, Kennecke HF, et al. Everolimus with or without bevacizumab in advanced pNET: CALGB 80701 (Alliance). *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(6):335-344. doi: 10.1530/ERC-21-0239.
32. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4762-71. doi: 10.1200/JCO.2004.04.024. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005;23(1):248.
33. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, et al. Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1359-1369. doi: 10.1200/JCO.22.01013.
34. Arrivi G, Verrico M, Roberto M, Barchiesi G, Faggiano A, Marchetti P, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) in advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): a systematic review and pooled analysis. *Cancer Manag Res*. 2022;14:3507-3523. doi: 10.2147/CMAR.S372776.
35. Apostolidis L, Dal Buono A, Merola E, Jann H, Jäger D, Wiedenmann B, et al. Multicenter Analysis of Treatment Outcomes for Systemic Therapy in Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors (NET G3). *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1936. doi: 10.3390/cancers13081936.
36. Al-Toubah T, Morse B, Pelle E, Strosberg J. Efficacy of FOLFOX in patients with aggressive pancreatic neuroendocrine tumors after prior capecitabine/temozolomide. *Oncologist*. 2021;26(2):115-119. doi: 10.1002/onco.13611.
37. Donadio MD, Brito AB, Riechelmann RP. A systematic review of therapeutic strategies in gastroenteropancreatic grade 3 neuroendocrine tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231156218. doi: 10.1177/17588359231156218.
38. Albertelli M, Dotto A, Nista F, Veresani A, Patti L, Gay S, et al. Present and future of immunotherapy in neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(3):615-636. doi: 10.1007/s11154-021-09647
39. Halperin DM, Liu S, Dasari A, Fogelman D, Bhosale P, Mahvash A, et al. Assessment of clinical response following atezolizumab and bevacizumab treatment in patients with neuroendocrine tumors: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(6):904-909. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0212.

À propos des auteurs



Deepto Chowdhury, M.D., FRCPC

Le Dr Deepto Chowdhury est chercheur postdoctoral clinique en cancérologie génito-urinaire et thoracique au *Princess Margaret Cancer Centre*. Il est diplômé de l'Université Carleton, où il a obtenu un double diplôme avec mention en sciences humaines et en biologie, avant de poursuivre ses études de médecine à la *Michael G. DeGroote School of Medicine* de Hamilton, en Ontario. Il a effectué ses résidences en médecine interne et en oncologie médicale à l'Université d'Ottawa. Ses intérêts de recherche portent notamment sur l'analyse des données probantes issues du monde réel et l'utilisation de biomarqueurs pour orienter la prise de décision clinique. Il a reçu la bourse *Hold'Em For Life* pour explorer l'utilisation de l'ADN tumoral circulant afin d'orienter la prise de décision clinique dans le cancer urothélial avancé.

Affiliation de l'auteur : *Princess Margaret Cancer Center*, Division d'oncologie médicale et d'hématologie



Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC

La Dr^e Rachel Glicksman est radio-oncologue au *Princess Margaret Cancer Centre*, *University Health Network*, et professeure adjointe au Département de radio-oncologie de l'Université de Toronto. La Dr^e Glicksman a obtenu son doctorat en médecine à l'Université Queen's, une maîtrise ès sciences à l'Université de Toronto et a effectué son internat à l'Université de Toronto.

Affiliation de l'autrice : *Princess Margaret Cancer Center*, Département de radio-oncologie



Rob J. Hamilton, M.D., MPN, FRCPC

Le Dr Hamilton est uro-oncologue au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeur agrégé au Département de chirurgie (urologie) de l'Université de Toronto. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur le cancer de la prostate et le cancer du testicule. Dans le domaine du cancer de la prostate, il explore le rôle de la pharmacogénomique pour personnalisation la chimioprévention, avec un intérêt particulier pour les médicaments à base de statines. Il s'intéresse également aux maladies oligométastatiques et aux modalités d'imagerie moléculaire. Dans le domaine du cancer testiculaire, il s'intéresse notamment aux nouveaux biomarqueurs et à l'étude des moyens de minimiser la morbidité liée au traitement. Le Dr Hamilton a suivi une formation à l'Université de Toronto, obtenu une maîtrise en santé publique à l'Université de la Caroline du Nord à Chapel Hill et effectué un stage postdoctoral de recherche à l'Université Duke. Il a également effectué un fellowship au *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*.

Affiliation de l'auteur : *Princess Margaret Cancer Center*, Département d'urologie



Di Maria Jiang, M.D., MS.c., FRCPC

La D^{re} Maria Jiang est oncologue médicale spécialisée en oncologie génito-urinaire au *Princess Margaret Cancer Center* et professeure adjointe à l'Université de Toronto. Elle a effectué sa résidence en oncologie médicale à Toronto, sa formation postdoctorale au *Princess Margaret* et obtenu une maîtrise en épidémiologie clinique à la *Harvard School of Public Health*. Son domaine d'intérêt de recherche comprend l'utilisation de thérapies ciblées dans le traitement des cancers génito-urinaires. La D^{re} Jiang a reçu plusieurs subventions de recherche et développe actuellement plusieurs essais cliniques à l'initiative de chercheurs. Elle a également reçu le prix d'excellence en enseignement du programme de formation en oncologie médicale, décerné par les résidents.

Affiliation de l'autrice : *Princess Margaret Cancer Center*, Division d'oncologie médicale et d'hématologie

Prise en charge des tumeurs des cellules germinales du testicule de stade I–II : paradigme actuel de traitement et perspectives futures

Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC
Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC
Rob J. Hamilton, M.D., MPN, FRCPC
Di Maria Jiang, M.D., M.Sc., FRCPC

Introduction

Le cancer du testicule est la tumeur solide la plus fréquente chez les hommes de 15 à 44 ans; on estime qu'en 2024 au Canada¹, 300 nouveaux cas auront été diagnostiqués¹. Plus de 90 % des cas de cancer du testicule sont des tumeurs des cellules germinales (TCG), provenant des précurseurs des spermatocytes, prennent naissance dans les testicules pour la plupart². Les facteurs de risque comprennent la cryptorchidie, la dysgénésie gonadique, les syndromes

génétiques tels que le syndrome de Klinefelter, les antécédents familiaux, et possiblement, la consommation de cannabis².

Cet article fera une revue des stratégies de diagnostic et de prise en charge des TCG de stades cliniques I (SCI) et II (SCII) du testicule, fondées sur des preuves probantes et utilisées au *Princess Margaret Cancer Centre* (PM), en soulignant les pièges cliniques potentiels et les orientations futures³.

Examens, diagnostics et stadification

La plupart des TCG du testicule se présentent sous la forme d'une masse testiculaire palpable. L'orchidectomie radicale sert à la fois à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Il convient de demander une analyse des marqueurs tumoraux (MT) avant et après l'orchidectomie, et d'obtenir une tomодensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis⁴.

Stadification/Classification

Les TCG testiculaires sont classés selon la 8^e édition du système de classification TNM de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (**Tableau 1**), qui tient compte de l'étendue de la tumeur primaire, de l'atteinte ganglionnaire, des sites métastatiques et des taux sériques (S) des MT après l'orchidectomie⁵. L'utilisation des MT pré-orchidectomie pour la stadification peut constituer un piège potentiel, pouvant conduire à un surtraitement ou à un sous-traitement.

Classification histologique et marqueurs tumoraux

Les TCG se divisent en deux types en fonction de leur histologie, soit les séminomes purs (45 %) et les non-séminomes (TCGNS), guidant le pronostic et la prise en charge⁴. Les TCGNS incluent le carcinome embryonnaire (CE), la tumeur vitelline, le choriocarcinome et le tératome⁶.

Les séminomes purs ne sécrètent pas d'alpha-fœtoprotéine (AFP) mais peuvent produire de la β -gonadotrophine chorionique humaine (β -HCG) sérique avec différenciation syncytiotrophoblastique. Une augmentation de l'AFP doit être traitée comme une TCGNS, même si les rapports pathologiques indiquent un séminome pur. Les choriocarcinomes sécrètent de la β -HCG, les tumeurs du sac vitellin sécrètent de l'AFP, tandis que les CE peuvent entraîner une légère élévation des deux marqueurs. Les tératomes sont généralement négatifs aux marqueurs, mais peuvent sécréter une certaine quantité d'AFP. En raison de sa faible spécificité⁷. Une LDH (AFP, une LDH élevée ne doit pas à elle seule guider les décisions thérapeutiques pour les TCG de stade précoce⁴.

Une erreur clinique potentielle consiste à fonder les décisions thérapeutiques sur des élévations

persistantes de faible niveau de MT, sans tenir compte des faux positifs. L'AFP peut être élevée dans une fourchette de 10 à 15 ng/mL en raison d'anticorps hétérophiles, d'un dysfonctionnement hépatique ou de facteurs héréditaires^{8,9}. La β -HCG peut donner des résultats faussement positifs en raison d'un hypogonadisme, d'anticorps hétérophiles, de la consommation de marijuana ou de certains médicaments¹⁰. Une augmentation constante des MT aide à différencier une TCG active d'un résultat faussement positif.

Prise en charge du séminome de stade I-II

Avec une prise en charge appropriée, les patients atteints de séminomes SCI-SCII ont des taux de survie à long terme proches de 100 % (**Tableau 2**), ce qui souligne la nécessité de minimiser le surtraitement et la toxicité inutile. Au *Princess Margaret* (PM), les patients sont pris en charge dans la clinique multidisciplinaire du testicule, qui regroupe des uro-oncologues, des radio-oncologues et des oncologues médicaux expérimentés.

Le séminome de stade clinique I (SCI)

Environ 85 % des patients atteints d'un séminome de SCI sont guéris par l'orchidectomie seule¹¹. Par le passé, l'atteinte du *rete testis* (ART) et une taille de la tumeur primaire ≥ 4 cm étaient considérées comme des facteurs de risque de récurrence¹², bien que cela n'ait pas été validé de manière cohérente¹¹. Une étude multicentrique récente a affiné la stratification des risques en utilisant l'envahissement lymphovasculaire (ELV) et trois catégories de taille de la tumeur (< 2 cm, > 2 à 5 cm ou > 5 cm). Les taux de récurrence à cinq ans étaient de 8 % dans les cas à très faible risque, de 20 % dans les cas à faible risque et de 44 % dans les cas à haut risque¹³. Seuls 2,3 % des patients présentaient une maladie à haut risque.

Une autre étude nationale danoise a identifié des taux élevés de β -HCG, de LDH, l'envahissement du hile testiculaire et l'ELV avant l'orchidectomie comme facteurs de risque indépendants, avec des taux de récurrence à cinq ans allant de 6 % (aucun facteur de risque) à 62 % (les quatre facteurs de risque), bien que seulement 10 % des patients présentaient 3 ou 4 facteurs de risque. Ces modèles contemporains doivent faire l'objet d'une validation externe supplémentaire¹⁴.

Surveillance active du séminome de SCI

La surveillance active est préférable chez les patients atteints d'un séminome de SCI¹⁴. La plupart des récurrences (95 %) surviennent dans les ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux (GLRP), principalement au cours des deux premières années (73 %) suivant le traitement¹⁵. Pratiquement tous les patients qui présentent une récurrence peuvent être guéris par une radiothérapie ou une chimiothérapie (**Tableau 2**).

Notre protocole de surveillance, qui a été publié, comprend un examen physique, y compris le testicule controlatéral, des analyses sanguines et des TDM à faible dose sans produit de contraste intraveineux (IV). Des TDM de l'abdomen et du pelvis étaient obtenues tous les 6 mois jusqu'à la 3^e année, puis uniquement une TDM de l'abdomen aux ans 4, 5, 7 et 9, et une radiographie pulmonaire à la 9^e année (voir **tableau 3**)¹⁶.

Dans l'essai de phase III TRISST, les utilisations de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), par rapport à la TDM avec produit de contraste et moins de TDM (trois au total), par rapport à un nombre plus élevé d'examen par imagerie (sept), ont été étudiés¹⁷. L'IRM s'est révélée non inférieure, mais un nombre réduit de TDM a entraîné des taux numériquement plus élevés, bien que non statistiquement significatifs, de récurrence de stade $\geq$ IIC (2,8 % contre 0,3 %) nécessitant une chimiothérapie. Au Princess Margaret, nous utilisons la TDM à faible dose sans agent de contraste afin de minimiser l'exposition aux rayonnements, d'éliminer l'accès IV et de raccourcir le temps d'imagerie, avec d'excellents résultats¹⁸. En raison du taux de récurrence avancée numériquement plus élevé avec trois TDM et de l'accessibilité limitée à l'IRM, notre protocole de surveillance reste inchangé.

La radiothérapie adjuvante pour le séminome de SCI

La radiothérapie adjuvante (20 Gy en 10 fractions ou 25 Gy en 20 fractions dirigées vers les ganglions lymphatiques para-aortiques, avec ou sans les ganglions lymphatiques pelviens ipsilatéraux) réduit le risque de récurrence du séminome de SCI de 15 à 20 % à 5 %¹⁹⁻²¹. Cependant, la plupart des patients sont guéris par l'orchidectomie seule. Compte tenu du taux élevé de guérison à la récurrence (avec radiothérapie ou chimiothérapie), la radiothérapie adjuvante comporte un risque de surtraitement pour la plupart des patients

et n'est donc pas l'approche privilégiée. Les toxicités comprennent la fatigue, les nausées, les vomissements, les ulcères gastriques, l'infertilité, les maladies cardiovasculaires²²⁻²⁴ et les tumeurs malignes secondaires (rapport d'incidence standardisé [RIS] : 1,62; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,43 à 1,83)²⁵. De plus, une surveillance continue de l'abdomen et du pelvis (si le bassin ipsilatéral n'est pas traité) reste nécessaire.

La chimiothérapie adjuvante pour le séminome de SCI

Un cycle de carboplatine en adjuvant (AUC 7) diminue le risque de récurrence d'un séminome de SCI de manière comparable à la radiothérapie adjuvante (voir le **tableau 2**). L'étude MRC TE19/EORTC 30982 a montré une survie sans récurrence (SSR) à long terme pour les deux modalités, avec un risque plus faible de récurrence testiculaire controlatérale dans le groupe carboplatine (taux de récurrence dans le testicule controlatéral de 0,2 % contre 1,2 % en faveur du carboplatine adjuvant)²⁶. L'étude SWENOTECA a rapporté des taux de récurrence de 15,5 % avec la surveillance contre 9,3 % avec le carboplatine en adjuvant chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque²⁷. Malgré une stratégie adaptée au risque, le carboplatine en adjuvant entraîne probablement un surtraitement et une toxicité inutile, notamment de la fatigue, de la myélosuppression, l'infection, les nausées et vomissements. Mais également, des cancers secondaires (RIS : 0,96; IC à 95 % : 0,26 à 2,45), et rarement, de la maladie cardiovasculaire (RIS : 1,44; IC à 95 % : 0,39 à 3,69)²⁸. C'est pourquoi cette approche n'est pas privilégiée au Princess Margaret. Les récurrences après un traitement adjuvant par carboplatine peuvent également présenter une biologie tumorale plus agressive²⁹.

Le séminome de SCII

Jusqu'à 30 % des séminomes de SCIIA présentent des ganglions lymphatiques rétro-périnéaux bénins (pN0), qui peuvent régresser spontanément³⁰. Une imagerie à intervalles courts (6 à 8 semaines) et une réévaluation des MT peuvent aider à éviter cet écueil^{4,31}. Le traitement ne doit être poursuivi que si les GLRP métastatiques sont sans équivoque (augmentation de taille, élévation des MT ou confirmation par biopsie)⁶.

Stade TNM	Paramètre	Valeur
Tumeur primaire (pT)	pTx	Tumeur primaire non évaluable
	pT0	Aucune tumeur primaire identifiée
	pTis	Néoplasie germinale <i>in situ</i>
	pT1	La tumeur est limitée au testicule (y compris invasion du rete testis) sans envahissement lymphovasculaire
	pT1a*	Tumeur de taille < 3 cm
	pT1b*	Tumeur de taille ≥ 3 cm
Ganglions lymphatiques régionaux (pN et cN)	pT2	Tumeur limitée au testicule (incluant un envahissement du rete testis) avec un envahissement lymphovasculaire OU tumeur envahissant les tissus mous hilaires ou l'épididyme ou pénétrant la couche mésothéliale viscérale recouvrant la surface externe de la tunique albuginée, avec ou sans envahissement lymphovasculaire
	pT3	Tumeur envahissant les tissus mous du cordon spermatique, avec ou sans envahissement lymphovasculaire
	pT4	Tumeur envahissant le scrotum avec ou sans envahissement lymphovasculaire
	Nx	Ganglion lymphatique régional non évaluable
	pN0	Aucune métastase régionale ganglionnaire cN0
	pN1	Métastase avec masse ganglionnaire ≤ 2 cm à sa plus grande dimension et ≤ 5 ganglions positifs, aucun > 2 cm dans sa plus grande dimension cN1
	pN2	Métastase avec une masse ganglionnaire > 2 cm mais ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension; ou > 5 ganglions positifs mais aucun > 5 cm; ou aucun signe d'envahissement extraganglionnaire de la tumeur cN2
	pN3	Métastase avec une masse ganglionnaire > 5 cm dans sa plus grande dimension cN3
	M1	Métastases à distance présentes
	M1a	Ganglion non rétropéritonéal ou métastases pulmonaires
Métastase à distance (M)	M1b	Métastases viscérales non pulmonaires
	Sx	Études de marqueurs sériques n.d. ou non faites
	S0	Les valeurs des marqueurs sont dans les limites normales
Marqueurs tumoraux sériques (S)	S1	LDH < 1,5 × normale et HCG (IU/L) < 5 000 et AFP (ug/L) < 1 000
	S2	LDH 1,5 à 10 × normale ou HCG (IU/L) entre 5 000 et 50 000 ou AFP (ug/L) entre 1 000 et 10 000
	S3	LDH > 10 × normale ou HCG (IU/L) > 50 000 ou AFP (ug/L) > 10 000

Regroupement des stades				
Stade	Tumeur	Ganglion	Métastase	Facteur sérique
0	pTis	N0	M0	S0
	pT1-4	N0	M0	Sx
I	pT1	N0	M0	S0
	pT2	N0	M0	S0
IB	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
IS	Toute T	N0	M0	S1-3
II	Toute T	N1-3	M0	Sx
	Toute T	N1	M0	S0
IIA	Toute T	N1	M0	S1
	Toute T	N2	M0	S0
IIB	Toute T	N2	M0	S1
	Toute T	N3	M0	S0
IIC	Toute T	N3	M0	S1
	Toute T	Tout N	M1	Sx
IIIA	Toute T	Tout N	M1a	S0
	Toute T	Tout N	M1a	S1
IIIB	Toute T	N1-3	M0	S2
	Toute T	Tout N	M1a	S2
IIIC	Toute T	N1-3	M0	S3
	Toute T	Tout N	M1a	S3
	Toute T	Tout N	M1b	Tout S

Tableau 1. Classification TNM pour les TCG du testicule; adapté de Hamilton et al., CUAJ 2022⁴.
* Les sous-classifications T1a et T1b s'appliquent uniquement au séminome pur.
Abréviations : AFP : alpha-fœtoprotéine, HCG : gonadotrophine chorionique humaine, LDH : lactate déshydrogénase.

Histologie	Stade	Modalité de traitement	SSR	SG
Séminome	SCI	Surveillance active	85 %	100 %
		Radiothérapie adjuvante	95 %	100 %
		Chimiothérapie (carboplatine) adjuvante	90,7 à 97,8 %	100 %
	SCIIA	Radiothérapie	95 %	100 %
		CGR en 1 ^{re} intention	70 à 89 %	100 % ¹
		Chimiothérapie	93 %	100 %
	SCIIB	Radiothérapie	88 %	100 %
		CGR en 1 ^{re} intention	70 à 89 %	100 % ¹
		Chimiothérapie	95 %	100 %
TCGNS	SCI	Surveillance active	75 %	100 %
		Radiothérapie adjuvante	NR	NR
		CGR adjuvant	91,60 %	100 %
		Chimiothérapie (BEP) adjuvante	> 95 %	100 %
	SCIIA	CGR en 1^{re} intention	80 %²	100 %
		Chimiothérapie	> 95 %	100 %
	SCIIB	CGR en 1 ^{re} intention	80 % ²	100 %
		Chimiothérapie	98 %	100 %
Séminome et TCGNS	SCIIC	Chimiothérapie	95 %	96 %

Tableau 2. Résultats de l'efficacité des modalités de traitement pour les TCG du testicule de SCI-SCII; avec l'aimable autorisation de Deepto Chowdhury, M.D., FRCPC, Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC, Robert J. Hamilton, M.D., MPH, FRCSC et Di Maria Jiang, MD, M.Sc., FRCPC.

Les approches privilégiées par le Princess Margaret sont en gras.

¹ Le suivi médian n'était que de 22 à 32 mois;

² > 90 % des patients avaient une maladie S0.

Abréviations : BEP : bléomycine, étoposide et cisplatine, CGR : curage ganglionnaire rétropéritonéal, GLRP : ganglion lymphatique rétropéritonéal, NR : non recommandée; PM : Princess Margaret; SC : stade clinique, SG : survie globale, SSR : survie sans rechute, TCG : tumeur des cellules germinales, TCGNS : tumeur des cellules germinales non séminomateuses.

Temps depuis l'orchidectomie	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6	Mois 7	Mois 8	Mois 9	Mois 10	Mois 11	Mois 12
1 an						TDM A et P*						TDM A et P RP** Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
2 ans							TDM A et P					TDM A et P RP Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
3 ans								TDM A et P				TDM A et P RP Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
4 ans												TDM abdomen*** SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
5 ans												TDM abdomen SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
7 ans												TDM abdomen SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
9 ans												TDM Abdo SEULEMENT Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale

Tableau 3. Protocole du Princess Margaret Cancer Centre pour la surveillance du séminome de SCl; avec l'aimable autorisation de Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC, Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC, Robert J. Hamilton, M.D., MPH, FRCSC et Di Maria Jiang, M.D., M.Sc, FRCPC.

TDM A et P* (abdomen et pelvis) les 3 premières années

RP** (radiographie pulmonaire)

TDM abdo*** (abdomen) après 3 ans seulement

Abréviations : Abdo : abdomen

La radiothérapie définitive pour les séminomes de stades cliniques IIA (SCIIA) ou IIB (SCIIB)

La radiothérapie dirigée vers les ganglions lymphatiques para-aortiques et aux ganglions lymphatiques pelviens ipsilatéraux, connue sous le nom d'approche « *dog-leg* » ou « *dog-leg modifié* » à l'aide d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (20–25 Gy sur l'ensemble du volume avec un surdosage sur la tumeur macroscopique pour une dose totale de 30–36 Gy) est préférable pour les séminomes SCIIA/B en raison de sa toxicité moindre par rapport à la chimiothérapie et de ses excellents résultats à long terme (**Tableau 2**)³². Les lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recommandent une limite de 3 cm dans l'axe transaxial³³, mais des données récentes suggèrent de faibles taux de récurrence avec la radiothérapie, même avec des RPLN > 5 cm chez certains patients³². Les décisions thérapeutiques nécessitent une approche multidisciplinaire et la prise en compte des préférences du patient.

La plupart des récurrences après une radiothérapie (> 95 %) surviennent en dehors du champ d'irradiation³⁴ et peuvent être traitées avec succès par trois cycles de chimiothérapie, avec un taux de survie globale (SG) à 10 ans de 91 %³⁴. Cependant, lorsque la radiothérapie et la chimiothérapie sont associées, le risque d'effets toxiques à long terme, en particulier de cancers secondaires, est probablement plus élevé³⁵.

La chimiothérapie pour les séminomes de stades cliniques IIA (SCIIA) ou IIB (SCIIB)

Les taux de récurrence après une chimiothérapie sont numériquement plus faibles (8 à 14 %) que ceux observés après une radiothérapie (11 à 21 %), en particulier pour la maladie de SCIIB (5 % contre 12 %)³⁶. Compte tenu de son profil de toxicité plus défavorable, la chimiothérapie est généralement réservée aux patients présentant une élévation des MT ou une maladie de SCIIB volumineuse, dont la définition n'est pas standardisée.

Le traitement chimiothérapeutique standard consiste en trois cycles de bléomycine, d'étoposide et de cisplatine (BEP) ou quatre cycles d'étoposide-cisplatine (EP) si le patient ne tolère pas la bléomycine⁶. La conservation du sperme doit être proposée avant la chimiothérapie³⁷. Les effets indésirables aigus comprennent la fatigue, l'alopécie, les nausées, les vomissements, la myélosuppression, les infections neutropéniques, la dysfonction rénale, la toxicité cutanée et la

thromboembolie veineuse. Les lésions pulmonaires induites par la bléomycine surviennent chez jusqu'à 10 % des patients et peuvent rarement être mortelles³⁸. Les facteurs de risque comprennent les antécédents de tabagisme, une maladie pulmonaire préexistante, un âge > 50 ans et une insuffisance rénale³⁹. La bléomycine est aussi associée à une perte auditive et une neuropathie périphérique, qui peuvent survenir chez 20 à 40 % des patients³⁹. Les autres risques à long terme comprennent les acouphènes, les maladies rénales chroniques, l'infertilité, les cancers secondaires, les maladies cardiovasculaires, le phénomène de Raynaud et la nécrose avasculaire de la hanche.

L'essai de phase II SAKK 01/10 a récemment évalué l'association d'un cycle de carboplatine (AUC 7) suivi d'une radiothérapie et a rapporté un taux de survie sans progression (SSP) à 3 ans de 93,7 %, ce qui n'a pas atteint l'objectif préétabli de 95 %⁴⁰. Compte tenu de ces données et des inquiétudes relatives à l'augmentation de la toxicité à long terme associée au traitement d'association, cette approche n'est pas adoptée par le *Princess Margaret*.

Le CGR en 1^{re} intention pour les séminomes de SCIIA et SCIIB

Trois études de phase II, SEMS (n = 55), PRIMETEST (n = 33) et COTRIMS (n = 30), ont évalué le curage ganglionnaire rétropéritonéal (CGR), principalement par chirurgie effractive, dans les cas de séminomes de SCIIA et SCIIB négatifs pour les marqueurs tumoraux^{41–43}. Avec un suivi médian de 22 à 32 mois, la SSR à deux ans variait de 70 % à 89 %, la plupart des récurrences survenant hors champ (> 90 %). L'essai PRIMETEST a été interrompu prématurément en raison de taux de récurrence élevés (30 %)⁴². Toutefois, toutes les récurrences ont été traitées avec succès par une intervention chirurgicale supplémentaire ou une chimiothérapie.

Dans les trois études mentionnées ci-haut, des complications à court terme de grade > 3 ont été observées chez 3,6 à 13 % des patients, notamment un iléus paralytique, une ascite chyleuse, des lymphocèles nécessitant un drainage et des embolies pulmonaires. Les taux d'anéjaculation étaient ≤ 10 % et les autres complications chirurgicales à long terme étaient rares⁴¹. L'*American Urology Association* (AUA) reconnaît désormais le CGR comme une option pour certains patients présentant des ganglions lymphatiques rétropéritonéaux ≤ 3 cm qui souhaitent éviter la chimiothérapie ou la

radiothérapie⁴³. Les taux de récurrence plus élevés que ceux observés avec les traitements standards, les variations dans la sélection des patients et les techniques chirurgicales d'un centre à l'autre restent cependant préoccupants. Le *Princess Margaret* n'a pas adopté cette approche en dehors du cadre d'essais cliniques, dans l'attente des résultats d'études à plus grande échelle et avec un suivi plus long, conformément aux recommandations de l'*European Association of Urology* (EAU)³¹. L'essai THERATEST (NCT06309745) est en cours et compare le CGR à la radiothérapie dans le cas de séminomes avec ganglions lymphatiques rétropéritonéaux < 3 cm.

Le séminome de stade clinique IIC (SCIIC)

Le séminome de SCIIC est traité par chimiothérapie selon la classification des risques de l'*International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG)⁴⁵. D'après les données historiques, les masses résiduelles post-chimiothérapie (PC) ≥ 3 cm peuvent contenir une tumeur viable dans jusqu'à 30 % des cas⁴⁶. La tomographie par émission de positons au fludésoxyglucose (TEP-FDG) a été étudiée dans ce contexte⁴⁷, mais elle est rarement utilisée en raison de sa faible valeur prédictive positive⁴.

Prise en charge des tumeurs des cellules germinales non séminomateuses de stades cliniques I-II

TCGNS de SCI

Environ 75 % des TCGNS de SCI sont guéries par orchidectomie seule⁴⁸. Les facteurs de risque comprennent l'envahissement lymphovasculaire (ELV) (30 %) et la prédominance d'un carcinome embryonnaire (CE) (50 %)⁴⁹. Environ 75 % des récurrences surviennent dans les ganglions lymphatiques rétropéritonéaux⁵⁰. Les données du registre danois *Danish Testicular Cancer Registry* ont récemment montré que l'atteinte des tissus mous hilaires, la taille de la tumeur (log 2), l'ELV et le CE (absent vs < 50 % vs ≥ 50 %) étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence, avec un risque de récurrence à 5 ans allant de < 5 % (aucun facteur de risque) à > 85 % (présence des 4 facteurs de risque)⁵¹. Une validation externe est nécessaire.

Surveillance active pour les TCGNS de SCI

La surveillance active est l'approche privilégiée pour les TCGNS de SCI (le protocole de surveillance du PM est inclus dans le **tableau 4**)⁴⁸. Même dans les cas à haut risque, 50 % des patients sont guéris par orchidectomie seule⁵⁰. La plupart des récurrences (90 %) surviennent au cours des deux premières années¹⁵ et sont traitées efficacement par un CGR en 1^{re} intention ou une chimiothérapie^{50,52}.

Chimiothérapie adjuvante pour les TCGNS SCI de risque élevé

Certains centres proposent une approche adaptée au risque, consistant en un cycle de BEP en adjuvant pour les TCGNS de SCI avec un ELV et/ou une histologie de CE prédominante, ce qui réduit le risque de récurrence à moins de 5 %⁵³. Deux cycles de chimiothérapie adjuvante donnent des résultats similaires en termes de SSR, mais avec une toxicité accrue, et ne sont généralement pas recommandés³¹. Jusqu'à 37 % des récurrences après un traitement adjuvant par BEP surviennent après de 2 ans, ce qui souligne la nécessité d'une surveillance à long terme⁵⁴.

La décision d'utiliser une chimiothérapie adjuvante doit être prise en tenant compte de son efficacité dans la réduction des récurrences (et du risque de devoir subir trois cycles de chimiothérapie par la suite) par rapport à la possibilité d'éviter complètement la chimiothérapie et ses effets toxiques potentiels⁵⁵. On craint également que les récurrences après une chimiothérapie adjuvante soient plus résistantes au traitement⁵⁴, bien que les données soient limitées.

Le CGR pour les TCGNS SCI de risque élevé

Une étude allemande de phase III a comparé le CGR à un cycle de BEP adjuvant. Après le CGR, 18 % des patients ont reçu un traitement adjuvant supplémentaire par BEP. Le taux de récurrence à 12 ans était plus élevé avec le CGR (8,4 %) qu'avec le traitement adjuvant par BEP (1,6 %)⁵⁶. Seul un tiers environ des patients présentaient une atteinte ganglionnaire pathologique au moment de la chirurgie, ce qui souligne un risque important de surtraitement⁵⁷. La CGR est rarement utilisée au *Princess Margaret* dans ce contexte.

Les TCGNS de stade clinique II (SCII)

Les patients atteints d'une maladie de SCIIA doivent subir des TDM à intervalles courts (6 à 8 semaines) et des analyses de

Temps depuis l'orchidectomie	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6	Mois 7	Mois 8	Mois 9	Mois 10	Mois 11	Mois 12
1 an	Marqueurs* Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs TDM A et P*** TDM abdomen	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen	Marqueurs	Marqueurs	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale
2 ans		Marqueurs		Marqueurs		Marqueurs		Marqueurs		Marqueurs	Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	
3 ans				Marqueurs				Marqueurs			Marqueurs Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	
4 ans						Marqueurs					Marqueurs Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	
5 ans											Marqueurs TDM A et P TDM abdomen Taux sériques : LH, FSH, testostérone libre et totale	
Transition vers les soins primaires après 5 ans. Pas d'imagerie/d'analyses de laboratoires de suivis requises. Surveillance physique du testicule restant.												

Tableau 4. Protocole du Princess Margaret Cancer Centre pour la surveillance du TCGNS SCI; avec l'aimable autorisation de Deepro Chowdhury, M.D., FRCPC, Rachel Glicksman, M.D., M.Sc., FRCPC, Robert J. Hamilton, M.D., MPH, FRCSC et Di Maria Jiang, M.D., M.Sc, FRCPC.

Marqueurs* (HCG, AFP, LDH)
TDM A et P*** (Abdomen et pelvis)

marqueurs tumoraux en série afin de différencier une lymphadénopathie bénigne (20 à 30 %), d'un tératome et d'une TCG viable³⁰. Si les MT restent négatifs, les lésions qui régressent sont probablement bénignes et peuvent être surveillées. Des lésions kystiques persistantes à croissance lente peuvent indiquer un tératome, justifiant un CGR.

Le CGR en 1^{re} intention pour les TCGNS de stades cliniques IIA et IIB (SCIIA, SCIIIB)

Pour les TCGNS de SCIIA avec marqueurs négatifs, le CGR en 1^{re} intention est associé à un taux de récurrence plus élevé (20 %) que la chimiothérapie (< 5 %); évitant cependant les toxicités de la chimiothérapie⁵⁸. Il constitue l'approche privilégiée. Les récurrences après le CGR sont principalement hors champ lorsqu'elles sont réalisées dans des centres expérimentés⁴ et sont hautement curables par chimiothérapie.

Pour les TCGNS de SCIIIB, les taux de récurrence après un CGR de 1^{re} intention atteignent 50 %⁵⁹, et la chimiothérapie est par conséquent souvent préférée. Il n'existe pas de critères standardisés pour choisir entre un CGR et une chimiothérapie⁶⁰, mais les taux des marqueurs tumoraux, la taille et la répartition des ganglions lymphatiques (GL) peuvent aider à prendre une décision. Les patients présentant une augmentation indubitable des MT ou une progression rapide de la maladie doivent recevoir une chimiothérapie.

Après un CGR, deux cycles de chimiothérapie adjuvante peuvent réduire les taux de récurrence (par exemple, une maladie N2 de $\geq 50\%$ à $< 5\%$)⁶¹. Cela compromet toutefois l'objectif d'un CGR en 1^{re} intention, qui est d'obtenir une guérison sans chimiothérapie.

La chimiothérapie pour les TCGNS de stades cliniques IIA, IIB et IIC (SCIIA, SCIIIB et SCIIIC)

Pour les TCGNS de SCIIA et IIB, la chimiothérapie offre des taux de récurrence plus faibles (< 5 %) que le CGR, au prix d'une toxicité accrue à court et à long terme⁵⁸. La maladie de SCIIIC, quel que soit le statut des MT, doit être traitée par chimiothérapie (voir **tableau 2**)⁶².

Après la chimiothérapie, les masses résiduelles de plus de 1 cm justifient un CGR afin d'éliminer tout tératome (pour éviter le syndrome du tératome évolutif ou la transformation somatique) ou toute TCG viable résistante à la chimiothérapie⁴.

Orientations futures

Les biomarqueurs moléculaires tels que les micro-ARN (miARN), en particulier miR371⁶³ ont montré une excellente sensibilité (80 à 100 %) et spécificité (90 à 100 %)⁶⁴, et pourraient s'avérer particulièrement utiles pour détecter les TCG négatives aux marqueurs⁶⁵.

Pour les TCGNS métastatiques traités par chimiothérapie, le miR371 a démontré une valeur pronostique⁶⁶⁻⁶⁸ et une capacité prometteuse à évaluer les masses résiduelles (valeur prédictive négative de 100 % dans les TCGNS < 3 cm)⁶⁶. Cependant, le miR371 a une capacité limitée à détecter les tératomes⁶⁹. Cette capacité peut être améliorée par un test conjoint avec le miR375⁷⁰. D'autres études prospectives, telles que l'essai SWOG S1823 (NCT04435756) actuellement en cours, sont nécessaires. L'ADN tumoral circulant (ADNtc)⁷¹ présente également un intérêt potentiel pour la détection de la maladie résiduelle moléculaire après le traitement⁷².

Conclusions

Les TCG du testicule de SCI et de SCII sont hautement curables. Les stratégies de prise en charge sont adaptées à l'histologie, à la charge tumorale, au stade et aux préférences du patient, en mettant l'accent sur la minimisation des toxicités du traitement. Une évaluation multidisciplinaire est essentielle et le traitement dans des centres expérimentés optimise les résultats. Les recherches en cours, notamment sur le CGR dans les séminomes de SCIIA-SCIIIB et les biomarqueurs tels que les miARN et l'ADNtc, pourraient permettre de mettre au point des stratégies thérapeutiques personnalisées, dans l'attente de données de confirmation.

Pour d'autres protocoles de surveillance du Princess Margaret, notamment après le CGR en 1^{re} intention, la radiothérapie ou la chimiothérapie, veuillez consulter les pages 20 à 26 [ici](#).

Autrice correspondante

Di Maria Jiang, M.D., MS.c., FRCPC

Courriel : di.jiang@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

DC : Aucune déclarée.

RG : Aucune déclarée.

RH : Aucune déclarée.

MJ : Aucune déclarée.

Références

1. Testicular Cancer Statistics [Internet]. Canadian Cancer Society. 2024 [cited 2025 Feb 5]. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/testicular/statistics>
2. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):522–37.
3. Busch J, Seidel C, Zengerling F. Male extragonadal germ cell tumors of the adult. *Oncol Res Treat*. 2016;39(3):140–4.
4. Hamilton RJ, Canil C, Shrem NS, Kuhathaas K, Jiang M Di, Chung P, et al. Canadian Urological Association consensus guideline: Management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(6):155–73.
5. Amin MB, Edge SB, Greene F, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer; 2017. 25
6. Cancerous Tumours of the Testicle [Internet]. Canadian Cancer Society. [cited 2025 Feb 5]. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/testicular/what-is-testicular-cancer/cancerous-tumours>
7. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H, et al. Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5030349.
8. Ball D, Rose E, Alpert E. Alpha-fetoprotein levels in normal adults. *Am J Med Sci*. 1992 Mar;303(3):157–9.
9. Germà JR, Llanos M, Tabernero JM, Mora J. False elevations of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer*. 1993 Oct;72(8):2491–4.
10. Ballieux BEPB, Weijl NI, Gelderblom H, van Pelt J, Osanto S. False-Positive serum human chorionic gonadotropin (hCG) in a male patient with a malignant germ cell tumor of the testis: a case report and review of the literature. *Oncologist*. 2008;13(11):1149–54.
11. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med (Malden, MA)*. 2015;4(1):155–60.
12. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(22):4448–52.
13. Boormans JL, Sylvester R, Anson-Cartwright L, Glicksman RM, Hamilton RJ, Hahn E, et al. Prognostic factor risk groups for clinical stage I seminoma: an individual patient data analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(3):537–43.
14. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(1):81–9.
15. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):51–7.
16. Lieng H, Warde P, Bedard P, Hamilton RJ, Hansen AR, Jewett MAS, et al. Recommendations for followup of stage I and II seminoma: The Princess Margaret Cancer Centre approach. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(2):59–66.
17. Joffe JK, Cafferty FH, Murphy L, Rustin GJS, Sohaib SA, Gabe R, et al. Imaging modality and frequency in surveillance of stage I seminoma testicular cancer: results from a randomized, Phase III, noninferiority trial (TRISST). *J Clin Oncol*. 2022;40(22):2468–78.
18. Chung P, O'Malley ME, Jewett MAS, Bedard PL, Panzarella T, Sturgeon J, et al. Detection of relapse by low-dose computed tomography during surveillance in stage I testicular germ cell tumours. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(4):437–42.
19. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Catton CN, Sturgeon JF, Moore M, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol*. 1995;13(9):2255–62.
20. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(4):1146.
21. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1200–8.
22. Aass N, Fosså SD, Høst H. Acute and subacute side effects due to infra-diaphragmatic radiotherapy for testicular cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):1057–64.
23. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16(2):383–8.

24. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MWJ, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4370–8.
25. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer*. 2014;110(1):256–63.
26. OLIVER RTD, MEAD GM, RUSTIN GJS, JOFFE JK, AASS N, COLEMAN R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011;29(8):957–62.
27. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir Å, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*. 2016;27(7):1299–304.
28. Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N, Oliver T. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol*. 2008;19(3):443–7.
29. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J, et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):194–200.
30. McAlpine K, Clark R, Spiess PE, Necchi A, Gage K, Hamilton RJ. The importance of repeat imaging prior to treatment decision-making in testicular cancer: commentary from the Inaugural Global Society of Rare Genitourinary Tumors Summit. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(3):418.e1–418.e6.
31. Patrikidou A, Cazzaniga W, Berney D, Boormans J, de Angst I, Di Nardo D, et al. European Association of Urology Guidelines on testicular cancer: 2023 update. *Eur Urol*. 2023;84(3):289–301.
32. Glicksman RM, Jiang DM, Bedard PL, Ye XY, Anson-Cartwright L, Billfalk-Kelly A, et al. Clinical outcomes of stage IIA/IIB seminoma treated with radiation therapy and chemotherapy: should regional therapy be considered the preferred treatment approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025;122(1):109–116.
33. Gilligan, Timothy; Lin, Daniel; Adra, Nabil; Aggarwal, Rahul et al. Testicular Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. 2025 [cited 2025 Feb 5]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
34. Terbuch A, Posch F, Bauernhofer T, Jost PJ, Partl R, Stranzl-Lawatsch H, et al. Patterns of disease progression and outcome of patients with testicular seminoma who relapse after adjuvant or curative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2022;113(4):825–32.
35. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1513–23.
36. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol*. 2015;26(4):657–68.
37. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5416–21.
38. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003;14(1):91–6.
39. Fung C, Dinh PJ, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities associated with cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy in long-term testicular cancer survivors. *Adv Urol*. 2018;2018:8671832.
40. Papachristofilou A, Bedke J, Hayoz S, Schratzenstaller U, Pless M, Hentrich M, et al. Single-dose carboplatin followed by involved-node radiotherapy for stage IIA and stage IIB seminoma (SAKK 01/10): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1441–50.
41. Daneshmand S, Cary C, Masterson T, Einhorn L, Adra N, Boorjian SA, et al. Surgery in Early metastatic seminoma: a phase II trial of retroperitoneal lymph node dissection for testicular seminoma with limited retroperitoneal lymphadenopathy. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3009–18.
42. Hiester A, Che Y, Lusch A, Kuß O, Niegisch G, Lorch A, et al. Phase 2 single-arm trial of primary retroperitoneal lymph node dissection in patients with seminomatous testicular germ cell tumors with clinical stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol*. 2023;84(1):25–31.
43. Heidenreich A, Paffenholz P, Hartmann F, Seelemeyer F, Pfister D. Retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage IIA/B metastatic seminoma: Results of the COlogne Trial of Retroperitoneal Lymphadenectomy In Metastatic Seminoma (COTRIMS). *Eur Urol Oncol*. 2024;7(1):122–7.
44. Stephenson A, Bass EB, Bixler BR, Daneshmand S, Kirkby E, Marianes A, et al. Diagnosis and treatment of early-stage testicular cancer: AUA Guideline Amendment 2023. *J Urol*. 2024;211(1):20–5.
45. Beyer J, Collette L, Sauvé N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1553–62.
46. Ravi R, Ong J, Oliver RT, Badenoch DF, Fowler CG, Hendry WF. The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. *BJU Int*. 1999;83(6):649–53.
47. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1034–9.

48. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol*. 2011;59(4):556–62.
49. Zengerling F, Beyersdorff D, Busch J, Heinzlbecker J, Pfister D, Ruf C, et al. Prognostic factors in patients with clinical stage I nonseminoma—beyond lymphovascular invasion: a systematic review. *World J Urol*. 2022;40(12):2879–87.
50. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1296–301.
51. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2024;202:114025.
52. Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L, Atenafu EG, Bedard PL, Hansen A, et al. Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1919–26.
53. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2167–72.
54. Fischer S, Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Thibault C, Vincenzi B, Klingbiel D, et al. Outcome of men with relapses after adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin for clinical stage I nonseminoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1322–31.
55. Hiester A, Fingerhut A, Niegisch G, Siener R, Krega S, Schmelz HU, et al. Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumours after 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin versus primary retroperitoneal lymph node dissection – A 13-year follow-up analysis of a phase III trial cohort. *Eur J Cancer*. 2021;155:64–72.
56. Hiester A, Fingerhut A, Niegisch G, Siener R, Krega S, Schmelz HU, et al. Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor after one cycle of adjuvant BEP versus primary retroperitoneal lymph node dissection: A 13-years follow-up analysis of a phase III trial cohort. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):5512.
57. Nicolai N, Tarabelloni N, Gasperoni F, Catanzaro M, Stagni S, Torelli T, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: safety and efficacy analyses at a high volume center. *J Urol*. 2018;199(3):741–7.
58. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5597–602.
59. Ghandour R, Ashbrook C, Freifeld Y, Singla N, El-Asmar JM, Lotan Y, et al. Nationwide Patterns of Care for Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumor of the Testicle. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(2):198–206.
60. Neuenschwander A, Lonati C, Antonelli L, Papachristofilou A, Cathomas R, Rothermundt C, et al. Treatment outcomes for men with clinical stage II nonseminomatous germ cell tumours treated with primary retroperitoneal lymph node dissection: a systematic review. *Eur Urol Focus*. 2023;9(3):541–6.
61. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*. 1987;317(23):1433–8.
62. Gillessen S, Sauvé N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1563–74.
63. Ditunno F, Franco A, Manfredi C, Fasanella D, Abate M, La Rocca R, et al. The role of miRNA in testicular cancer: current insights and future perspectives. *Medicina (B Aires)*. 2023;59(11).
64. Ahmadi H, Jang TL, Daneshmand S, Ghodoussipour S. MicroRNA-371a-3p as a blood-based biomarker in testis cancer. *Asian J Urol*. 2021;8(4):400–6.
65. Lobo J, Leão R, Gillis AJM, van den Berg A, Anson-Cartwright L, Atenafu EG, et al. Utility of serum miR-371a-3p in predicting relapse on surveillance in patients with clinical stage I testicular germ cell cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(3):483–91.
66. Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, Jewett MAS, Fadaak K, Sweet J, et al. Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular nonseminoma germ cell tumor. *J Urol*. 2018;200(1):126–35.
67. Rosas Plaza X, van Agthoven T, Meijer C, van Vugt MATM, de Jong S, Gietema JA, et al. miR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as serum biomarkers in metastatic testicular germ cell cancers before, during and after chemotherapy. *Cells*. 2019;8(10).
68. Mego M, van Agthoven T, Gronesova P, Chovanec M, Miskovska V, Mardiak J, et al. Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors. *J Cell Mol Med*. 2019;23(2):1128–36.
69. Lafin JT, Kenigsberg AP, Meng X, Abe D, Savelyeva A, Singla N, et al. Serum small RNA sequencing and miR-375 assay do not identify the presence of pure teratoma at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Urol Open Sci*. 2021;26:83–7.
70. Nappi L, Thi M, Adra N, Hamilton RJ, Leao R, Lavoie JM, et al. Integrated expression of circulating miR375 and miR371 to identify teratoma and active germ cell malignancy components in malignant germ cell tumors. *Eur Urol*. 2021;79(1):16–9.
71. Sykes J, Kaldany A, Jang TL. Current and evolving biomarkers in the diagnosis and management of testicular germ cell tumors. *J Clin Med*. 2024;13(23).
72. Hassoun R, Cary C, Masterson TA, Laliotis G, Sharma S, Dutta P, et al. Utility of circulating tumor DNA (ctDNA) as a predictive biomarker for disease monitoring in patients with non-seminomatous germ-cell tumor (NSGCT). *J Clin Oncol*. 2024;42(4_suppl):500–500.

À propos de l'autrice



Nathalie Daaboul, M.D., FRCPC

La D^{re} Nathalie Daaboul a obtenu son diplôme de médecine, puis a suivi une formation en hématologie et en oncologie médicale à l'Université de Montréal. Elle a ensuite effectué un stage postdoctoral de recherche clinique en oncologie thoracique au Centre de cancérologie de l'Hôpital d'Ottawa. Elle exerce actuellement au Centre intégré de cancérologie de la Montérégie, à l'Hôpital Charles-LeMoine, où elle s'intéresse particulièrement aux cancers du poumon et des voies gastro-intestinales supérieures. Elle est également professeure agrégée à l'Université de Sherbrooke.

Affiliations de l'autrice : Centre intégré de Cancérologie de la Montérégie, Hôpital Charles LeMoine, Université de Sherbrooke, Québec

Cancer du poumon à petites cellules : intégration de la radiothérapie et de l'immunothérapie pour tous les stades

Nathalie Daaboul, M.D., FRCPC

Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) est un cancer agressif dont le pronostic est mauvais. De nouveaux paradigmes thérapeutiques ont vu le jour ces dernières années, intégrant de nouvelles thérapies dans le but d'améliorer la survie des patients. Certaines thérapies émergentes incluent l'ajout d'une immunothérapie à la chimiothérapie. Cet article offrira un aperçu pratique des options thérapeutiques actuelles et futures pour le CPPC, tant à un stade limité qu'à un stade étendu, en mettant l'accent sur l'intégration de la radiothérapie et de l'immunothérapie.

Introduction

Épidémiologie et stadification du CPPC

Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) est un sous-type très agressif de tumeurs neuroendocrines, représentant environ 15 % de tous les cas de cancer du poumon¹. Au Canada, on estimait que 32 100 Canadiens recevraient un diagnostic de cancer du poumon en 2024². L'incidence du CPPC diminue lentement, en grande partie grâce à la réduction du tabagisme, car plus

de 95 % des patients diagnostiqués avec un CPPC ont des antécédents de tabagisme^{1,2}.

La stadification du CPPC repose généralement sur la classification du *Veterans Administration Lung Group* (VALG), qui divise la maladie en deux stades. Le stade limité (CPPC-SL) est défini comme un cancer confiné à un hémithorax et aux ganglions lymphatiques régionaux, y compris les ganglions médiastinaux et supraclaviculaires ipsilatéraux, et pouvant être englobé dans un seul champ d'irradiation. Le stade étendu (CPPC-SE), en revanche, est défini comme une maladie qui s'est propagée au-delà de ces

régions, y compris les métastases à distance ou les épanchements pleuraux/péricardiques malins. La classification TNM peut également être utilisée pour stadifier le CPPN.

CPPC est souvent diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. Environ 70 % des patients présentent une maladie à un stade avancé, pour laquelle un traitement curatif n'est plus possible. Malheureusement, les symptômes sont généralement difficiles à détecter et le cancer progresse rapidement. Parmi les symptômes qui peuvent apparaître, on trouve des symptômes respiratoires, tels que la dyspnée, la toux, l'hémoptysie, ou des symptômes systémiques, tels que la fatigue et la perte de poids.

Lignes directrices de traitement pour le CPPC de stade limité (CPPC-SL)

Considérations relatives à la chirurgie

La chirurgie reste controversée dans le CPPC-SL, mais peut être envisagée pour les stades très limités de la maladie, en particulier les petites tumeurs sans atteinte ganglionnaire. Souvent, le diagnostic est posé après l'opération, lorsqu'aucune biopsie préopératoire n'a été réalisée. Dans ce cas, une chimiothérapie adjuvante, associée ou non à une radiothérapie, est nécessaire. De nombreux cliniciens préfèrent cependant la chimioradiothérapie (CRT) à la chirurgie. Lorsque la chirurgie est envisagée comme principale modalité de traitement, il est recommandé de présenter le cas du patient à un comité multidisciplinaire spécialisé dans les tumeurs.

Standard de soins : la chimiothérapie et la radiothérapie

Chimiothérapie

Le traitement standard du CPPC-SL consiste en une association de chimiothérapie et de radiothérapie thoracique. Le schéma thérapeutique type comprend quatre cycles d'une combinaison de sels de platine (cisplatine) et d'étoposide. Les principaux effets indésirables du cisplatine sont la myélosuppression, les nausées/vomissements et la toxicité rénale. Le carboplatine peut remplacer le cisplatine chez les patients présentant des comorbidités importantes ou une maladie à un âge avancé^{3,4}.

L'administration concomitante d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie (CRT) est

préférable, car elle s'est avérée supérieure à la chimiothérapie seule dans le traitement du CPPC-SL. La chimiothérapie en monothérapie n'est pas curative et sert principalement à radiosensibiliser, à renforcer l'efficacité de la radiothérapie et à réduire les micrométastases.

Radiothérapie

Les données disponibles suggèrent que plus la radiothérapie est instaurée tôt dans le traitement, meilleur est le contrôle de la maladie. La radiothérapie est souvent amorcée au deuxième cycle de chimiothérapie. La CRT concomitante a également démontré des résultats supérieurs à ceux obtenus avec une administration séquentielle, où la radiothérapie est débutée à la fin de la chimiothérapie^{5,6}.

Il existe une grande variabilité dans l'administration de la radiothérapie thoracique pour le CPPC-SL au Canada et à l'échelle internationale. Certaines études suggèrent que la radiothérapie deux fois par jour pourrait offrir un avantage de survie par rapport aux schémas thérapeutiques une fois par jour⁵. Cependant, aucune différence significative de survie globale n'a été démontrée de manière constante entre ces deux modalités dans les essais cliniques. Le choix du schéma de traitement de radiothérapie dépend souvent de la logistique institutionnelle, de la capacité des centres de cancérologie et de la facilité d'accès pour les patients^{3,4}. Dans de nombreux endroits, en particulier au Canada, la radiothérapie une fois par jour demeure l'approche privilégiée pour des raisons pratiques et pour le confort des patients.

La radiothérapie prophylactique pancrânienne (RPP) peut être envisagée chez les patients qui ont obtenu une bonne réponse à leur CRT d'induction. La RPP est justifiée par le fait qu'elle peut réduire l'incidence des métastases cérébrales. Les recommandations en faveur de la RPP reposent principalement sur une méta-analyse réalisée avant l'ère de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui a démontré une amélioration de 5,4 % de la survie globale à 3 ans chez les patients ayant reçu une RPP par rapport au groupe témoin⁷. Une vaste étude rétrospective a cependant remis en question ces résultats, ne montrant aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie pour les patients ayant reçu la RPP par rapport à ceux du groupe d'observation (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,90; $p = 0,29$)⁸. Par conséquent, l'utilisation de la RPP est en déclin dans la pratique au profit des imageries par IRM en série.

L'essai ADRIATIC et le durvalumab en consolidation

Malgré la CRT, le CPPC-SL reste associé à un mauvais pronostic, avec une survie médiane d'environ deux ans et des taux de récurrence élevés. Une survie à long terme est rare, et la plupart des patients développent finalement des métastases à distance, touchant souvent le système nerveux central.

L'essai ADRIATIC est une étude de phase III, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité du durvalumab, associé ou non au trémélimumab, en traitement de consolidation chez des patients atteints d'un CPPC-SL qui n'ont pas progressé après la chimioradiothérapie concomitante⁹. Les patients inclus avaient reçu un traitement de chimiothérapie composé de cisplatine/carboplatine et d'étoposide, et les protocoles de radiothérapie comprenaient un schéma standard à raison d'une fois par jour de 60 à 66 Gy pendant 6 semaines ou une radiothérapie hyperfractionnée à raison de deux fois par jour de 45 Gy pendant 3 semaines. Les patients étaient autorisés à commencer le traitement à l'étude 1 à 42 jours après la fin de la radiothérapie. Le durvalumab (ou un placebo) a été administré en entretien toutes les 4 semaines jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou pendant une durée maximale de 24 mois.

Lors d'une analyse intermédiaire réalisée en 2024, le traitement de consolidation par durvalumab s'est avéré améliorer significativement la survie globale par rapport au placebo. La survie globale médiane (SGm) était de 55,9 mois (durvalumab) contre 33,4 mois (placebo); (RRI : 0,73; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,57 à 0,93). La survie sans progression médiane (SSPm) était de 16,6 mois (durvalumab) contre 9,2 mois (placebo); (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,61 à 0,95). Le traitement évalué dans l'essai ADRIATIC est le premier traitement ayant démontré une amélioration de la survie depuis l'introduction de la CRT et s'impose désormais comme un nouveau standard de soins pour les patients atteints de CPPC-SL qui n'ont pas progressé après une chimioradiothérapie concomitante. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été signalé, et le durvalumab a été approuvé dans de nombreux endroits pour cette indication.

Lignes directrices de traitement pour le CPPC de stade étendu (CPPC-SE)

Le traitement standard en première ligne du CPPC-SE consiste en une association de chimiothérapie et d'immunothérapie. Le doublet à base d'un sel de platine et d'étoposide constitue le schéma de chimiothérapie de choix, mais il n'offre que des bénéfices limités en termes de survie, le pronostic dépassant rarement un an. L'avènement de l'immunothérapie, sous forme d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI), a changé le paysage thérapeutique. L'association de la chimiothérapie et de l'immunothérapie est désormais considérée comme le traitement standard pour ces patients^{3,4}.

Immunothérapie

Deux essais de phase III, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo - soit IMpower 133 et CASPIAN - justifient l'ajout d'une immunothérapie aux schémas de traitement pour le CPPC-SE^{10,11}. Dans les deux essais, les patients ont reçu une immunothérapie (un IPCI anti-ligand 1 de mort cellulaire programmée [PD-L1]) en association avec un doublet chimiothérapie à base d'un sel de platine pour une durée de 4 cycles, s'ils présentaient un bon état général et aucune contre-indication à l'utilisation de l'immunothérapie. Chez les patients qui ne présentaient pas de progression documentée de la maladie après ce traitement, le traitement par IPCI pouvait être poursuivi en tant que traitement d'entretien.

L'étude IMpower133 a comparé l'atézolizumab + carboplatine + étoposide à un placebo + chimiothérapie (les deux : pour 4 cycles)¹⁰. L'ajout de l'IPCI a amélioré la SGm, avec 12,3 mois pour l'atézolizumab contre 10,3 mois pour le placebo (RRI : 0,70; IC à 95 % : 0,54 à 0,91). L'essai CASPIAN a comparé le durvalumab + cisplatine/carboplatine + étoposide (4 cycles) par rapport à un placebo + chimiothérapie (4 à 6 cycles)¹¹. L'ajout de l'IPCI dans cette étude a également amélioré la SGm à 12,9 mois (durvalumab) contre 10 mois dans le groupe placebo (RRI : 0,71; IC à 95 % : 0,62 à 0,91). L'étude comprenait aussi un troisième groupe ayant reçu le durvalumab + trémélimumab + chimiothérapie, mais sans bénéfice supplémentaire.

Des survivants à long terme ont été observés dans les deux études, certains patients ayant maintenu une réponse durable au-delà de 3 ans. Aucune augmentation significative de la toxicité n'a été rapportée avec l'ajout de l'immunothérapie par rapport à la chimiothérapie seule^{10,11}. Les deux essais renforcent l'immunothérapie avec un doublet à base de platine comme standard de soins dans le CPPC-SE^{3,4}.

Entretien à la lurbinectéline

Même avec l'ajout de l'immunothérapie, les résultats chez les patients restent médiocres et d'autres stratégies sont à l'étude pour améliorer la survie. L'une de ces stratégies consiste à ajouter un nouvel agent à la phase d'entretien. Avant que l'immunothérapie ne devienne le traitement standard de première intention, elle a été évaluée dans la phase d'entretien, mais sans succès. Récemment, les données primaires de l'essai IMforte ont été présentées. Cette étude clinique de phase III, randomisée, évalue l'efficacité de la lurbinectéline, un agent alkylant synthétique de chimiothérapie, en association avec l'atézolizumab en tant que traitement d'entretien chez des patients atteints d'un CPPC-SE qui n'ont pas progressé après un traitement d'induction de première ligne.

L'association de la lurbinectéline et de l'atézolizumab a démontré des améliorations statistiquement significatives de la SSPm de 5,4 mois contre 2,1 mois (RRI : 0,54; IC à 95 % : 0,43 à 0,67) et de la SGM (13,2 mois vs 10,6 mois ; RRI : 0,73; IC à 95 % : 0,57 à 0,95) par rapport à l'atézolizumab seul. L'ajout de la lurbinectéline constitue donc une nouvelle option thérapeutique, mais elle s'accompagne d'effets indésirables supplémentaires, principalement des cytopénies et de la neutropénie fébrile. D'autres stratégies d'immunothérapie d'entretien sont à l'étude, telles que celles qui incluent l'ajout d'agents activateurs des lymphocytes T et de vaccins.

Radiothérapie

Comme évoqué précédemment, le traitement principal du CPPC-SE est la chimiothérapie associée à une immunothérapie, mais la radiothérapie peut être envisagée dans certaines circonstances spécifiques.

La radiothérapie thoracique (RTT) a été étudiée dans l'essai CREST chez des patients atteints de CPPC-SE ayant répondu à une chimiothérapie initiale¹³. L'essai n'a pas atteint son paramètre d'évaluation principal, à savoir l'amélioration de la survie globale à 1 an, mais a montré un signe d'une amélioration de la survie à 2 ans. La RTT a cependant réduit le risque de récurrence intrathoracique, en particulier chez les patients présentant une faible charge tumorale résiduelle, une très bonne réponse à la chimiothérapie et une maladie thoracique persistante. Il est intéressant de noter que la RTT a été exclue des essais IMpower133 et CASPIAN. Les données qui pourraient justifier son utilisation de routine et assurer son innocuité font défaut. La RTT peut donc être envisagée au cas par cas, après une discussion approfondie, idéalement au sein d'un comité multidisciplinaire spécialisé dans les tumeurs^{3,4}.

La radiothérapie prophylactique pancréatique (RPP) a été étudiée dans l'essai EORTC 2007, dans lequel les patients ont été randomisés entre une RPP et une observation¹⁴. Dans cette étude, la RPP a réduit l'incidence des métastases cérébrales symptomatiques avec une SGM de 6,7 mois contre 5,4 mois pour le groupe d'observation. Une des faiblesses de cet essai était l'absence d'IRM cérébrale obligatoire avant la radiothérapie prophylactique pancréatique. Un essai japonais de phase III réalisé en 2017 a également comparé la RPP à l'observation, mais incluait une IRM cérébrale¹⁵. Cette étude n'a révélé aucun bénéfice en termes de SG, ce qui a conduit à la conclusion que la RPP n'est pas nécessaire en routine si une surveillance par IRM est disponible. Les lignes directrices de traitement indiquent que la RPP peut être envisagée chez les patients atteints de CPPC-SE qui ont bien répondu à la chimiothérapie et ne présentent pas de métastases cérébrales. Dans la pratique, la plupart des cliniciens semblent cependant privilégier la surveillance par IRM cérébrale, car la RPP peut ne pas améliorer la survie, mais entraîner des effets toxiques, notamment une neurotoxicité et des effets cognitifs^{3,4}.

Thérapies émergentes

Le traitement de deuxième intention le plus couramment utilisé pour le CPPC-SE est le topotécan, qui présente un léger bénéfice par rapport aux soins de soutien¹⁶ et une efficacité similaire à celle du protocole CAV (cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine)¹⁷. La SGM obtenue avec ce traitement a été estimée à 25 semaines. En 2025, l'essai de phase III DeLLphi-304, une étude randomisée et ouverte, a montré une amélioration de la survie avec le tarlatamab par rapport au topotécan¹⁸. Le tarlatamab est une molécule bispécifique mobilisatrice des lymphocytes T ciblant le ligand DLL3 (*delta-like 3*) et l'antigène CD3. Il a montré une activité intéressante en troisième ligne ou plus dans l'étude DeLLphi-301, avec une SSPm de 4,9 mois et une SGM de 14,3 mois¹⁹. Dans l'essai DeLLphi-304, le tarlatamab en 2^e ligne de traitement a été comparé à une chimiothérapie standard chez des patients dont la maladie avait progressé après une chimiothérapie antérieure à base de platine (avec immunothérapie le cas échéant). La SGM s'est améliorée à 13,6 mois avec le tarlatamab contre 8,3 mois avec la chimiothérapie (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,47 à 0,77). Ces données ont conduit à l'adoption de ce traitement comme nouveau standard de soins en deuxième intention. Le profil de toxicité du tarlatamab diffère de celui de la chimiothérapie, car des cas de syndrome de libération de cytokines (SLC) ou de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) ont été rapportés, bien que la plupart aient été de grade 1–2¹⁸.

Conclusion

Le traitement du CPPC a évolué au cours des dernières années. Dans le CPPC-SL, le traitement repose sur la chimioradiothérapie, administrée de manière concomitante si possible. L'ajout du durvalumab en traitement de consolidation a considérablement augmenté la survie et est devenu le nouveau standard de soins. Dans le CPPC-SE la combinaison d'une immunothérapie (atézolizumab ou durvalumab) et d'un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine est couramment utilisée. La radiothérapie thoracique ou radiothérapie prophylactique pancréatique peut être envisagée au cas par cas. De nouvelles stratégies ont également démontré leur efficacité pour améliorer la survie, notamment l'ajout de lurbinectéine en entretien ou la modification du traitement de deuxième ligne ou au-delà avec des agents activateurs de lymphocytes T, tels que le tarlatamab. Les soins multidisciplinaires et de soutien restent essentiels dans le traitement du CPPC afin d'améliorer les résultats et d'aider à maintenir la qualité de vie des patients.

Autrice correspondante

Nathalie Daaboul, M.D., FRCPC

Courriel : nathalie.daaboul@usherbrooke.ca

Divulgations des liens financiers

N.D.: Aucune déclarée.

Références

1. Lung Cancer Canada. 2024 Faces of lung cancer report [Internet]. Toronto (ON): Lung Cancer Canada; 2024 [cited Jun 22 2025].
2. Statistics Canada. Lung cancer is the leading cause of cancer death in Canada [Internet]. Ottawa (ON): Statistics Canada; 2022 Jan 4 [cited Jun 22 2025].
3. Früh M, Garassino MC, Dziadziuszko R, Peters S. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(Suppl 2):ii102–ii115.
4. Kalemkerian GP, Loo BW Jr, Akerley W, Attia A, Boumber Y, Decker RH, et al. Therapy for stage IV small-cell lung cancer: ASCO living clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):3315–30.
5. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340(4):265–71.
6. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: JCOG 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3054–60.
7. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476–84.
8. Chen, Y., Wang, Y., Ren, F. et al. Prophylactic cranial irradiation (PCI) versus active surveillance in patients with limited-stage small cell lung cancer: a retrospective, multicentre study. *Respir Res* 23, 274 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02196-2>.
9. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, Zenke Y, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(13):1313–1327. doi:10.1056/NEJMoa2404873.
10. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220–9. doi:10.1056/NEJMoa1809064.
11. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–39. doi:10.1016/S0140-6736(19)32222-6.
12. Paz-Ares L, Borghaei H, Liu SV, Peters S, Herbst RS, Stencel K, et al. Lurbinectedin plus atezolizumab as first-line maintenance therapy in extensive-stage small-cell lung cancer: primary results from the phase 3 IMforte trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(Suppl 15):LBA8500. Presented at: ASCO Annual Meeting; 2025 Jun 2–6; Chicago, IL.
13. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9962):36–42. doi:10.1016/S0140-6736(14)61085-0.
14. Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer GWPM, Rankin EM, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(7):664–72. doi:10.1056/NEJMoa071780.
15. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):663–71. doi:10.1016/S1470-2045(17)30110-1.
16. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviã B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral or intravenous topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Lancet*. 2004;364(9441):192–9. doi:10.1016/S0140-6736(04)16684-0.
17. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):658–67.
18. Rudin CM, Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, et al. Tarlatamab versus chemotherapy as second-line treatment for small cell lung cancer: primary analysis of the phase 3 DeLLphi-304 trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(Suppl 17):LBA8008. doi:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA8008.
19. Ahn MJ, Cho BC, Filip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063–75. doi:10.1056/NEJMoa2307980.



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**

