

# Canadian Oncology Today

Volume 2, numéro 3

## Traitement du cancer colorectal métastatique associé à une dSRM en 2025

Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D.  
Thiago Miranda do Amaral, M.D.

## Choix du traitement de première intention pour le cancer des voies biliaires avancé non résécable

Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D.  
Rachel Goodwin, M.D.

## Recherche originale : Analyses de biomarqueurs dans un centre canadien pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules : évaluation des risques résiduels

Yunting Liu, Steven Shen, Manav Shukla, Janet Malowany, Shaheed Hakim, Zared Aziz, David N. Parente, Victoria Cheung, Suneil Khanna, Yoo-Joung Ko, Wondwossen Kidanewold, Michael A. Ko, Kelsie L. Thu, Ju-Yoon Yoon

## Problèmes actuels dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal sporadique à cellules non claires

Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D

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

automne 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

|                                                                                                                                                                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Traitement du cancer colorectal métastatique associé à une dSRM en 2025.....</b>                                                                                                                                  | <b>6</b>  |
| Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D<br>Thiago Miranda do Amaral, M.D.                                                                                                                                                |           |
| <b>Choix du traitement de première intention pour le cancer des voies biliaires avancé non résécable .....</b>                                                                                                       | <b>13</b> |
| Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D.<br>Rachel Goodwin, M.D.                                                                                                                                                                  |           |
| <b>Recherche originale : Analyses de biomarqueurs dans un centre canadien pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules : évaluation des risques résiduels.....</b>                        | <b>22</b> |
| Yunting Liu, Steven Shen, Manav Shukla, Janet Malowany, Shaheed Hakim, Zared Aziz, David N. Parente, Victoria Cheung, Suneil Khanna, Yoo-Joung Ko, Wondwossen Kidanewold, Michael A. Ko, Kelsie L. Thu, Ju-Yoon Yoon |           |
| <b>Problèmes actuels dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal sporadique à cellules non claires.....</b>                                                                                                    | <b>29</b> |
| Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D                                                                                                                                                              |           |

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

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à [info@catalytichealth.com](mailto:info@catalytichealth.com). Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, [canadianoncologytoday.com](http://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](http://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](http://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<sup>MD</sup> + Pr YERVOY<sup>MD</sup>**  
+ 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<sup>1,2</sup>.



+ 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<sup>1,3\*</sup>**

- 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<sup>‡</sup> [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<sup>‡</sup> [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'OPDIVO<sup>1</sup>

### 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](http://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.

Chimio : chimiothérapie; CPNPCm : cancer du poumon 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.

## Information sur l'innocuité de YERVOY<sup>2</sup>

### 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](http://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.

## À propos des auteurs



### **Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D**

La D<sup>re</sup> Peixoto est professeure adjointe d'enseignement clinique à l'Université de Colombie-Britannique et oncologue médicale au *BC Cancer, Vancouver Centre*, spécialisée dans les cancers gastro-intestinaux. Elle a obtenu son doctorat en oncologie à l'*Universidade Nove de Julho*, avec une spécialisation dans le cancer du pancréas. Elle a obtenu son diplôme de médecine à la *Faculdade de Ciencias Medicas da Santa Casa* de Sao Paulo en 2006, puis a suivi une formation en médecine interne à la *Faculdade de Medicina da Universidade* de Sao Paulo et une résidence en oncologie médicale à l'hôpital *Sirio Libanes*, à Sao Paulo, au Brésil. Elle a ensuite fait un stage postdoctoral en oncologie gastro-intestinale au *BC Cancer-Vancouver Centre* de 2012 à 2014. Ses intérêts de recherche comprennent les études moléculaires, la recherche axée sur les résultats et les essais cliniques dans le domaine des cancers gastro-intestinaux.

*Affiliation de l'autrice : B.C. Cancer Agency, Vancouver, C.-B.*



### **Thiago Miranda do Amaral, M.D.**

Le Dr Thiago Miranda a effectué sa résidence en oncologie médicale à l'École supérieure des sciences de la santé de Brasília et est titulaire d'une maîtrise de l'*Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa*. Il est actuellement en stage postdoctoral de recherche clinique en oncologie gastro-intestinale au *BC Cancer*, à Vancouver.

*Affiliation de l'auteur : B.C. Cancer Agency, Vancouver, C.-B.*

# Traitement du cancer colorectal métastatique associé à une dSRM en 2025

**Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D**  
**Thiago Miranda do Amaral, M.D.**

## Introduction

Le cancer colorectal métastatique (CCRm) associé à une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) ou à une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E), qui représente environ 4 à 5 % des cas de CCRm, constitue un sous-groupe moléculaire distinct ayant des implications thérapeutiques uniques<sup>1</sup>. Ces tumeurs malignes se caractérisent par une charge mutationnelle élevée et une infiltration accrue des cellules immunitaires, ce qui les rend particulièrement sensibles aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (IPCI)<sup>2</sup>. À l'inverse, ce sous-groupe a tendance à être moins sensible à la chimiothérapie traditionnelle<sup>3</sup>.

## Les IPCI dans le CCRm

L'inhibition de la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) a initialement démontré son efficacité dans de nombreux cas de tumeurs malignes réfractaires. Dans l'une des premières études, un seul patient sur 33 atteints d'un CCRm avait cependant répondu au traitement<sup>4</sup>. Il est à noter que ce patient présentait une tumeur dotée d'une dSRM. Cette importante observation a conduit à la réalisation d'essais cliniques approfondis évaluant les inhibiteurs de PD-1, seuls ou en association avec un inhibiteur de la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) (ipilimumab), dans le CCRm associé à une dSRM<sup>5-9</sup>. Ces études ont finalement établi l'immunothérapie comme la pierre angulaire du traitement de ce sous-type moléculaire.

Les IPCI ont d'abord été étudiés dans le traitement du CCRm réfractaire avec une dSRM, comme la plupart des médicaments en oncologie. Leur efficacité a ensuite été évaluée en première intention, suite à des réponses remarquables et à l'émergence de survivants à long terme dans

le contexte réfractaire, ce qui a entraîné un changement de paradigme dans la prise en charge du CCRm associé à une dSRM. Le premier essai clinique majeur à avoir attiré l'attention mondiale sur l'immunothérapie dans le CCRm a été l'étude non randomisée de phase II KEYNOTE-016<sup>5</sup>. Cet essai a évalué l'efficacité du pembrolizumab (inhibiteur de PD-1; à la dose de 10 mg/kg tous les 14 jours) dans trois petites cohortes de patients : 10 patients atteints d'un CCRm avec dSRM, 18 atteints d'un CCRm avec un système de réparation des mésappariements efficace (SRMe) et 7 atteints de tumeurs malignes non colorectales mais avec dSRM. Parmi les patients atteints d'un CCRm avec dSRM, le taux de réponse objective (TRO) était de 40 % et le taux de survie sans progression (SSP) lié à l'immunité à 20 semaines était de 78 %. En revanche, aucune réponse n'a été observée chez les patients atteints d'un CCRm avec un SRMe, et seuls 11 % des patients sont restés sans progression à 20 semaines.

Le nivolumab, un autre inhibiteur de PD-1, a démontré une activité significative en monothérapie dans l'une des cohortes de l'essai de phase II CheckMate-142. Dans cette cohorte, 74 patients atteints d'un CCRm avec dSRM, dont 53 ayant déjà reçu au moins un traitement systémique, ont été traités par nivolumab (à la dose de 3 mg/kg toutes les deux semaines). L'étude a rapporté un TRO de 31,1 % et un taux de contrôle de la maladie (TCM) de 69 %, huit patients ayant présenté une réponse durable pendant plus d'un an<sup>10</sup>.

Une autre cohorte de l'essai CheckMate-142 a exploré l'association du nivolumab (3 mg/kg) et de l'ipilimumab (1 mg/kg) administrés toutes les 3 semaines pendant quatre doses, suivie d'un traitement par nivolumab en monothérapie toutes les 2 semaines chez 119 patients atteints d'un CCRm réfractaire avec dSRM. Cette association a permis d'obtenir un TRO de 55 %<sup>11</sup>. L'étude a

ensuite été élargie à une cohorte de 45 patients afin d'évaluer un traitement par doublet d'IPCI, à base de nivolumab et d'ipilimumab, en tant que traitement de première intention dans le CCRm avec dSRM. L'ipilimumab a été administré à raison de 1 mg/kg toutes les 6 semaines, contrairement au contexte réfractaire, ce qui a permis d'obtenir un TRO de 69 % et un TCM de 84 %<sup>7</sup>. Bien qu'il soit difficile de comparer directement ces cohortes, deux observations notables ressortent. D'abord, l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab semble avoir amélioré le TRO, ce qui suggère un effet synergique dans le CCRm avec dSRM. Deuxièmement, le schéma posologique modifié de l'ipilimumab (1 mg/kg toutes les 6 semaines) en première intention a été associé à moins d'effets indésirables graves, ce qui indique un profil d'innocuité plus tolérable.

L'essai multicentrique KEYNOTE-177 a été la première étude de phase III, portant sur 307 participants à démontrer une amélioration statistiquement et cliniquement significatives de la SSP avec le pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie choisie par l'investigateur dans le traitement de 1<sup>re</sup> intention du CCRm associé à une IMS-E ou une dSRM. Lors de l'analyse finale, la SSP médiane était de 16,5 mois avec le pembrolizumab contre 8,2 mois avec la chimiothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,59). Le TRO était également plus élevé dans le groupe pembrolizumab (45,1 % contre 33,1 %), les réponses étaient plus durables et le traitement était associé à un profil de toxicité plus favorable. Bien que la survie globale (SG) médiane ait été numériquement plus longue avec le pembrolizumab (non atteinte contre 36,7 mois avec la chimiothérapie), elle n'a pas atteint la signification statistique. Cela pourrait s'expliquer par un taux élevé de passage (*crossover*) de 60 % de la chimiothérapie vers l'immunothérapie<sup>12</sup>.

## Résistance au traitement

Une constatation importante de l'essai KEYNOTE-177 est qu'environ un tiers des patients du groupe pembrolizumab ont présenté une progression de la maladie au cours des trois premiers mois de traitement. Les courbes de survie ont montré un croisement précoce, suggérant qu'un sous-groupe de patients a initialement mieux répondu à la chimiothérapie qu'au pembrolizumab en monothérapie. Ceci soulève la question de savoir si l'association de la chimiothérapie et des IPCI pourrait aider

à surmonter cette résistance précoce. Cette hypothèse est actuellement examinée dans le cadre d'essais cliniques de phase III, tels que l'étude COMMIT<sup>13</sup>, qui évalue l'atézolizumab (un anticorps monoclonal anti-ligand du récepteur de mort cellulaire programmé 1 [PD-L1]) en monothérapie par rapport à une association de FOLFOX (acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine), de bevacizumab et d'atézolizumab en tant que traitement de première intention pour le CCRm avec dSRM.

Jusqu'à récemment, la seule preuve suggérant que l'ajout de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) à un agent anti-PD-1 pouvait atténuer partiellement la résistance primaire à un anti-PD-1 en monothérapie provenait de la cohorte de première ligne de l'essai de phase II CheckMate-142<sup>10</sup>. Étant donné la nature non randomisée de cet essai, il n'était cependant pas possible de conclure de manière définitive que le traitement par un doublet d'IPCI était supérieur à un anti-PD-1 seul.

Ce paradigme a désormais changé avec la publication récente des données de l'essai de phase III CheckMate 8 HW, qui marque une étape importante dans l'évolution des stratégies thérapeutiques pour le CCRm associé à une dSRM<sup>14,15</sup>. Dans cette étude, les patients atteints d'un CCRm avec dSRM, quel que soit le nombre de lignes de traitement antérieures, ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 2:2:1 dans l'un des groupes de traitement suivants : **1)** nivolumab à 240 mg plus ipilimumab à 1 mg/kg toutes les trois semaines pendant quatre doses, suivis de nivolumab à 480 mg toutes les quatre semaines (n = 353); **2)** 240 mg de nivolumab toutes les deux semaines pendant six doses, suivis de 480 mg de nivolumab toutes les quatre semaines (n = 354); ou **3)** un doublet de chimiothérapies choisi par l'investigateur (FOLFOX ou FOLFIRI [acide folinique, fluorouracile et irinotécan]), avec ou sans bevacizumab ou cétuximab (n = 132). Les deux critères d'évaluation principaux indépendants étaient la SSP pour le nivolumab associé à l'ipilimumab par rapport à la chimiothérapie (en première intention) et la SSP pour le nivolumab associé à l'ipilimumab par rapport au nivolumab en monothérapie (toutes lignes de traitement confondues) chez les patients atteints d'un CCRm avec dSRM.

Au total, 303 patients n'ayant jamais reçu de traitement systémique pour leur maladie métastatique ont été inclus dans la première phase de l'analyse. La SSP médiane n'a pas été

atteinte dans le groupe IPCI, contre 5,8 mois dans le groupe chimiothérapie (RRI : 0,21;  $p < 0,0001$ ). De plus, l'incidence des événements indésirables liés au traitement (EILT) de grade 3 ou 4 était plus faible dans le groupe IPCI que dans le groupe chimiothérapie.

Au cours de la deuxième phase de l'analyse, 707 patients ont été randomisés pour recevoir soit le nivolumab plus l'ipilimumab, soit le nivolumab en monothérapie, indépendamment des traitements antérieurs. L'association des deux IPCI a entraîné une amélioration significative de la SSP médiane, qui n'a pas été atteinte dans le groupe recevant l'association, contre 39,3 mois dans le groupe recevant le nivolumab en monothérapie (RRI : 0,62;  $p = 0,0003$ ). Le TRO était de 71 % dans le groupe traité par le doublet d'IPCI, contre 58 % dans le groupe traité par nivolumab seul, avec respectivement 30 % et 28 % de réponses complètes. Ces bénéfices s'accompagnaient toutefois d'une incidence légèrement plus élevée d'EILT de grade 3 ou 4 (22 % contre 14 %). On attend avec impatience la mise à jour des résultats de l'essai CheckMate 8 HW, en particulier en ce qui concerne la survie globale. Le **tableau 1** présente un résumé de ces résultats et les principaux résultats d'autres essais pivots sur le CCRm associé à une IMS-E ou une dSRM.

Dans presque tous les essais cliniques évaluant les IPCI, le bénéfice thérapeutique de l'immunothérapie est resté constant dans divers sous-groupes, indépendamment du statut mutationnel *BRAF* ou *RAS*, de la présence du syndrome de Lynch ou des sites de métastases. Cette constance souligne la large applicabilité des IPCI dans le traitement du CCRm avec dSRM, indépendamment des caractéristiques moléculaires ou cliniques sous-jacentes.

### Questions en suspens concernant l'utilisation de l'immunothérapie dans le CCRm associé à une dSRM

Plusieurs questions restent sans réponse concernant l'utilisation optimale des IPCI dans le CCRm avec dSRM, notamment la durée idéale du traitement. Dans les essais cliniques pivots, les patients atteints de CCRm qui ne présentent pas de progression de la maladie ou de toxicités inacceptables reçoivent généralement des IPCI pendant une durée maximale de deux ans, après quoi le traitement est interrompu. Une étude de cohorte observationnelle portant sur 757 patients atteints d'un CCRm dSRM traité

par immunothérapie a révélé que la poursuite du traitement au-delà de deux ans n'améliorait pas la SG. De plus, chez les patients ayant obtenu une réponse complète, l'arrêt du traitement après un an n'a eu aucun effet néfaste sur la SG<sup>16</sup>.

Une autre préoccupation importante concerne la séquence optimale du traitement chez les patients présentant à la fois des tumeurs avec dSRM et porteuses de mutation *BRAF*. Environ un tiers des cas de CCRm avec dSRM présentent la mutation *BRAF* V600E, souvent due à une hyperméthylation du promoteur *MLH1*. Malgré les résultats positifs récents de l'essai de phase III BREAKWATER, qui a démontré que l'ajout d'encorafenib et de cétuximab au FOLFOX en première intention améliorait le TRO et la SG par rapport à la chimiothérapie standard chez les patients atteints d'un CCRm avec un SRMe et mutation *BRAF* V600E. La plupart des oncologues privilégieraient les IPCI pour les patients qui ont également une dSRM<sup>17</sup>. Cette préférence s'explique par l'efficacité de l'ipilimumab associé au nivolumab, qui ont induit des réponses complètes chez 30 % des patients et fournit des réponses durables. Dans de tels cas, l'association FOLFOX + cétuximab + encorafenib, telle qu'étudiée dans l'essai BREAKWATER, pourrait être envisagée en deuxième intention. L'association encorafenib + cétuximab, conformément aux résultats de l'essai BEACON, pourrait par ailleurs aussi constituer une option thérapeutique raisonnable<sup>18</sup>. De futurs essais cliniques évaluant le rôle de l'association d'inhibiteurs de *BRAF* avec le cétuximab ou le panitumumab et les IPCI seraient également très instructifs.

Une autre question non résolue concerne le bénéfice potentiel de l'ajout d'un agent anti-CTLA-4 chez les patients qui ont progressé sous traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie. Cette approche repose sur une solide justification biologique. Le CTLA-4 régule principalement l'activation des lymphocytes T lors de la réponse immunitaire initiale, tandis que la signalisation PD-1/PD-L1 supprime principalement l'activité des lymphocytes T dans le microenvironnement tumoral. L'association d'un anti-CTLA-4 et d'un IPCI anti-PD-1 pourrait aider à surmonter les mécanismes de résistance adaptative qui apparaissent avec la monothérapie anti-PD-1, rétablissant ainsi l'activité immunitaire contre les cellules tumorales. Certaines études de cas ont documenté des exemples dans lesquels le traitement anti-PD-1 avait précédemment échoué, mais où une réponse au traitement a

| Étude (année)                                                      | Phase | N   | Population                                      | Groupes                                                                                                                                                                                | SG médiane                                                      | SSP médiane                                                      | TRO          | ELT de grade 3 ou 4 |
|--------------------------------------------------------------------|-------|-----|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------|
| KEYNOTE-016 Cohort A (CCR) (2015) <sup>5,22</sup>                  | II    | 41  | CCR réfractaire avec IMS-E/dSRM                 | PEMBRO 10 mg/kg tous les 14 jours                                                                                                                                                      | 80,8 (IC à 95 % : 33,2 à NÉ)                                    | 38,8 (IC à 95 % : 8,1 à NÉ)                                      | 56,1 %       | 41 %                |
| CheckMate-142 Cohorte de 1 <sup>re</sup> ligne (2021) <sup>7</sup> | II    | 45  | CCRm non traité auparavant et avec IMS-E/dSRM   | IPI 1 mg/kg toutes les 6 sem. + NIVO 3 mg/kg toutes les 2 sem.                                                                                                                         | Non atteinte                                                    | Non atteinte                                                     | 69 %         | 22 %                |
| CheckMate-142 Cohorte réfractaire (2017) <sup>10</sup>             | II    | 74  | CCRm avec ≥ 1 ligne de traitement et dSRM/IMS-E | NIVO 3 mg/kg toutes les 2 sem.                                                                                                                                                         | Non atteinte                                                    | 14,3 mois; IC à 95 % : 4,3 à NÉ                                  | 31,1 %       | 21 %                |
| KEYNOTE-177(2022) <sup>12</sup>                                    | III   | 307 | CCRm non traité auparavant et avec IMS-E/dSRM   | PEMBRO 200 mg toutes les 3 sem. vs CT                                                                                                                                                  | NA vs 36,7 mois; RRI : 0,74; IC à 95 % : 0,53 à 1,03; p = 0,036 | 16,5 mois vs 8,2; RRI : 0,59; IC à 95 % : 0,45 à 0,79            | 45 % vs 33 % | 21,6 % vs 67,1 %    |
| CheckMate 8 HW NIVO + IPI vs CT (2024) <sup>14</sup>               | III   | 303 | CCRm avec IMS-E/dSRM                            | IPI 1 mg/kg + NIVO 240 mg toutes les 3 sem. pour 12 sem. suivis de NIVO 480 mg toutes les 4 sem. vs CT                                                                                 | Non rapporté                                                    | NA (IC à 95 % : 34,3 à NÉ) vs 6,2 mois (IC à 95 % : 4,7 à 9,0)   | Non rapporté | 23 % vs 48 %        |
| CheckMate 8 HW NIVO + IPI vs NIVO (2025) <sup>15</sup>             | III   | 707 | CCRm avec IMS-E/dSRM                            | IPI 1 mg/kg + NIVO 240 mg toutes les 3 sem. pour 12 sem. suivis de NIVO 480 mg toutes les 4 sem. vs NIVO 240 mg toutes les 2 sem. pour 12 sem. suivis de NIVO 480 mg toutes les 4 sem. | Non rapporté                                                    | NA vs 39,3 mois; RRI : 0,62; IC à 95 % : 0,48 à 0,81; p = 0,0003 | 71 % vs 58 % | 22 % vs 14 %        |

**Tableau 1.** Principaux résultats des essais pivots sur les IPCI dans le CCRm associé à une IMS-E ou une dSRM; avec l'aimable autorisation de Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D., et Thiago Miranda do Amaral, M.D.

**Abréviations :** CCRm : cancer colorectal métastatique; CT : chimiothérapie au choix du chercheur; dSRM : déficience du système de réparation des mésappariements; ELT : effets indésirables liés au traitement; IC : intervalle de confiance; IMS-E : instabilité microsatellitaire élevée; IPCI : inhibiteur de point de contrôle immunitaire; IPI : ipilimumab; NA : non atteint; NÉ : non évaluable; NIVO : nivolumab; PD-1 : programmed cell death protein 1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée); PEMBRO : pembrolizumab; RRI : rapport des risques instantanés; sem. : semaine; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

été enregistrée lorsque l'ipilimumab a été ajouté au protocole<sup>19,20</sup>.

Un autre problème important est le risque de résultats faussement positifs d'une dSRM dans les analyses effectuées par les laboratoires locaux. Des études ont montré que jusqu'à 60 % des patients présentant une progression de la maladie lors de leur première évaluation par imagerie pendant l'immunothérapie se sont ensuite révélés faussement positifs pour une dSRM selon les évaluations des laboratoires locaux. Cela souligne la nécessité d'une confirmation centralisée du statut du SRM afin de garantir une sélection précise des patients pour l'immunothérapie<sup>21</sup>.

## Orientations futures

Plusieurs stratégies novatrices sont actuellement à l'étude afin d'améliorer l'efficacité des IPCI dans le traitement du CCRm associé à une dSRM. Il s'agit notamment de combinaisons d'IPCI avec d'autres IPCI, une chimiothérapie cytotoxique, des anticorps monoclonaux, des thérapies ciblées ou de nouveaux agents. Les IPCI sont également intégrés à des stades plus précoces du traitement du cancer colorectal et font actuellement l'objet d'une évaluation dans des contextes néoadjuvants et adjuvants.

À l'heure actuelle, le pembrolizumab est approuvé partout au Canada pour le traitement de première intention du CCRm avec dSRM. Bien que l'approbation de l'ipilimumab et du nivolumab dans ce contexte semble probable, elle reste incertaine. Les avantages cliniques évidents associés à l'ajout de l'ipilimumab au nivolumab doivent être soigneusement soupesés par rapport à l'augmentation de la toxicité et des coûts.

## Autrice correspondante

**Renata D'Alpino Peixoto, M.D., Ph.D**

**Courriel :** renata.peixoto@bccancer.bc.ca

## Divulgations des liens financiers

**R. P. :** Aucune déclarée.

**T. A. :** Aucune déclarée.

## Références

1. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322–30.
2. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43–51.
3. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):247–57.
4. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–75.
5. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20.
6. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–18.
7. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlitz A, Aglietta M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the Phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):161–70.
8. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):11–9.

9. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10476):383–95.
10. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182–91.
11. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773–9.
12. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):659–70.
13. Overman MJ, Yothers G, Jacobs SA, Sanoff HK, Cohen DJ, Guthrie KA, et al. Colorectal cancer metastatic dMMR immuno-therapy (COMMIT) study: A randomized phase III study of atezolizumab (atezo) monotherapy versus mFOLFOX6/bevacizumab/atezo in the first-line treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR) or . *J Clin Oncol*. 2024;42(3\_suppl):TPS231–TPS231.
14. André T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):2014–26.
15. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Toucheffeu Y, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;405(10476):383–95.
16. Margalit O, Stemmer A, Chapin WJ, Shacham-Shmueli E, Kopetz S, Andre T, et al. Duration of immunotherapy in dMMR/MSI-H metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2024;212:114336.
17. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025;31(3):901–8.
18. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):273–84.
19. Hamre TR, Stougaard JK, Havelund BM, Jensen LH, Hansen TF. Re-exposure to immunotherapy in metastatic colon cancer: A case report. *Clin Case Reports*. 2021;9(6):e04349.
20. Das S, Allen A, Berlin J. Immunotherapy after immunotherapy: response rescue in a patient with microsatellite instability-high colorectal cancer post-pembrolizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(2):137–40.
21. Cohen R, Hain E, Buhard O, Guilloux A, Bardier A, Kaci R, et al. Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):551.
22. Bever KM, Durham JN, Qi H, Azad NS, Laheru D, Fisher GA, et al. 10-year follow up of a phase 2 clinical trial of pembrolizumab (pembro) in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2025;43(16\_suppl):4019–4019.

## À propos des autrices



### **Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D.**

La D<sup>re</sup> Arwa Ahmed Abdelrahim est présentement chercheuse postdoctorale en oncologie médicale spécialisée en oncologie gastro-intestinale au Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa. Elle a obtenu son baccalauréat de médecine et de chirurgie ainsi que son doctorat en médecine à l'Université de Bahri au Soudan, puis s'est spécialisée en médecine interne et en oncologie médicale à la *Hamad Medical Corporation* au Qatar. Au cours de son stage en oncologie médicale au Qatar, elle a contribué à la réorganisation du comité des tumeurs hépatiques-pancréatiques-voies biliaires. Les intérêts de la D<sup>re</sup> Ahmed portent sur la recherche clinique en oncologie gastro-intestinale et la recherche translationnelle.

**Affiliations de l'autrice :** Division de l'oncologie médicale, Département de médecine, L'Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario).



### **Rachel Goodwin, M.D.**

La D<sup>re</sup> Goodwin est professeure agrégée à l'Université d'Ottawa et pratique au Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa. La D<sup>re</sup> Goodwin a terminé ses études de médecine et sa formation en oncologie médicale à l'Université d'Ottawa et à L'Hôpital d'Ottawa. Elle a ensuite suivi une formation postdoctorale de deux ans en développement de médicaments au CCTG (Groupe canadien d'essais sur le cancer), à l'Université Queen's de Kingston. Elle travaille maintenant à Ottawa depuis près de quinze ans dans le domaine des tumeurs malignes gastro-intestinales. Elle participe activement à des essais cliniques en tant que coprésidente du site des maladies du côlon dans le groupe du CCTG et est présidente des essais cliniques gastro-intestinaux au Centre de cancérologie de L'Hôpital d'Ottawa. Elle s'intéresse particulièrement à la transition vers la pratique clinique des thérapies systémiques basées sur les biomarqueurs. La D<sup>re</sup> Goodwin est coprésidente à titre d'oncologue médicale au sein de groupe des maladies gastro-intestinales du Programme de soins fondés sur les données probantes pour l'Ontario.

**Affiliations de l'autrice :** Division de l'oncologie médicale, Département de médecine, L'Hôpital d'Ottawa, Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa (Ontario).

# Choix du traitement de première intention pour le cancer des voies biliaires avancé non résécable

Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D.  
Rachel Goodwin, M.D.

## Introduction

Les cancers des voies biliaires (CVB) constituent un ensemble de tumeurs malignes hétérogènes qui se développent à partir des voies biliaires (cholangiocarcinome intrahépatique [iCCA], cholangiocarcinome extrahépatique [eCCA] et cancer de la vésicule biliaire). Collectivement, ces néoplasies ont un pronostic sombre, attribué au stade avancé auquel elles sont diagnostiquées. Le CVB de stade avancé avait auparavant la réputation d'être moins sensible à la chimiothérapie. Cette théorie qui a été remise en cause au cours de la dernière décennie, probablement grâce à l'amélioration des techniques de drainage biliaire qui ont permis d'améliorer la fonction hépatique. Peu de progrès ont été réalisés dans le traitement des CVB avancés et non résécables au cours des quelques dernières années.

## Aperçu du traitement de 1<sup>re</sup> intention

### Chimiothérapie

Avant 2010, il n'existait aucun protocole de chimiothérapie standard pour traiter le CVB avancé. Les patients étaient généralement traités par les chimiothérapies utilisées dans l'adénocarcinome pancréatique, telles que la gemcitabine ou la fluoropyrimidine, en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments. Différents protocoles de chimiothérapies d'association ont été étudiés, dans le cadre d'essais de phase II principalement.

L'essai randomisé de phase III *Advanced Biliary Cancer* (ABC-02) a démontré la supériorité de l'association gemcitabine et cisplatine par rapport à la gemcitabine seule, avec une survie globale médiane (SGm) de 11,7 mois (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 9,5 à 14,3) par rapport

à 8,1 mois (IC à 95 % : 7,1 à 8,7) et une survie sans progression médiane (SSPm) de 8 mois (IC à 95 % : 6,6 à 8,6) par rapport à 5 mois (IC à 95 % : 6,6 à 8,6), en faveur de l'association<sup>1</sup>. L'essai ABC-02 était une extension de l'essai précédent ABC-01 qui a également montré une amélioration du taux de contrôle tumoral avec le même schéma thérapeutique combiné par rapport à la gemcitabine seule<sup>2</sup>.

Les effets indésirables rapportés dans l'essai ABC-02 étaient comparables entre les deux groupes de traitement, à l'exception de la fonction hépatique, qui était plus mauvaise dans le groupe gemcitabine seule (27,1 %) que dans le groupe de l'association (16,7 %). Cela pourrait s'expliquer par une meilleure maîtrise de la maladie dans le groupe sous traitement d'association, permettant un meilleur drainage biliaire. Dans la pratique clinique réelle, le traitement combiné semble généralement bien toléré par les patients.

D'autres doublets de chimiothérapies (p. ex. : capécitabine + cisplatine, gemcitabine + oxaliplatine) n'ont pas permis d'améliorer les résultats par rapport à la gemcitabine associée au cisplatine<sup>3,4</sup>. Alors que les schémas thérapeutiques à trois agents (p. ex. : mFOLFIRINOX [oxaliplatine + leucovorine + irinotécan + fluorouracile], gemcitabine + paclitaxel lié à l'albumine + gemcitabine, GEMOX [gemcitabine + oxaliplatine] + capécitabine) ont montré de meilleurs taux de réponse par rapport à la gemcitabine et le cisplatine, cela ne s'est pas traduit par une amélioration statistiquement significative de la SG<sup>5-7</sup>. La gemcitabine et le cisplatine sont restés le traitement standard pendant plus d'une décennie, jusqu'à l'essai TOPAZ-, qui a changé la pratique.

## Doublet de chimiothérapies associé à un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)

TOPAZ-1 était un essai de phase III à répartition aléatoire et à double insu, contrôlé par placebo, évaluant l'ajout du durvalumab ou du placebo à l'association gemcitabine et cisplatine<sup>8</sup>. Au total, 685 patients atteints d'un CVB avancé non résécable ou métastatique, non traité auparavant ou récidivant, ont été randomisés pour recevoir soit du durvalumab, soit un placebo, en association avec la gemcitabine et le cisplatine pendant huit cycles, suivis d'un traitement d'entretien par durvalumab ou placebo. L'essai a montré une amélioration de la SG médiane avec l'association chimiothérapie + durvalumab, qui a atteint 12,8 mois (IC à 95 % : 11,1 à 14,0) par rapport à 11,5 mois (IC à 95 % : 10,1 à 12,5) pour le groupe chimiothérapie + placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,80; IC à 95 % : 0,66 à 0,97;  $p = 0,021$ ). La SSP a également été améliorée avec une SSPm de 7,2 mois (IC à 95 % : 6,7 à 7,4) pour le groupe chimiothérapie-durvalumab par rapport à 5,7 mois (IC à 95 % : 5,6 à 6,7) pour le groupe placebo.

Les résultats de cette étude se sont avérés meilleurs et plus prononcés avec un traitement de plus de six mois. Le taux de SG estimé à 24 mois était de 24,9 % (IC à 95 % : 17,9 à 32,5) pour le groupe chimiothérapie-durvalumab par rapport à 10,7 % (IC à 95 % : 4,7 à 18,8) pour le groupe placebo. L'association chimiothérapie + durvalumab n'a pas entraîné d'augmentation de la toxicité, les taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 étant comparables dans les deux groupes (75,7 % pour le groupe avec durvalumab et 77,8 % pour le groupe placebo). Le recours à l'immunothérapie a été bien tolérée, avec des effets indésirables de grades 3/4 liés à l'immunité rapportés chez 2,4 % des patients dans le groupe ayant reçu la chimiothérapie associée au durvalumab.

L'essai de phase III KEYNOTE-966 avait une conception similaire, mais a recruté davantage de patients ( $N = 1\,069$ )<sup>9</sup>. Les patients atteints d'un CVB localement avancé non résécable ou métastatique ont été randomisés pour recevoir le pembrolizumab ou un placebo en association avec la gemcitabine et le cisplatine (Gem-Cis) pendant 8 cycles, suivis d'un traitement d'entretien par la gemcitabine associée au pembrolizumab ou à un placebo. La SGm a été plus longue dans le groupe pembrolizumab, soit de 12,7 mois (IC à 95 % : 11,5 à 13,6) par rapport à 10,9 mois (IC à 95 % :

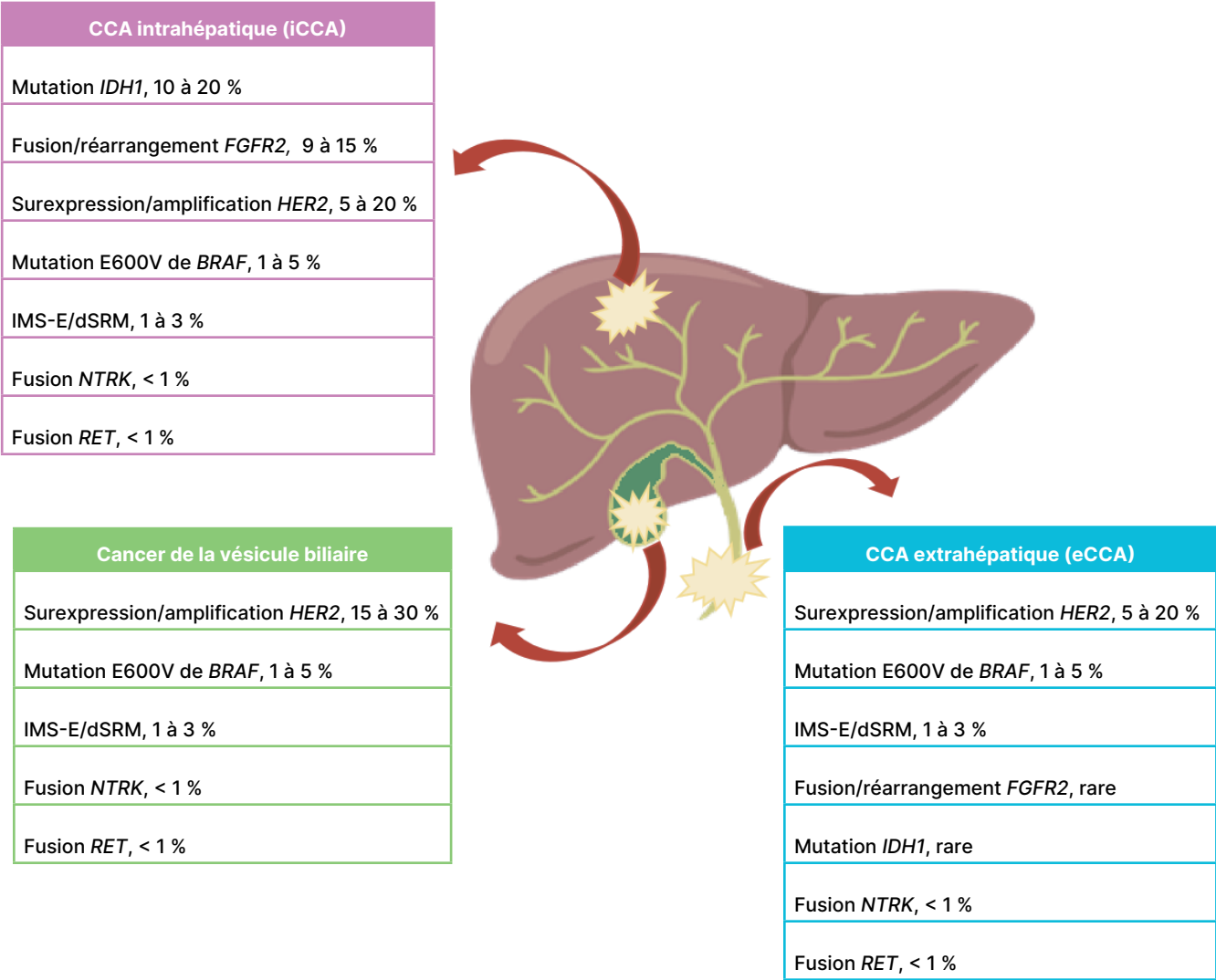
9,9 à 11,6) dans le groupe placebo (RRI : 0,83 [IC à 95 % : 0,72 à 0,95]), avec un taux de SG estimé à 24 mois de 25 % (IC à 95 % : 21 à 29) dans le groupe pembrolizumab et de 18 % (IC à 95 % : 15 à 22) dans le groupe placebo. La SSPm dans le groupe pembrolizumab était de 6,5 mois (IC à 95 % : 5,7 à 6,9) par rapport à 5,6 mois (IC à 95 % : 5,1 à 6,6) dans le groupe placebo.

Les études TOPAZ-1 et KEYNOTE-966 ont par conséquent montré une amélioration des résultats grâce à l'association d'un IPCI et d'une chimiothérapie standard, ce qui en fait le traitement de première intention dans le cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique. Ces schémas thérapeutiques d'association ont présenté des profils d'innocuité acceptables, avec des résultats comparables sur le plan des effets indésirables de grade 3 ou 4 dans les études TOPAZ-1 et KEYNOTE-966 (75,7 % contre 77,8 % pour le groupe placebo) et (79 % contre 75 % pour le groupe placebo), respectivement.

## Thérapies ciblées

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) a amélioré notre compréhension du profil moléculaire des cancers des voies biliaires. Diverses mutations, amplifications et altérations génétiques ont été décrites dans les CVB, avec une incidence variable dans chaque sous-type de néoplasie, reflétant leur étiologie différente (**Figure 1**). Les implications thérapeutiques de certaines de ces altérations ont été établies à l'aide d'une thérapie ciblée dans différentes études menées au cours de la dernière décennie.

L'incidence d'une instabilité microsatellitaire élevée (IMS-E) ou d'une déficience du système de réparation des mésappariements (dSRM) dans les CVB est faible, comprise entre 1 % et 3 %, et peut être héréditaire, comme dans les tumeurs sporadiques ou associées au syndrome de Lynch<sup>10,11</sup>. Le dépistage de l'IMS-E ou d'une dSRM suscite un intérêt croissant pour presque toutes les tumeurs solides, car il constitue un facteur prédictif utile de la réponse aux IPCI<sup>12</sup>. Dans l'essai de phase II KEYNOTE-158, l'utilisation du pembrolizumab chez des patients atteints de tumeurs solides (non colorectales) avec IMS-E/dSRM a permis d'obtenir une SGm cliniquement significative de 20,1 mois (IC à 95 % : 14,1 à 27,1)<sup>13</sup>. Le taux de réponse objective (TRO) était de 30,8 % (IC à 95 % : 25,8 à 36,2 %) avec une durée de réponse (DDR) médiane de 47,5 mois. Cette étude avait recruté 351 patients, dont 22 (6,3 %) atteints d'un CVB.



**Figure 1.** Mutations, amplifications et altérations génétiques dans le cancer des voies biliaires. L'incidence variable selon chaque sous-type de tumeur reflète leur étiologie différente; avec l'aimable autorisation de Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D., et Rachel Goodwin, M.D.

**Abréviations :** **BRAF** : *rapidly accelerated fibrosarcoma B*; **CCA** : cholangiocarcinome; **dSRM** : déficience du système de réparation des mésappariements; **FGFR** : *fibroblast growth factor receptor* (inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes); **HER2** : human epidermal growth factor receptor-2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ); **IDH1** : isocitrate dehydrogenase 1 (enzyme isocitrate déshydrogénase 1); **IMS-E** : instabilité microsatellitaire élevée; **NTRK** : *neurotrophic tyrosine kinase receptor*; **RET** : *rearranged during transfection*.

Le dostarlimab est un autre anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et qui a démontré une activité clinique prouvée dans les tumeurs solides avec IMS-E/dSRM. Dans l'essai multicentrique de phase I GARNET, qui a recruté 327 patients, dont 10 (3,1 %) atteints d'un CVB, le dostarlimab a permis d'obtenir un TRO de 44,0 %

(IC à 95 % : 38,6 à 49,6 %), avec 72,2 % des répondeurs qui ont présenté une réponse durable pendant 12 mois ou plus<sup>14</sup>. Avec l'approbation de la gemcitabine et du cisplatine associés à un IPCI dans le CVB avancé ou non résecable, un IPCI est disponible pour les cas rares de CVB avec IMS-E/dMMR. L'utilisation d'un IPCI est considérée comme la pratique

standard chez ces patients, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication à l'immunothérapie. Aucune étude n'a comparé la chimiothérapie associée à un IPCI à la monothérapie par IPCI chez cette population de patients; mais dans les cas cliniques où la chimiothérapie entraîne une toxicité, nous recommandons d'arrêter la chimiothérapie et de poursuivre l'IPCI seul.

Le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) est une protéine réceptrice tyrosine kinase membranaire connue pour favoriser la croissance et la prolifération cellulaires dans divers types de cancer lorsqu'elle est surexprimée ou amplifiée. Dans le CVB, HER2 est plus fréquent dans le cancer de la vésicule biliaire, avec une incidence rapportée de 15 à 30 %, contre 10 à 20 % dans le eCCA et 3 à 5 % dans le iCCA<sup>15</sup>. Au fil des ans, des preuves cumulées ont montré une activité clinique lorsque HER2 est ciblé dans le CVB avec différents agents, principalement après la progression d'une ou plusieurs lignes de traitement. Le zanidatamab est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui inhibe la protéine HER2 via deux domaines différents et dont l'activité clinique a été prouvée dans le traitement du CVB après progression sous une chimiothérapie à base de gemcitabine<sup>16</sup>. HERIZON BTC-302 est un essai clinique randomisé de phase 3 en cours qui étudie l'ajout du zanidatamab au traitement standard de première intention par Gem-Cis, avec ou sans IPCI, dans le CVB avancé HER2 positif<sup>17</sup>. L'essai évalue l'efficacité et l'innocuité du zanidatamab dans le cadre d'un traitement de première intention, avec comme critère d'évaluation principal la SSP chez les patients dont le statut est HER2-positif IHC 3+. Il s'agit du premier essai clinique de phase III portant sur l'intégration des altérations moléculaires dans le traitement de première intention du CVB, et ses résultats pourraient influencer le traitement de ce sous-groupe de patients.

## Choix du traitement

### Traitement de 1<sup>re</sup> ligne

Le choix du traitement de première intention dans les CVB avancés ou métastatiques avec un statut du SRM efficace ou inconnu dépend de nombreux facteurs, tels que la disponibilité/couverture du médicament, l'état général du patient, les conditions médicales concomitantes (p. ex., contre-indication à

l'immunothérapie) et les antécédents médicaux. Au Canada, le Gem-Cis associé à un IPCI constitue le traitement de première intention standard pour les patients atteints d'un CVB n'ayant pas de contre-indication aux IPCI. Santé Canada a approuvé une indication pour la chimiothérapie associée au durvalumab en 2022, suivie en 2023 d'une indication pour la chimiothérapie associée au pembrolizumab. Les lignes directrices cliniques mentionnent l'utilisation du durvalumab ou du pembrolizumab en association avec la chimiothérapie comme une option acceptable<sup>18</sup>. Les deux médicaments sont administrés avec le même schéma de chimiothérapie de 8 cycles, suivis d'un traitement d'entretien soit seul (durvalumab), soit en association avec la gemcitabine (pembrolizumab). La décision de poursuivre le traitement d'entretien par gemcitabine + IPCI dépend de nombreux facteurs, notamment les effets secondaires de la chimiothérapie chez le patient, tels que la myélosuppression, l'état général et la capacité à tolérer deux médicaments systémiques, ainsi que la volonté de se rendre au centre de cancérologie toutes les 3 semaines plutôt que toutes les 4 semaines pour recevoir des perfusions. Une discussion avec le patient sur les avantages et les inconvénients peut aider à prendre cette décision.

L'association Gem-Cis sans IPCI reste une option de première intention pour le cancer avancé des voies biliaires. En effet, dans le groupe placebo de l'essai TOPAZ-1, 18 % des patients ont rapporté une réponse partielle et 0,6 % ont présenté une réponse complète. La chimiothérapie seule est un choix approprié pour les patients présentant une contre-indication aux IPCI, comme les patients ayant subi une greffe d'organe, les patients atteints d'une maladie autoimmune modérée à sévère ou ayant déjà présenté une toxicité sévère liée aux IPCI. Le carboplatine peut être utilisé comme substitut au cisplatine si la toxicité l'exige. La gemcitabine en monothérapie est recommandée chez les patients qui ne sont pas candidats à un doublet de chimiothérapies en raison d'un mauvais état de santé général.

### Lignes de traitement ultérieures

Après le traitement de première intention, les patients atteints d'un CVB qui progresse, ont un pronostic de survie défavorable, et la possibilité de bénéficier d'un traitement de deuxième intention est limitée aux patients présentant un bon état général. Actuellement, il n'existe pas de traitement de 2<sup>e</sup> intention standard pour les CVB avancés ou

métastatiques. Toutefois, une chimiothérapie à base de 5-fluorouracile est généralement utilisée dans ce contexte, après progression sous un traitement d'association à base de gemcitabine.

La chimiothérapie FOLFOX (acide folinique, 5-fluorouracile, oxaliplatine) est devenue une option thérapeutique largement acceptée après l'essai de phase III ABC-06, qui a montré une amélioration de la SG lorsque l'on ajoutait un traitement de deuxième ligne par FOLFOX au contrôle actif des symptômes, par rapport au contrôle actif des symptômes seul, avec une SG de 6,2 mois contre 5,3 mois, et un taux de SG à 12 mois de 25,9 % contre 11,4 %, respectivement<sup>19</sup>. D'autres schémas thérapeutiques peuvent également être utilisés, notamment le FOLFIRI (acide folinique, 5-fluorouracile, irinotécan) et l'inhibiteur de tyrosine kinase, le régorafénib<sup>20,21</sup>.

La thérapie ciblée peut être plus efficace que la chimiothérapie. De nombreuses études ont démontré une activité antitumorale clinique de médicaments ciblant les altérations moléculaires dans les CVB avancés en deuxième ligne et au-delà. Il est préférable d'effectuer l'analyse du profil moléculaire de la tumeur à l'aide du séquençage génomique ou du SNG dès l'apparition d'une maladie avancée. La disponibilité et le financement des analyses et des médicaments sont les principaux obstacles qui orientent le processus de sélection du traitement vers d'une thérapie spécifique ou pas. Nous avons résumé dans le **tableau 1** les altérations moléculaires dans les CVB pouvant être ciblées et les études pertinentes sur les thérapies ciblées.

## Orientations futures

La principale avancée dans le traitement de première intention du CVB a été l'ajout d'un IPCI au protocole de chimiothérapie standard à base de gemcitabine et de cisplatine. On manque cependant encore de biomarqueurs permettant de prédire quels patients tireront le plus grand bénéfice de l'immunothérapie.

Les CVB sont toujours traités collectivement comme une seule et même maladie, bien que les progrès des études génomiques aient montré qu'ils peuvent non seulement avoir une localisation anatomique différente, mais aussi présenter des altérations génétiques différentes régissant la pathogenèse de chaque sous-type de maladie. Cela souligne l'importance des études axées sur

le passage des thérapies ciblées en traitement de 1<sup>re</sup> intention.

L'évaluation de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) est une technique émergente désormais largement utilisée dans différentes études sur les tumeurs solides et qui pourrait permettre de surmonter l'hétérogénéité tumorale. Dans le CVB, l'ADNtc peut être utilisé pour identifier les facteurs oncogènes responsables de la résistance acquise à la chimiothérapie ou à la thérapie ciblée, ou pour identifier les altérations génétiques afin d'aider à choisir le traitement approprié. Dans une étude exhaustive portant sur l'ADN sans cellule (ADNsc), qui combine l'ADNtc et les cellules tumorales circulantes (CTC), dans des échantillons provenant de 1 671 patients atteints d'un CVB avancé, des altérations génétiques exploitables ont été détectées chez 44 % des patients<sup>33</sup>. Cette analyse a montré que la concordance entre l'ADNsc et les tissus pour la détection des mutations était élevée pour les mutations *IDH1* (87 %) et la mutation V600E du gène *BRAF* (100 %), alors qu'elle était faible pour la détection des fusions de *FGFR2* (18 %). Ces études de corrélation sont essentielles étant donné qu'il est souvent difficile d'obtenir des tissus adéquats chez les patients atteints d'un cancer localement avancé non résecable.

## Conclusion

L'amélioration du traitement du CVB reste un besoin non satisfait dans le contexte des tumeurs solides. Avec l'ajout des IPCI à la chimiothérapie ces dernières années, une amélioration significative a été observée dans le traitement du CVB avancé, plaçant le durvalumab et le pembrolizumab comme des ajouts à la chimiothérapie d'efficacité égale. Les progrès réalisés dans les analyses de profil moléculaire ont non seulement amélioré notre compréhension des différents sous-types de la maladie, mais ont également ouvert la voie à l'exploration de thérapies ciblées, ajoutant ainsi davantage d'options thérapeutiques lors d'une progression après le traitement de 1<sup>re</sup> ligne. Le choix du traitement est plus difficile au-delà du traitement de 1<sup>re</sup> intention et dépend des altérations génomiques exploitables, de l'état général du patient, de ses préférences, de la disponibilité et du coût.

| Biomarqueur                                | Médicament               | Essai                        | Phase | Type de tumeur       | Ligne                            | N   | Paramètre d'évaluation principal |
|--------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|-------|----------------------|----------------------------------|-----|----------------------------------|
| Mutation <i>IDH1</i>                       | Ivosidénib               | ClarIDHy <sup>22,23</sup>    | III   | CCA                  | 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> | 185 | SSPm : 2 à 7 mois                |
| Réarrangement/fusion <i>FGFR2</i>          | Pémigatinib              | FIGHT-202 <sup>24</sup>      | II    | CCA                  | 2 <sup>e</sup> ou plus           | 107 | TRO : 35,5 %                     |
|                                            | Futibatinib              | FOENIX-CCA <sup>25</sup>     | II    | iCCA                 | 2 <sup>e</sup> ou plus           | 103 | TRO : 42 %                       |
| Surexpression/amplification <i>HER2neu</i> | Pertuzumab + trastuzumab | MyPathway <sup>26</sup>      | Ila   | CVB                  | 2 <sup>e</sup> ou plus           | 39  | TRO : 23 %                       |
|                                            | Zanidatamab              | HERIZON-BTC-01 <sup>16</sup> | Ilb   | CVB                  | 2 <sup>e</sup>                   | 80  | TRO : 41,3 %                     |
|                                            | Tucatinib + trastuzumab  | SGNTUC-019 <sup>27</sup>     | II    | Cohorte CVB          | 2 <sup>e</sup> ou plus           | 30  | TRO : 46,7 %                     |
|                                            | Trastuzumab déruxtécán   | HERB <sup>28</sup>           | II    | CVB                  | 2 <sup>e</sup>                   | 22  | TRO : 36,4 %                     |
| Fusion <i>NTRK</i>                         | Entrectinib              | STARTRK-2 <sup>29</sup>      | II    | Étude de type panier | Toute ligne                      | 155 | TRO : 61,3 %                     |
|                                            | Larotrectinib            | NAVIGATE <sup>30</sup>       | I/II  | Étude de type panier | Toute ligne                      | 55  | TRO : 75 %                       |
| Fusion <i>RET</i>                          | Pralsetinib              | ARROW <sup>31</sup>          | I/II  | Étude de type panier | Toute ligne                      | 29  | TRO : 57 %                       |
| V600E <i>BRAF</i>                          | Dabrafénib + tramétinib  | ROAR <sup>32</sup>           | II    | Cohorte CVB          | 2 <sup>e</sup> ou plus           | 43  | TRO : 47 %                       |

**Tableau 1.** Altérations moléculaires dans les cancers des voies biliaires pouvant être ciblées et études pivots; avec l'aimable autorisation de Arwa Ahmed Abdelrahim, M.D., et Rachel Goodwin, M.D.

**Abréviations :** **BRAF** : *rapidly accelerated fibrosarcoma B*; **FGFR** : *fibroblast growth factor receptor* (inhibiteur du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes); **HER2** : *human epidermal growth factor receptor-2* (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain); **IDH1** : *isocitrate dehydrogenase 1* (enzyme isocitrate déshydrogénase 1); **NTRK** : *neurotrophic tyrosine kinase receptor*; **RET** : *rearranged during transfection*; **SSPm** : survie sans progression médiane; **TRO** : taux de réponse objective.

Reconnaissant l'importance des analyses moléculaires, le Collectif canadien pour le cholangiocarcinome C3 (*Canadian Cholangiocarcinoma Collaborative C3*) a soutenu un programme canadien visant à améliorer l'accessibilité des patients à ces tests. Grâce à un panel d'experts, ils garantissent une meilleure sélection des traitements, de meilleurs résultats et un meilleur accès aux essais cliniques.

## Autrice correspondante

**Rachel Goodwin, M.D.**

**Courriel :** rgoodwin@toh.ca

## Divulgations des liens financiers

**A. A. :** Aucune déclarée.

**R. G. : Honoraires de conférencière/comité**

**aviseur :** AAA, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CPD Network. Eisai, Ipsen, Merck, Pfizer; **Subventions indépendantes à des fins éducatives :** Apobiologix, Ipsen, Pfizer; **Soutien pour les déplacements:** Ipsen

## Références

1. Valle J, Wasan H, Palmer DH. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
2. Valle JW, Wasan H, Johnson P. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):621-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605211.
3. Sharma A, Kalyan Mohanti B, Pal Chaudhary S, Sreenivas V, Kumar Sahoo R, Kumar Shukla N, et al. Modified gemcitabine and oxaliplatin or gemcitabine + cisplatin in unresectable gallbladder cancer: Results of a phase III randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2019;123:162-170. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.004.
4. Lee J, Hong TH, Lee IS, You YK, Lee MA. Comparison of the efficacy between gemcitabine-cisplatin and capecitabine-cisplatin combination chemotherapy for advanced biliary tract cancer. *Cancer Res. Treat*. 2014;47:259-265. doi: 10.4143/crt.2013.230.
5. Phelip JM, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terrebbonne E, Michel P, et al. Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2022;40:262-271. doi: 10.1200/JCO.21.00679.
6. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ, Borad MJ, Goff LW, et al. SWOG 1815: A phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol*. 2023;41:LBA490.
7. Markussen A, Jensen LH, Diness LV, Larsen FO. Treatment of patients with advanced biliary tract cancer with either oxaliplatin, gemcitabine, and capecitabine or cisplatin and gemcitabine—A randomized phase II trial. *Cancers*. 2020;12:1975. doi: 10.3390/cancers12071975.
8. Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVIDoA2200015. doi: 10.1056/EVIDoA2200015.
9. Kelley RK, Ueno M, Yoo C. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4.
10. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med*. 2018;7(3):746-756. doi: 10.1002/cam4.1372.
11. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016;22(11):1342-1350. doi: 10.1038/nm.4191.
12. Le DT, Durham JN, Smith KN. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. doi: 10.1126/science.aan6733.
13. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(9):929-938. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.519.
14. André T, Berton D, Curigliano G. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2341165. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41165.
15. Juan W Valle, Angela Lamarca, Lipika Goyal. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017 Sep;7(9):943-962. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245. Epub 2017 Aug 17.
16. Harding JJ, Fan J, Oh DY. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol*. 2023;24:772-782.

17. James J. Harding, Teresa Macarulla, Shubham Pant. HERIZON-BTC-302: A phase 3 study of zanidatamab with standard-of-care (SOC) therapy vs SOC alone for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced/metastatic biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology*. [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.TPS64](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.TPS64)
18. Leigh J, Ahmed A, Aubin F. Eastern Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference 2024. *Curr Oncol*. 2025;32(3):175. doi: 10.3390/curroncol32030175.
19. Angela Lamarca, Daniel H Palmer, Harpreet Singh Wasan. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30.
20. Caparica R, Lengele A, Bekolo W, Hendlisz A. FOLFIRI as second-line treatment of metastatic biliary tract cancer patients. *Autops Case Rep* 2019;9:e2019087.
21. Sun W, Patel A, Normolle D. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma. 2019;125(6):902-909. doi: 10.1002/cnrc.31872.
22. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
23. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The Phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1669-1677. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3836.
24. Ghassan K Abou-Alfa, Vaibhav Sahai, Antoine Hollebecque. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):671-684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1. Change the number according to order
25. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228-239. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
26. Javle M, Borad MJ, Azad NS. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021;22:1290-1300.
27. Nakamura Y, Mizuno N, Sunakawa Y. Tucatinib and trastuzumab for previously treated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic biliary tract cancer (SGNTUC-019): A phase II basket study. *J Clin Oncol* 2023;41:5569-5578.
28. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-expressing biliary tract cancer (HERB; NCCH1805): A multicenter, single-arm, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(27):3207-3217. doi: 10.1200/JCO.23.02010.
29. Krzakowski MJ, Lu S, Cousin S. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumors [ASCO abstract] *J Clin Oncol*. 2022;40(16\_suppl):3099. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.3099.
30. Drilon A, Laetsch TW, Kummer S. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
31. Subbiah V, Cassier PA, Siena S. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* 2022;28:1640-1645.
32. Subbiah V, Lassen U, Élez E. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1234-1243.
33. Berchuck JE, Facchinetti F, DiToro DF. The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2022;33:1269-83.

# Recherche originale : Analyses de biomarqueurs dans un centre canadien pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules : évaluation des risques résiduels

Yunting Liu<sup>1,2</sup>, Steven Shen<sup>3</sup>, Manav Shukla<sup>3</sup>, Janet Malowany<sup>3,4</sup>,  
Shaheed Hakim<sup>3,4</sup>, Zared Aziz<sup>3,4</sup>, David N. Parente<sup>6</sup>, Victoria Cheung<sup>6</sup>,  
Suneil Khanna<sup>5</sup>, Yoo-Joung Ko<sup>5</sup>, Wondwossen Kidanewold<sup>3,4</sup>,  
Michael A. Ko<sup>6</sup>, Kelsie L. Thu<sup>3,7</sup>, and Ju-Yoon Yoon<sup>8,9</sup>

**Affiliations des auteurs :** 1. Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, ON

2. Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Sinai Health System, Toronto, ON

3. Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

4. Department of Laboratory Medicine, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

5. Division of Medical Oncology, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

6. Division of Thoracic Surgery, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

7. Keenan Research Centre for Biomedical Science, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada

8. Département de pathologie, Shared Health Manitoba, Winnipeg, MB

9. Département de pathologie, Université de Manitoba, Winnipeg, MB

Les analyses de biomarqueurs sont essentielles pour orienter les décisions thérapeutiques et la prise en charge clinique des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Bien que l'utilité clinique des analyses complètes des mutations ponctuelles et des réarrangements génétiques soit bien établie, l'accès aux analyses basées sur le séquençage de nouvelle génération (SNG) en Ontario a été limité par le passé en raison des contraintes budgétaires provinciales.

Nous avons mené une étude rétrospective des dossiers médicaux de 215 patients diagnostiqués avec un adénocarcinome pulmonaire sur une période de cinq ans (2016 à 2021) et nous rapportons ici les pratiques observées en matière d'analyses des biomarqueurs. Les tests comprenaient principalement la détection par amplification en chaîne par polymérase (PCR) des mutations courantes du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et l'immunohistochimie (IHC) pour la surexpression de la kinase du lymphome anaplasique (ALK), avec ou sans hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) de confirmation. L'IHC était utilisée pour l'expression du ligand 1 de mort programmée (PD-L1). L'utilisation de l'IHC, permettant de détecter la surexpression de ROS1 en tant que substitut de la fusion ROS1, a débuté au cours du premier trimestre 2020. Les analyses de routine de panels par SNG ont été adoptées au premier trimestre 2021. Pour tenir compte des différences dans l'évaluation de l'EGFR par PCR et par SNG, les risques de « faux négatifs » ont été estimés sur la base d'analyses bayésiennes. Compte tenu de la portée limitée des tests de PCR en termes de variants détectés, le risque résiduel d'un résultat EGFR « faux négatif » après le test a été estimé entre environ 1:90 chez les patients blancs de type caucasien et environ 1:9 chez les patients asiatiques.

*Nous avons observé une mise en œuvre cohérente des tests pour établir le statut de l'EGFR, de ALK et du PD-L1 pendant la période d'étude, ce qui était conforme aux recommandations des lignes directrices 2017 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN). L'adoption tardive des analyses de ROS1 et du profil mutationnel par SNG, y compris les tests pour les altérations de MET et de RET, reflète toutefois les limites plus générales de la politique provinciale de financement et souligne la nécessité d'un accès équitable à des analyses exhaustives des biomarqueurs en Ontario.*

## Introduction

La prise en charge clinique du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) s'appuie de plus en plus sur l'analyse de biomarqueurs, qui sont devenus la pierre angulaire de l'oncologie de précision et font désormais partie intégrante des soins cliniques standards. L'utilisation de panels de séquençage de nouvelle génération (SNG) à large spectre est systématiquement recommandée pour les patients atteints de CPNPC afin d'identifier les facteurs oncogènes, notamment les mutations ponctuelles et les réarrangements génétiques, comme le reflètent les dernières lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>1,2</sup>. Le coût élevé du SNG a cependant été un facteur limitant dans de nombreux endroits, y compris au Canada. En Ontario, l'introduction d'un programme « complet » d'analyses de biomarqueurs du cancer visait à élargir l'accès aux tests moléculaires pour le CPNPC, en intégrant à la fois le SNG et les évaluations par immunohistochimie (IHC) du ligand 1 de mort cellulaire programmée (PD-L1). En 2021, Santé Ontario – Action Cancer Ontario (OH-CCO) a approuvé le SNG comme analyse initiale privilégiée au moment du diagnostic, en remplacement des tests monogéniques. Ce changement de politique fait suite à une période durant laquelle d'autres approches de tests moléculaires étaient plus couramment utilisées à la place du SNG.

La valeur des analyses de biomarqueurs pour établir un pronostic et orienter les thérapies ciblées est bien établie. Le SNG offre l'avantage de détecter simultanément un large éventail d'altérations qui peuvent être ciblées, notamment les mutations par saut de l'exon 14 du gène *MET* et les réarrangements du gène *RET*, fournissant ainsi un profil moléculaire plus complet de la tumeur de chaque patient. Grâce à un financement provincial cohérent, les patients diagnostiqués avec un CPNPC en Ontario sont plus susceptibles de bénéficier d'un accès équitable aux diagnostics moléculaires, ce qui permet aux cliniciens d'intégrer l'oncologie de

précision dans l'élaboration du plan de traitement. Les analyses de biomarqueurs fiables peuvent s'avérer particulièrement importantes dans une région métropolitaine diversifiée comme Toronto, où une grande partie des patients sont des immigrants originaires d'Asie de l'Est ou du Sud, ou des membres des communautés autochtones. Si l'on sait que les mutations de l'*EGFR* sont plus fréquentes dans certaines populations asiatiques<sup>3</sup>, la répartition des facteurs oncogènes pouvant être ciblés dans les cohortes multiethniques nord-américaines reste mal comprise.

Dans cette étude, nous avons examiné les pratiques en matière d'analyses de biomarqueurs chez les patients atteints d'un CPNPC diagnostiqué dans un seul centre universitaire de Toronto entre 2016 et 2021. Nous décrivons la transition de dépistages principalement non basés sur le SNG à la mise en œuvre d'un dépistage à base de panels de SNG et évaluons l'impact clinique potentiel d'une détection limitée des variants, y compris le risque de résultats faussement négatifs chez certains sous-groupes de patients.

## Matériel et méthodologie

### Plan de l'étude et sélection de la cohorte

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique menée au *Unity Health Toronto*, un hôpital universitaire de soins tertiaires situé en Ontario, au Canada. Au total, 265 patients consécutifs diagnostiqués avec un CPNPC entre 2016 et 2021 ont été identifiés à partir des dossiers médicaux électroniques (DME) et inclus dans l'étude à des fins de caractérisation démographique et clinique. Les patients diagnostiqués avec des néoplasies neuroendocriniennes (incluant les tumeurs carcinoïdes typiques, les carcinomes neuroendocriniens pulmonaires à grandes cellules et à petites cellules) ou des carcinomes pléomorphes ont été exclus. Pour analyser les schémas d'analyses de biomarqueurs, nous

nous sommes concentrés sur 215 patients présentant un adénocarcinome ou un carcinome adénoïdeux, confirmé par histologie, car ces sous-types histologiques sont systématiquement pris en compte pour des analyses moléculaires conformément aux lignes directrices cliniques. Les patients atteints d'un carcinome épidermoïde ( $n = 50$ ) ont été exclus de l'analyse des tests de biomarqueurs en raison de la faible prévalence de mutations activatrices exploitables dans ce sous-groupe.

### Méthodologie des analyses de biomarqueurs

Toutes les analyses de biomarqueurs ont été réalisées par des laboratoires de référence externes. Pour les analyses du gène de l'*EGFR*, des analyses par PCR ciblant les mutations sensibilisantes les plus courantes (délétions de l'exon 19 et substitutions p.L 858R de l'exon 21) ont été utilisées. Les réarrangements du gène *ALK* ont été évalués par IHC, généralement à l'aide du clone D5F3, avec une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) réalisée à la discrétion du laboratoire d'analyse. Les analyses de l'expression du PD-L1 ont généralement été réalisées à l'aide du clone SP263 ou 22C3, en fonction du protocole de l'établissement et de la disponibilité. Les analyses du réarrangement de *ROS1* par IHC (clone D4D6) ont été introduites au premier trimestre (T1) 2020.

Le SNG a été mis en œuvre au premier trimestre 2021 à l'aide d'un panel hybride captant les mutations ciblées (« hotspots »), les réarrangements génétiques et les altérations du nombre de copies. Avant 2021, les approches se basaient surtout sur l'analyse d'un seul gène. Les décisions relatives aux analyses de biomarqueurs étaient prises à la discrétion des oncologues ou des pathologistes traitants, généralement sur la base de l'histologie de la tumeur, du stade de la maladie et de la disponibilité des échantillons.

### Classification démographique

La race et l'origine ethnique n'étaient pas indiquées distinctement dans les DME. Afin d'estimer la prévalence des mutations de l'*EGFR* selon la race, les patients ont été classés comme « asiatiques » ou « non asiatiques » à partir de leur nom de famille, complété par leur langue de préférence et leur pays de naissance, lorsque ces informations étaient disponibles. La catégorie « asiatique » comprenait les patients d'Asie de l'Est, du Sud-Est et du Sud;

les patients « non asiatiques » étaient présumés être principalement blancs/caucasiens. Cette classification a été utilisée pour la modélisation par sous-groupes du risque de faux négatifs associé à l'analyse de l'*EGFR* par PCR.

### Analyses statistiques

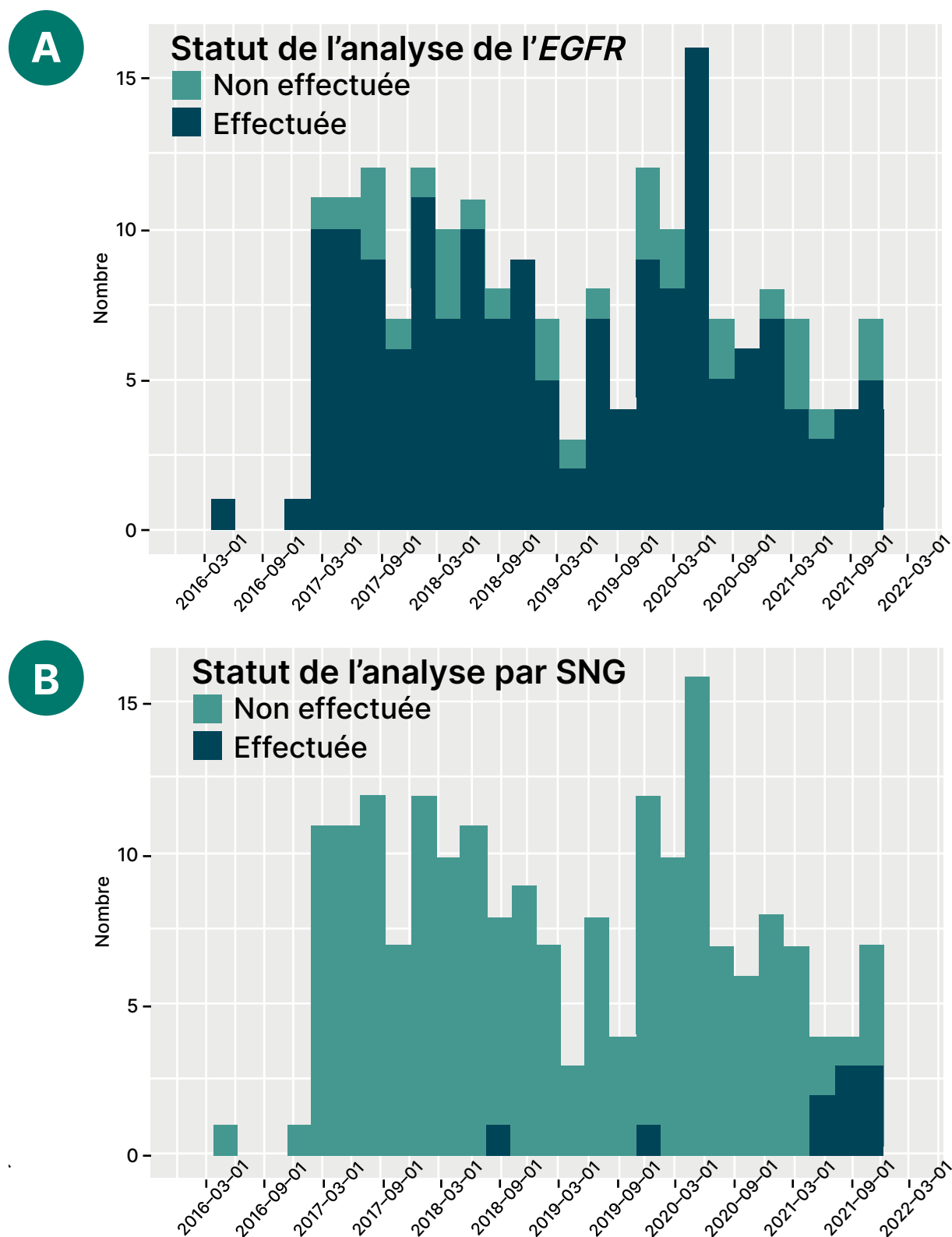
Des statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les caractéristiques de la cohorte et les fréquences des analyses de biomarqueurs. Les différences entre les fréquences de mutation observées et attendues ont été évaluées à l'aide de tests du Chi carré bilatéraux, avec une valeur de  $p < 0,05$  considérée comme statistiquement significative.

Une modélisation bayésienne a été appliquée pour estimer le risque de résultats faussement négatifs associés aux analyses de l'*EGFR* basés sur la PCR. Les estimations publiées sur la prévalence des mutations *EGFR* dans les populations asiatiques et blanches ont été utilisées pour établir les probabilités pré-test. En supposant une sensibilité de 90 % et une spécificité d'environ 100 % pour les tests PCR, les probabilités post-test ont été calculées à l'aide du théorème de Bayes. Ce modèle a permis d'estimer le risque résiduel de mutations *EGFR* non détectées après un résultat PCR négatif, stratifié selon l'origine ethnique. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées dans R (version de base 4.1.1).

### Résultats

#### Les schémas des analyses de biomarqueurs dans la cohorte du CPNPN

L'âge médian au moment du diagnostic était de 68 ans. Les hommes représentaient une légère majorité des patients (137/265, soit 51,7 %). Parmi les patients dont le statut tabagique était connu, 144 sur 203 (70,9 %) ont déclaré avoir déjà consommé du tabac. L'adénocarcinome était le diagnostic histologique le plus fréquent, identifié chez 211 des 265 patients (79,6 %), suivi par 50 patients atteints d'un carcinome épidermoïde et 4 patients atteints d'un carcinome adénoïdeux. La plupart des patients (63,9 %) ont été diagnostiqués au stade I selon la classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (8<sup>e</sup> édition). Un patient a été diagnostiqué au stade 0, 167 au stade I, 31 au stade II, 41 au stade III et 23 au stade IV. Les données relatives au stade de la maladie n'étaient



**Figure 1.** Schémas du statut des analyses de **A**) l'EGFR et de **B**) séquençage de nouvelle génération (SNG) au cours de la période de notre étude; avec l'aimable autorisation de Yunting Liu, Steven Shen, Manav Shukla, Janet Malowany, Shaheed Hakim, Zared Aziz, David N. Parente, Victoria Cheung, Suneil Khanna, Yoo-Joung Ko, Wondwossen Kidanewold, Michael A. Ko, Kelsie L. Thu, et Ju-Yoon Yoon.

pas disponibles pour deux patients. La durée médiane du suivi était de deux ans.

Toutes les analyses de biomarqueurs pendant la période de l'étude ont été réalisées par des laboratoires de référence externes. Pour les patients atteints d'adénocarcinome ou de carcinome adénoquameux ( $n = 215$ ), les analyses de biomarqueurs consistaient principalement en : la détection par PCR des mutations courantes de l'*EGFR*, telles que les délétions de l'exon 19 et l'exon 21 p.L 858R; d'une IHC pour la surexpression de la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*), utilisée comme substitut du réarrangement du gène *ALK* et réalisée avec ou sans FISH; et d'une IHC pour l'expression du PD-L1 (**Figure 1**). Le test d'IHC pour *ROS1*, utilisé comme marqueur de substitution pour le réarrangement du gène *ROS1*, a été mis en place au premier trimestre de 2020. Les analyses de SNG de routine basées sur des panels ont été adoptées au premier trimestre 2021. À titre de comparaison, les lignes directrices 2017 du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) avaient déjà intégré les analyses de *ROS1* dans l'algorithme diagnostique principal et incluaient la possibilité d'effectuer des analyses par PCR ou par SNG pour les mutations de l'*EGFR*<sup>2</sup>.

## Évaluation de l'impact

En génétique constitutionnelle, l'analyse bayésienne a été utilisée pour calculer les probabilités pré- et post-test pour les variants germinaux pathogènes. Par exemple, le risque de fibrose kystique associé aux variants du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) diffère selon les groupes ethniques, certaines mutations étant plus fréquentes dans certaines populations. Par conséquent, la conception du test peut influencer considérablement le risque résiduel après un résultat négatif<sup>4,5</sup>. Bien que ce canevas ne soit pas systématiquement appliqué en génétique du cancer, il peut fournir des informations utiles sur les différences de performance des analyses entre les populations<sup>6</sup>. Dans cette étude, nous avons appliqué l'analyse bayésienne pour estimer l'impact potentiel du recours à des méthodes non basées sur le SNG pour l'analyse des biomarqueurs du CPNPC.

Des mutations de l'*EGFR* ont été rapportées chez environ 10 % des patients blancs/caucasiens atteints de CPNPC, jusqu'à 19 % des patients noirs et jusqu'à 50 % des patients asiatiques<sup>3,7,8</sup>. Les délétions de l'exon 19 et les variants p.L 858R de l'exon 21 représentent environ 85 à 90 %

des altérations de l'*EGFR*<sup>9</sup>. Les plateformes de PCR étant souvent limitées à la détection de ces variants courants, on peut en déduire que 10 à 15 % des mutations *EGFR* auraient été manquées. En supposant une sensibilité de 90 % et une spécificité quasi parfaite pour les tests de PCR pour l'*EGFR*, le risque d'un résultat faussement négatif est estimé à environ ( $\sim$ ) 1:9 pour un patient asiatique et à  $\sim$  1:90 pour un patient blanc/caucasien (**Tableau 1**).

Parmi les 181 patients de notre cohorte dont le statut *EGFR* était connu, des altérations ont été identifiées chez 45 d'entre eux (24,9 %). Sur la base de la composition raciale de notre cohorte, et en supposant que les patients non asiatiques étaient principalement blancs, la prévalence attendue des altérations *EGFR* serait d'environ 14,4 % (26/181). Le SNG a été réalisé chez 20 patients et des altérations *EGFR* ont été détectées chez cinq d'entre eux. Parmi les 161 patients qui n'ont pas subi de SNG, le test PCR a identifié des mutations *EGFR* chez 7 des 21 patients (33,3 %) d'origine asiatique, un taux qui n'est pas statistiquement différent des 50 % attendus (Chi carré bilatéral  $p = 0,1899$ ).

Des réarrangements de *ALK* ont été signalés dans environ 5 % des cas de CPNPC<sup>10</sup>. Dans notre cohorte, des réarrangements du gène *ALK* ont été identifiés chez 3 des 176 patients (1,7 %) ayant subi un test d'IHC pour ce gène, ce qui est nettement inférieur à la fréquence attendue (Chi carré bilatéral  $p = 0,0401$ ). Des études précédentes ont rapporté une sensibilité d'environ 90 % pour la détection des réarrangements *ALK* par IHC<sup>11,12</sup>. Certains réarrangements ont donc pu être manqués en utilisant l'IHC comme unique modalité de dépistage. Un réarrangement du gène *ROS1* a été identifié chez 1 des 42 patients évalués (2,4 %), une fréquence conforme aux estimations publiées de 1 à 2 %<sup>13,14</sup>.

## Discussion

Au cours de notre étude, nous avons observé une mise en œuvre rigoureuse des analyses de l'*EGFR*, de *ALK* et du PD-L1, principalement au moyen de tests de PCR et d'IHC, avec ou sans FISH. Toutefois, les analyses d'IHC pour le gène *ROS1* n'ont été introduites qu'au cours de la seconde moitié de la période étudiée. Le profil mutationnel à grande échelle à l'aide de panels de SNG a été limité à la dernière année de la période étudiée. En 2021, Santé Ontario – *Action Cancer Ontario* (OH-CCO) a élargi les analyses de biomarqueurs au moment du diagnostic pour inclure le SNG comme plateforme de première ligne, remplaçant

| Statut du gène de l' <i>EGFR</i> | Patient asiatique |              | Patient blanc, caucasien |              |
|----------------------------------|-------------------|--------------|--------------------------|--------------|
|                                  | Muté              | Type sauvage | Muté                     | Type sauvage |
| Probabilité pré-test             | 0,5               | 0,5          | 0,1                      | 0,9          |
| PCR négatif                      | 0,1               | ~ 1          | 0,1                      | ~ 1          |
| Probabilité combinée             | 0,05              | ~ 0,5        | 0,01                     | ~ 0,9        |
| Probabilité <i>a posteriori</i>  | ~ 0,09            | ~ 0,91       | ~ 0,01                   | ~ 0,99       |
| Risque (résiduel)                | ~ 1:9             |              | ~ 1:90                   |              |

**Tableau 1.** Risque de résultats du statut de l'*EGFR* faussement négatifs chez un patient atteint d'un CPNPC, en fonction de l'origine ethnique; avec l'aimable autorisation de Yunting Liu, Steven Shen, Manav Shukla, Janet Malowany, Shaheed Hakim, Zared Aziz, David N. Parente, Victoria Cheung, Suneil Khanna, Yoo-Joung Ko, Wondwossen Kidanewold, Michael A. Ko, Kelsie L. Thu, et Ju-Yoon Yoon.

**Abréviations :** CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules; *EGFR* : *epidermal growth factor receptor* (récepteur du facteur de croissance épidermique); PCR : amplification en chaîne par polymérase.

ainsi les tests monogéniques. Le schéma des analyses de biomarqueurs observé dans notre établissement reflète étroitement le modèle de financement provincial de l'Ontario pour le CPNPC. Bien que nos analyses pour l'*EGFR*, l'*ALK* et le PD-L1 soient conformes aux recommandations 2017 du NCCN, ces lignes directrices incluaient également les analyses de *ROS1* et le SNG, soulignant un retard important dans la mise en œuvre de stratégies complètes en matière de biomarqueurs en Ontario par rapport aux centres américains. Sur les 215 patients de notre cohorte atteints d'adénocarcinome/adénosquameux, et selon les prévalences rapportées de *ROS1* (~ 1-2 %) <sup>13,14</sup>, du saut de l'exon 14 de *MET* (~ 3-4 %) <sup>15,16</sup>, des réarrangements de *RET* (~ 1-2 %) <sup>17</sup> et considérant que 195 patients n'ont pas subi de SNG pendant la période d'étude, ces altérations génétiques ciblables ont pu être manquées chez environ 10 à 16 (~ 5-8 %) des patients de la cohorte.

Un facteur important à prendre en compte lors du choix d'une modalité pour analyser les biomarqueurs est la différence de sensibilité analytique. La détection des mutations de l'*EGFR* par PCR est très sensible et peut également être appliquée à des échantillons de biopsie liquide <sup>18,19</sup>. Bien que les différences entre les plateformes de PCR et de SNG aient été bien décrites, nous n'avons pas observé de preuve manifeste d'impact négatif dans notre cohorte limitée. Toutefois, l'absence de signification statistique est probablement attribuable à la taille de l'échantillon.

Le risque potentiel de résultats faussement négatifs demeure, en particulier chez les patients d'origine asiatique, chez lesquels la prévalence des mutations de l'*EGFR* est plus élevée.

Nos conclusions relatives au réarrangement de *ALK* suggèrent un taux de détection inférieur aux prévisions, ce qui soulève la possibilité que la sensibilité du test ait pu jouer un rôle. Bien que la sensibilité rapportée de l'IHC pour *ALK* soit élevée (~ 90 %) <sup>11,12</sup>, l'utilisation de l'IHC seule, par opposition au FISH ou au séquençage de l'ARN dès le départ, ne peut pas expliquer entièrement cette divergence.

Les risques estimés de résultats de l'*EGFR* faussement négatifs présentés dans le **tableau 1** sont basés uniquement sur l'origine ethnique. Ces risques toutefois sont également modulés par d'autres facteurs cliniques, tels que les antécédents tabagiques. De plus, les mutations activatrices dans l'adénocarcinome pulmonaire sont généralement mutuellement exclusives <sup>20</sup>. Par exemple, un patient dont l'analyse de la tumeur par SNG identifie une mutation *KRAS* p.G 12C aurait une probabilité quasi nulle de présenter également une mutation *EGFR*. Le principal avantage du SGN réside dans sa capacité à identifier de manière exhaustive les facteurs oncogènes mutuellement exclusifs, minimisant ainsi le risque de résultats faussement négatifs ou faussement positifs. Ceci souligne également l'importance de refaire des analyses dans les cas où le matériel diagnostique initial est insuffisant pour le SGN.

## Conclusion

En résumé, cette étude rétrospective décrit les tendances réelles en matière des analyses de biomarqueurs pour le CPNPC dans un centre universitaire canadien pendant une période d'évolution de la politique de financement provinciale. Alors que les tests pour l'*EGFR*, l'*ALK* et le PD-L1 étaient bien établis et conformes aux lignes directrices, la mise en œuvre tardive des analyses de *ROS1* et du SNG reflète les obstacles systémiques à un profilage moléculaire complet. Nos conclusions soulignent l'importance d'un accès équitable à des analyses à large panel et mettent en évidence les limites des tests monogéniques, en particulier dans les populations ethniquement diversifiées. La poursuite des efforts visant à normaliser les pratiques dans les analyses des biomarqueurs dans toutes les instances sera essentielle pour optimiser l'oncologie de précision dans le traitement du cancer du poumon.

## Auteur correspondant

Ju-Yoon Yoon, M.D., Ph.D, MS.c, FRCPC  
Courriel : jyoony@sharedhealthmb.ca

## Divulgations des liens financiers

Tous les auteurs : Aucune déclarée.

## Références

- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(4):249-74.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(4):504-35.
- Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. Lancet Oncol. 2009;10(5):432-3.
- Ogino S, Wilson RB. Bayesian analysis and risk assessment in genetic counseling and testing. J Mol Diagn. 2004;6(1):1-9.
- Ogino S, Wilson RB. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). Human Genetics. 2002;111(6):477-500.
- Yoon J-Y, Rosenbaum JN, Vergara N, Cohen RB, Wilson RB. Bayesian approach to interpreting somatic cancer sequencing data: a case in point. Journal of clinical pathology. 2020.
- Reinersman JM, Johnson ML, Riely GJ, Chitale DA, Nicastri AD, Soff GA, et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in lung adenocarcinomas in African Americans. J Thorac Oncol. 2011;6(1):28-31.
- Cote ML, Haddad R, Edwards DJ, Atikukke G, Gadgeel S, Soubani AO, et al. Frequency and type of epidermal growth factor receptor mutations in African Americans with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2011;6(3):627-30.
- Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2006;12(24):7232-41.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363.
- Rosenbaum JN, Bloom R, Forsys JT, Hiken J, Armstrong JR, Branson J, et al. Genomic heterogeneity of ALK fusion breakpoints in non-small-cell lung cancer. Mod Pathol. 2018;31(5):791-808.
- Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, Schuurin E, Tsao MS, Yatabe Y, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. J Thorac Oncol. 2014;9(5):631-8.
- Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. Oncotarget. 2017;8(32):53336-51.
- Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013;24(9):2364-70.
- Champagnac A, Bringuier PP, Barritault M, Isaac S, Watkin E, Forest F, et al. Frequency of MET exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer according to technical approach in routine diagnosis: results from a real-life cohort of 2,369 patients. J Thorac Dis. 2020;12(5):2172-8.
- Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(7):721-30.
- Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET Fusions Define a Unique Molecular and Clinicopathologic Subtype of Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(35):4352-9.
- Asano H, Toyooka S, Tokumo M, Ichimura K, Aoe K, Ito S, et al. Detection of EGFR gene mutation in lung cancer by mutant-enriched polymerase chain reaction assay. Clin Cancer Res. 2006;12(1):43-8.
- Wang X, Gao Y, Wang B, Zhang Z, Liang C, Feng H, et al. Analytic and Clinical Validation of an Ultrasensitive, Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for EGFR Mutation Analysis With Circulating Tumor DNA. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2017;141(7):978-84.
- Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.

## À propos de l'autrice



### **Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D**

La D<sup>re</sup> Mariam Jafri est oncologue médicale et chercheuse principale au Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG). Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur les sarcomes, les cancers génito-urinaires et les cancers chez les adolescents et les jeunes adultes. Outre son diplôme de médecine et sa formation spécialisée en oncologie médicale, elle est titulaire d'un doctorat sur les caractéristiques moléculaires du cancer du rein et les troubles connexes.

*Affiliation de l'autrice* : Professeure adjointe, Département d'oncologie de l'Université Queen's, Kingston (Ontario)

# Problèmes actuels dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal sporadique à cellules non claires

**Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D**

## Introduction

L'adénocarcinome rénal (AR) est le 10<sup>e</sup> type de cancer le plus fréquent au Canada. De nombreux progrès réalisés au cours de la dernière décennie dans la prise en charge de l'AR ont permis d'améliorer les résultats, même si ceux-ci concernent principalement les quelque 80 % de patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires (ARcc). Les 20 % autres cas sont classés dans la catégorie des adénocarcinomes à cellules non claires (ARcnc) et représentent un groupe de maladies biologiquement et cliniquement hétérogènes qui sont des entités rares<sup>1</sup>. Historiquement, le traitement de l'ARcnc était similaire à celui des tumeurs à cellules claires. L'ARcnc localisé offre de meilleurs résultats que celui à cellules claires<sup>2</sup>; mais la survie de l'ARcnc métastatique est inférieure à celle de l'ARcc (la survie globale [SG] médiane de l'ARcnc métastatique est de 39,2 mois, contre 81,1 mois pour l'ARcc)<sup>3</sup>.

Ces données ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique et des patients atteints d'AR pour améliorer davantage les résultats des

patients atteints d'AR à cellules non claires. Cet article décrira la prise en charge actuelle des patients atteints d'ARcnc et abordera les domaines d'intérêt futurs dans ce domaine.

## Classification moléculaire des AR à cellules non claires

L'ARcnc représente un groupe de maladies rares et distinctes présentant des caractéristiques différentes, comme le reflète la classification des tumeurs rénales publiée en 2022 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>4</sup>. L'OMS a classé les cancers rénaux à cellules non claires en six groupes distincts : les carcinomes rénaux papillaires, les carcinomes oncocytiques et chromophobes, les carcinomes des canaux collecteurs, les autres tumeurs rénales et les tumeurs définies sur le plan moléculaire<sup>5</sup>. Les tumeurs définies sur le plan moléculaire comprennent 11 sous-types, dont l'AR avec réarrangement de *TFE3-3*, l'AR avec altération de *TFEB*, l'AR avec mutation de *ELOC* et l'AR avec déficit dans le gène fumarate hydratase (*FH*). Les sous-types les plus courants d'ARcnc sont

le carcinome papillaire (10 à 15 %), le carcinome chromophile (5 %), le carcinome des canaux collecteurs (1 %), le carcinome médullaire (1 %) et les tumeurs associées à une translocation (1 à 4 %)<sup>3</sup>. Le carcinome papillaire est associé à des altérations du gène *MET*, tandis que le carcinome chromophile est associé à des altérations des gènes *TP53*, *PTEN* et *TERT*. Certains sous-types d'ARcnc ont un pronostic plus défavorable, comme le carcinome médullaire déficient en *SMARCB1* ou le carcinome des canaux collecteurs<sup>1</sup>.

Les données probantes relatives à la prise en charge des tumeurs spécifiques sont limitées en raison du manque de données issues d'essais cliniques. Il s'agit donc de tumeurs orphelines. Les patients atteints de ces tumeurs seraient mieux pris en charge soit dans des centres de grande envergure, soit dans le cadre d'essais cliniques.

## Prise en charge oncologique de l'ARcnc précoce

Moins de 2 %<sup>6</sup> des patients présentent une maladie métastatique au moment du diagnostic. Cependant, 20 à 40 % des patients présentent une récurrence après une exérèse chirurgicale. La récurrence est plus probable après les 5 premières années et peut être prédite à l'aide des critères de stratification du risque de maladie métastatique de l'*International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). La stratification des risques de l'IMDC a été validée dans les carcinomes papillaires et chromophiles.

Afin de réduire le risque de récurrence, le pembrolizumab est autorisé en traitement adjuvant chez les patients présentant un risque élevé de récurrence (notamment les patients atteints de tumeurs pT4, d'atteinte ganglionnaire, de tumeurs de haut grade et de lésions sarcomatoïdes). Les données de l'essai KEYNOTE-564<sup>7</sup>, qui ne comprenait que des patients atteints d'un AR à cellules claires, ont démontré une amélioration de la SG à 48 mois, passant de 86 % dans le groupe placebo à 91,2 % dans le groupe pembrolizumab ( $p = 0,005$ ). Au Canada, l'utilisation du pembrolizumab est limitée aux patients atteints d'un ARcc en raison du manque de données et d'approbation fédérale pour l'utilisation du pembrolizumab dans les cas d'ARcnc.

L'essai EVEREST comprenait un sous-groupe de patients atteints d'ARcnc (109 patients atteints de carcinome papillaire et 99 atteints de carcinome chromophile) présentant un risque

élevé de récurrence après une néphrectomie<sup>8</sup>. Cet essai, qui a évalué l'évérolimus par rapport à un placebo, n'a pas détecté d'amélioration de la survie sans récurrence (SSR) ou de la SG dans les ARcnc. Sans surprise, les niveaux de toxicité de grade 3 étaient significativement plus élevés avec l'évérolimus qu'avec le placebo. L'évérolimus n'est donc pas recommandé dans le cadre d'un traitement adjuvant pour l'ARcnc.

L'essai PROSPER-RCC a inclus une cohorte de patients atteints d'ARcnc et a évalué le nivolumab en néoadjuvant par rapport à la surveillance seule<sup>9</sup>. L'essai a été interrompu prématurément pour cause d'inefficacité, ce qui indique qu'il n'existe aucune donnée soutenant l'utilisation du nivolumab en adjuvant dans l'ARcnc.

Malgré l'approbation d'utiliser le pembrolizumab dans tous les sous-groupes d'AR présentant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence, le rôle du pembrolizumab dans l'ARcnc reste incertain. Il s'agit donc d'un domaine qui nécessite des recherches et des essais cliniques. Ces ensembles de données ont conduit certains à penser que le traitement adjuvant de l'ARcnc est un désert de données et qu'il ne devrait pas être proposé à ces patients en dehors d'un essai clinique<sup>1</sup>.

## Prise en charge de l'AR métastatique

La plupart des données concernant la prise en charge de l'AR à cellules non claires proviennent d'essais qui ont principalement évalué les adénocarcinomes à cellules claires. L'essai PAPMET, qui comprenait des sites canadiens par l'intermédiaire du Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG), a évalué les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans les carcinomes papillaires<sup>10</sup>. Les carcinomes papillaires sont associés à une régulation à la hausse de la signalisation de *MET*, ce qui rend les ITK intéressants. Des patients canadiens et américains atteints de carcinome papillaire ont été randomisés pour recevoir soit du sunitinib comme traitement standard, soit du cabozantinib, du crizotinib ou du savolitinib. La survie sans progression (SSP) était le critère d'évaluation principal, et les groupes savolitinib et crizotinib ont été fermés prématurément en raison de futilité prédéfinie. La SSP était significativement plus élevée dans le groupe cabozantinib (9 mois) que dans le groupe sunitinib (5,6 mois). L'analyse actualisée de la survie issue de l'étude PAPMET n'a pas montré d'augmentation significative de la survie chez les patients traités par cabozantinib

par rapport à ceux traités par sunitinib<sup>11</sup>. Cet essai fournit toutefois les seules données randomisées disponibles sur les options thérapeutiques dans le cancer rénal papillaire.

KEYNOTE-B61 était un essai à bras unique mené chez 158 patients atteints d'un ARcnc afin d'évaluer l'association lenvatinib et pembrolizumab<sup>12</sup>. Cet essai a démontré un taux de réponse objective (TRO) de 49 %, une SSP à 12 mois de 63 % et une SG de 82 %. Les données de suivi à 2 ans récemment publiées ont montré un TRO de 51 %, avec 13 patients qui présentaient une réponse complète et 67 % une réponse partielle. La durée de la réponse était de 19,5 mois pour tous les sous-types<sup>13</sup>. La toxicité était conforme à celle attendue pour les associations d'immunothérapie et d'ITK. Les résultats étaient cohérents entre les différentes histologies et avec d'autres essais incluant des inhibiteurs de points de contrôle. Par exemple, l'essai KEYNOTE-427, qui a évalué le pembrolizumab en monothérapie toutes les 3 semaines pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 mois chez des patients atteints d'un AR à cellules non claires<sup>14</sup>. Cet essai a montré un TRO de 26,7 %, et 59,7 % des patients ont présenté une durée de réponse supérieure à 12 mois. La SSP médiane a été de 4,2 mois et la SG médiane de 28,9 mois.

Une étude monocentrique du *Memorial Sloan Kettering* a évalué 47 patients atteints d'un ARcnc traité par nivolumab et cabozantinib<sup>15</sup>. Ce traitement combiné a été associé à un TRO de 47 % dans la cohorte, qui comprenait des carcinomes papillaires, non classés ou associés à une translocation. Dans la cohorte composée de patients atteints d'un carcinome rénal chromophile, aucune réponse n'a été signalée. Ceci nous indique que la réponse diffère selon l'histologie. Une cohorte de patients atteints d'ARcnc non classé traités par ipilimumab et pembrolizumab a été évaluée dans le cadre de l'essai CheckMate 920<sup>16</sup>. Aucun nouveau signal concernant l'innocuité n'a été identifié. Cinquante-deux patients ont été évalués, dont 42,3 % présentaient une histologie non classée, 34,6 % un carcinome papillaire, 13,5 % un carcinome chromophile, 3,8 % un carcinome associé à une translocation, 3,8 % un carcinome des canaux collecteurs et 1,9 % un carcinome médullaire rénal. Le TRO dans cette cohorte était de 19,6 %, avec une SSP à 12 mois de 22,7 %. Récemment, l'étude rétrospective multicentrique DRON1 a évalué quelques associations d'immunothérapie et d'inhibiteurs de

points de contrôle immunitaire dans 56 centres de 17 pays. Cette étude a examiné le lenvatinib et le pembrolizumab, le pembrolizumab et l'axitinib, le nivolumab et le cabozantinib, ainsi que l'ipilimumab et le nivolumab. Le TRO était significativement plus élevé pour lenvatinib + pembrolizumab ( $p = 0,047$ ) et les taux de réponse semblaient les plus faibles pour ipilimumab + nivolumab<sup>17</sup>.

SUNNIFORECAST<sup>18</sup> est un essai de phase II récemment publié qui évaluait l'ipilimumab et le nivolumab par rapport au traitement choisi par le médecin, qui était dans la grande majorité des cas, un ITK. La SG à 12 mois était significativement plus élevée dans le groupe ipilimumab + nivolumab que dans le groupe avec ITK (78 % contre 68 %). Le TRO était également significativement plus élevé dans le groupe expérimental que dans le groupe recevant le traitement standard (33 % contre 20 %). Cet essai suggère que l'association ipilimumab et nivolumab est une option intéressante dans le traitement d'un adénocarcinome à cellules non claires.

Les lignes directrices actuelles du *National Clinical Trials Network* (NCTN) recommandent le cabozantinib en monothérapie, le cabozantinib et le nivolumab, ou le lenvatinib et le pembrolizumab comme agents de première ligne dans le traitement de l'ARcnc. Il n'existe actuellement aucune donnée permettant de déterminer la meilleure de ces options dans ce contexte.

Les lignes directrices canadiennes actuelles suggèrent une approche personnalisée, reflétant les résultats différentiels observés pour les divers sous-types<sup>1</sup>. Le **tableau 1** résume les options thérapeutiques possibles pour l'AR à cellules non claires. Pour les patients atteints d'un carcinome rénal papillaire ou chromophile métastatique *de novo*, une cytoréduction est recommandée sur la base des données dans l'AR à cellules claires. Il est également recommandé, pour ces sous-types, d'envisager des techniques localisées, telles que la chirurgie, l'ablation par radiofréquence et des techniques de radiothérapie telles que la radiothérapie stéréotaxique ablative, pour les patients atteints d'une maladie oligométastatique (5 métastases ou moins). La surveillance est l'option thérapeutique recommandée pour les personnes atteintes d'un carcinome papillaire ou chromophile de faible volume et à risque favorable, car ces tumeurs peuvent être indolentes.

Les lignes directrices canadiennes pour l'AR symptomatique/de grand volume reflètent celles du *National Comprehensive Cancer*

| Sous-type                                                     | Type de traitement                                                                                                                                           | Options possibles                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Papillaire</b>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement ciblé</li> <li>Inhibiteurs de la mTOR</li> <li>Immunothérapie</li> <li>Stratégies d'association</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>cabozantinib, savotinib,</li> <li>évérolimus, temsirolimus</li> <li>pembrolizumab, nivolumab</li> <li>Pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib, nivolumab + ipilimumab, lenvatinib + pembrolizumab</li> <li>Erlotinib et bevacizumab dans le carcinome papillaire sans perte de <i>FH</i></li> </ul> |
| <b>Chromophobe</b>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement ciblé</li> <li>Inhibition de la mTOR</li> <li>Stratégies d'association</li> </ul>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib</li> <li>évérolimus, temsirolimus</li> <li>pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabozantinib</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
| <b>Tumeurs de canaux collecteurs</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chimiothérapie</li> </ul>                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>gemcitabine + cisplatine/carboplatine, paclitaxel + carboplatine</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Carcinome médullaire rénal déficient en <i>SMARCB1</i></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chimiothérapie</li> </ul>                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chimiothérapie à base de platine</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Tableau 1. Options de prise en charge de l'ARcnc selon le sous-type; résumé d'après Nepali et al<sup>28</sup>.

Network (NCCN). Elles recommandent le cabozantinib en monothérapie ou un inhibiteur de point de contrôle en association avec un ITK. Pour les personnes atteintes d'un carcinome chromophobe métastatique, en l'absence de données d'essais cliniques appuyant les interventions dans ce contexte, il est recommandé de les recruter dans des essais cliniques<sup>1</sup>.

### Sous-groupes spécifiques d'ARcnc

Le carcinome rénal chromophobe a généralement un bon pronostic et ne semble pas être affecté par des facteurs de risque tels que l'obésité et le tabagisme. Jusqu'à 10 % des cas présenteront des métastases, dont une partie avec une différenciation sarcomatoïde, associée à un mauvais pronostic. Le sous-type chromophobe présente généralement de faibles taux de réponse et les données disponibles sur l'efficacité du traitement sont limitées. Une étude de phase II à bras unique a cependant évalué l'association du lenvatinib et de l'évérolimus chez des patients atteints d'un ARcnc nouvellement diagnostiqué. Parmi les neuf patients atteints d'un carcinome chromophobe, le TRO était de 44 % avec l'association. L'étude sur le lenvatinib/pembrolizumab comprenait davantage de patients atteints d'un carcinome chromophobe (29 patients) et le TRO dans ce sous-groupe était de 28 %.

Le sous-type d'AR arborant une perte du gène *SMARCB1* est rare, agressif et présente un mauvais pronostic. Il représente moins de 1 % des AR. Le MD Anderson a publié la plus grande série de cas de carcinomes avec déficit de *SMARCB1*. Ces tumeurs sont associées à des hémoglobinopathies falciformes et sont plus fréquentes chez les hommes. Les auteurs de cette publication recommandent une chimiothérapie à base de platine, telle que le carboplatine et le paclitaxel, en première intention, suivie de gemcitabine et de doxorubicine ou d'erlotinib<sup>19</sup>. L'immunothérapie ne s'est pas révélée bénéfique pour cette population<sup>1</sup>.

Les tumeurs des canaux collecteurs représentent environ 1 % des carcinomes rénaux et plus de 50 % des patients atteints de ces tumeurs présentent une maladie métastatique. Les patients atteints de tumeurs des canaux collecteurs métastatiques ont une survie globale médiane de 7 mois<sup>20</sup>. Compte tenu de leur rareté, les données concernant la prise en charge optimale sont limitées. L'essai de phase II GETUG a évalué 23 patients atteints de tumeurs des canaux collecteurs et a montré que le traitement par gemcitabine et cisplatine était associé à une SSP de 7,1 mois et à une SG de 10,5 mois<sup>21</sup>. Ces données suggèrent que la gemcitabine et le cisplatine peuvent être utilisés pour traiter les tumeurs métastatiques des canaux collecteurs<sup>1</sup>.

Le carcinome rénal avec une léiomyotose héréditaire (de l'anglais, *hereditary leiomyomatosis*

and renal cell cancer, HLRCC) est associé à des mutations héréditaires de la *FH*. Srinivasan et al. ont publié un essai de phase II évaluant le bevacizumab et l'erlotinib chez 43 patients atteints de HLRCC et 40 patients atteints de carcinome rénal papillaire sporadique<sup>22</sup>. Le TRO était de 72 % pour le carcinome rénal papillaire associé au HLRCC, la SSP médiane était de 21,1 mois (IC à 95 % : 15,6 à 26,6) et la SG médiane était de 44,6 mois (IC à 95 % : 32,7 à non évaluable). Une réponse confirmée a été observée chez 14 patients (35 %; IC à 95 % : 22 à 51) atteints d'un carcinome rénal papillaire sporadique (sans mutation *FH*), avec une SSP médiane de 8,9 mois (IC à 95 % : 5,5 à 18,3) et une SG médiane de 18,2 mois (IC à 95 % : 12,6 à 29,3). Ces données ont mené à l'inclusion dans les lignes directrices du NCCN de l'association erlotinib et bevacizumab pour le traitement du carcinome rénal associé à la léiomyotose héréditaire.

Une étude rétrospective sur les ARcnc en Chine a été présentée lors du symposium annuel des cancers génito-urinaires de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO GU)<sup>23</sup>. Cette étude a évalué 77 patients, dont 70 cas de HLRCC et sept cas de perte somatique de *FH*. Des altérations mutationnelles récurrentes ont été observées dans les gènes *NF2* (6/57, 11 %), *CDH1* (6/57, 11 %), *PIK3CA* (6/57, 11 %) et *TP53* (5/57, 8,8 %). Soixante-sept patients ont pu être évalués quant à leur réponse au traitement systémique de première intention par bevacizumab et l'erlotinib (n = 12), une monothérapie par ITK (n = 29) ou une association d'inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI)/ITK (n = 26). La thérapie d'association IPCI/ITK en 1<sup>re</sup> intention a été associée à une SG (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,19; IC à 95 % : 0,04 à 0,90) et une SSP plus favorables (RRI : 0,22; IC à 95 % : 0,07 à 0,71) par rapport au traitement combiné bevacizumab et erlotinib. Cela a conduit à un essai de phase II dans un seul centre en Chine pour évaluer le lenvatinib associé au tislélizumab, dont les résultats ont été présentés à l'ASCO GU en 2025<sup>24</sup>. Dix-sept patients présentant soit des mutations germinales *FH*, soit des mutations somatiques bialléliques dans le gène *FH* ont été inclus dans l'étude. Le TRO dans cette étude était de 93 %, avec un taux de réponse complète de 20 %, ce qui suggère que cette association nécessite des études plus poussées.

## Développements futurs

Les avantages du pembrolizumab en adjuvant dans le traitement de l'ARcnc restent incertains malgré son approbation par la FDA dans ce contexte, ce qui souligne la nécessité de mener d'autres essais cliniques. L'étude RAMPART fournira des informations importantes sur le rôle du durvalumab, associé ou non au trémélimumab, dans plusieurs sous-types de cancer. Cet essai comprend un volet de surveillance active<sup>25</sup>.

Dans le contexte métastatique, des efforts concertés sont déployés pour améliorer les résultats, car l'ARcnc a été quelque peu négligé par rapport à l'ARcc. Il y a eu des essais de phase II à bras unique, comme KEYNOTE-B61, mais les essais à bras unique ne produisent pas de données de qualité suffisante pour changer la pratique. L'essai SAMETA évalue le savolitinib + durvalumab par rapport aux standards de soins sunitinib seul ou durvalumab seul<sup>26</sup>. De son côté, l'essai PAPMET-2 évalue une immunothérapie (atézolizumab) avec le cabozantinib par rapport au cabozantinib seul, en utilisant la SSP comme critère d'évaluation<sup>27</sup>. Ces deux essais recrutent actuellement des patients. Compte tenu du manque relatif de progrès dans le domaine de l'adénocarcinome rénal à cellules non claires, d'autres traitements sont à l'étude. Le CCTG développe actuellement un essai de phase I dans l'ARcnc afin d'évaluer la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR) dirigée contre la protéine GPNMB-1, celle-ci étant surexprimée dans certains types d'ARcnc. Les autres domaines d'intérêt dans le domaine de l'ARcnc consistent à déterminer les signatures génomiques, protéomiques, transcriptomiques ou métabolomiques afin de permettre un pronostic, un traitement et un suivi personnalisés de ce cancer rénal.

## Conclusion

Les issues des patients atteints d'adénocarcinome rénal à cellules non claires restent médiocres par rapport au carcinome à cellules claires et il manque des données solides pour aider à la prise de décisions cliniques. La prise en charge de l'ARcnc est difficile en raison de son comportement clinique et biologique hétérogène. La médecine personnalisée, qui

implique l'évaluation des altérations génétiques et du microenvironnement tumoral, présente un intérêt particulier dans le cas de cet adénocarcinome. Une meilleure compréhension de ces facteurs pourrait permettre le développement de nouveaux traitements. À l'heure actuelle, il est fortement recommandé aux patients atteints d'un ARcnc de participer à des essais cliniques afin de renforcer les données probantes relatives aux interventions thérapeutiques dans ce cancer.

## Autrice correspondante

**Mariam Jafri, MBChB (Hons), MRCP(UK), BMedSc, MSc, Ph.D**

**Courriel :** mjafr@ctg.queensu.ca

## Divulgations des liens financiers

**M.J. :** Aucune déclarée.

## Références

- Graham J, Ahmad AE, Basappa NS, Bernhard JC, Bhindi B, Bossé D, et al. 2024 CUA-KCRNC Expert Report: Management of non-clear cell renal cell carcinoma. *Can Urol Assoc J.* 2024;18(11):E371-e86.
- Gulati S, Philip E, Salgia S, Pal SK. Evolving treatment paradigm in metastatic non clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;23:100172.
- Urman D, Deshler L, Weise N, Shabaik A, Derweesh I, Bagrodia A, et al. Outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma with non-clear cell histology treated with systemic therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21(6):660-8.e1.
- Goswami PR, Singh G, Patel T, Dave R. The WHO 2022 Classification of renal neoplasms (5th Edition): Salient updates. *Cureus.* 2024;16(4):e58470.
- Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2022;82(5):458-68.
- Cardenas LM, Sigurdson S, Wallis CJD, Lalani A-K, Swaminath A. Advances in the management of renal cell carcinoma. *CMAJ.* 2024;196(7):E235-E40.
- Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
- Gulati S, Tangen C, Ryan CW, Vaishampayan UN, Shuch BM, Barata PC, et al. Adjuvant everolimus in non-clear cell renal cell carcinoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(8):e2425288-e.
- Allaf ME, Kim S-E, Master V, McDermott DF, Harshman LC, Cole SM, et al. Perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER ECOG-ACRIN EA8143): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(8):1038-52.
- Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Jr., Balzer-Haas N, George DJ, Heng DY, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10275):695-703.
- Barata P, Tangen C, Plets M, Thompson IM, Narayan V, George DJ, et al. Final Overall survival analysis of S1500: a randomized, phase ii study comparing sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib in advanced papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2024;42(33):3911-6.
- Albiges L, Gurney H, Atduv V, Suarez C, Climent MA, Pook D, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):881-91.
- Voss MH, Gurney H, Atduv V, Suarez C, Climent MA, Pook D, et al. First-line pembrolizumab plus lenvatinib for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: updated results from the phase 2 KEYNOTE-B61 trial. *Eur Urol.* 2025.
- McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev VB, et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1029-39.
- Lee C-H, Voss MH, Carlo MI, Chen Y-B, Zucker M, Knezevic A, et al. Phase II trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. *J Clin Oncol.* 2022;40(21):2333-41.
- Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, Arrowsmith E, Harrison MR, Percent I, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer.* 2022;10(2).
- Massari F, Mollica V, Kopp RM, Grande E, Fiala O, Kanesvaran R, et al. Immune-based combinations in intermediate-/poor-risk patients with non-clear cell renal cell carcinoma: results from the ARON-1 study. *Eur Urol Focus.* 2025.
- Bergmann L, Albiges L, Ahrens M, Gross-Goupil M, Boleti E, Gravis G, et al. Prospective randomized phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear cell renal cell cancer - results of the SUNNIFORECAST trial. *Ann Oncol.* 2025;36(7):796-806.
- Lebenthal JM, Kontoyiannis PD, Hahn AW, Lim ZD, Rao P, Cheng JP, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients with Renal Medullary Carcinoma: A Single-center Retrospective Analysis of 135 Patients. *Eur Urol Oncol.* 2025;8(2):315-23.

20. Suarez C, Marmolejo D, Valdivia A, Morales-Barrera R, Gonzalez M, Mateo J, et al. Update in collecting duct carcinoma: Current aspects of the clinical and molecular characterization of an orphan disease. *Front Oncol.* 2022;12:970199.
21. Oudard S, Banu, E, Vieillefond, A, Fournier, L, Priou, F, Medioni, J, Culine, S. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) Study. *J Urol.* 2007;177:1698-702.
22. Srinivasan R, Gurram S, Singer EA, Sidana A, Al Harthy M, Ball MW, et al. Bevacizumab and erlotinib in hereditary and sporadic papillary kidney cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(23):2346-56.
23. Xu Y, Kong W, Cao M, Wang J, Wang Z, Zheng L, et al. Genomic Profiling and Response to immune checkpoint inhibition plus tyrosine kinase inhibition in FH-deficient renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2023;83(2):163-72.
24. Kong W, Wu G, Xu Y, Wang Z, Zhang J. Lenvatinib plus tislelizumab as first-line therapy for advanced fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma: A single-center, single-arm, phase II study. *J Clin Oncol.* 2025;43(5\_suppl):443-.
25. Oza B, Frangou E, Smith B, Bryant H, Kaplan R, Choodari-Oskooei B, et al. RAMPART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. *Contemp Clin Trials.* 2021;108:106482.
26. Choueiri TK, Xu W, Poole L, Telaranta-Keerie A, Hartmaier R, Powles T. SAMETA: An open-label, three-arm, multicenter, phase III study of savolitinib + durvalumab versus sunitinib and durvalumab monotherapy in patients with MET-driven, unresectable, locally advanced/metastatic papillary renal cell carcinoma (PRCC). *J Clin Oncol.* 2022;40(16\_suppl):TPS4601-TPS.
27. Maughan BL, Plets M, Pal SK, Ged Y, Tangen C, Vaishampayan UN, et al. SWOG S2200 (PAPMET2): A phase II randomized trial of cabozantinib with or without atezolizumab in patients with advanced papillary renal cell carcinoma (PRCC). *J Clin Oncol.* 2024;42(4\_suppl):TPS493-TPS.
28. Nepali PR, Eraky A, Okhawere KE, Dogra N, Mehrazin R, Badani K, et al. Molecular and therapeutic landscape of non-clear cell renal carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2025.



**Canadian Oncology Today**  
Science pour le monde réel

[canadianoncologytoday.com](http://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](https://catalytichealth.com/cot)**

**En cherchez-vous davantage?  
Tous les numéros de Canadian Oncology Today  
sont disponibles en ligne à  
[canadianoncologytoday.com](https://canadianoncologytoday.com)**

