

INNOVATIONS 2018 EN ONCOLOGIE

Il n'y a pas eu de révolution en 2018 en oncologie. Par contre, nous avons la confirmation de l'importance de la place de l'immunothérapie dans le traitement des patients atteints de certains cancers. Les anticorps anti-PD1 deviennent un standard dans le traitement du cancer tête et cou, du rein, du poumon, de la vessie, des mélanomes et des carcinomes spino-cellulaires cutanés. Les données plus matures de survie avec les anticorps anti-PD1 nous font espérer que nous pourrions guérir certains patients métastatiques. Parmi les thérapies ciblées, les inhibiteurs PARP ont la plus grande efficacité en terme d'augmentation de la survie sans progression. Ces inhibiteurs bloquent un des deux mécanismes de réparation de l'ADN, et sont actifs chez toutes les patientes récidivant d'un cancer de l'ovaire ayant répondu à une chimiothérapie à base de sel de platine. Nous assistons aujourd'hui à une nouvelle amélioration du pronostic de vie de nos patients grâce à l'utilisation de ces médicaments à un stade plus précoce, en prévention de la récurrence après une chirurgie réalisée à visée curative chez des patients à haut risque de rechute. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II ainsi que de nouveaux traitements encore à l'étude qui seront probablement les traitements standard de demain.

Jean-Francois Baurain, Jean-Pascal Machiels, François Duhoux

MOTS-CLÉS ► Immunothérapie, thérapies ciblées, anti-PD1, inhibiteurs de PARP

Improved patients' prognosis by using innovative treatments at earlier stages

There has been no revolution in the oncology field in 2018. We have, however, been able to further confirm the major benefits of immunotherapy for patients with metastatic cancers. Anti-PD1 antibodies have now become the standard of treatment for head and neck cancers, bladder cancers, melanoma, lung carcinomas, kidney cancers, and cutaneous spinocellular carcinomas. Based on mature survival data, we'll likely be able to cure numerous metastatic cancer patients. Amongst targeted therapies, PARP inhibitors will possibly be more effective in terms of increased progression-free survival. These inhibitors block one of the two DNA repair mechanisms and are active in ovarian cancer patients responding to platinum salt-based chemotherapy. At present, we are witnessing another prognosis improvement in our patients, as a consequence of using these agents at earlier stages and preventing relapse after curative surgery in patients at high-risk of relapse. At the King Albert II Cancer Institute, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, these treatments are now available, as are other new treatments still being investigated, which may become the standard of care in the future.

KEY WORDS

Immunotherapy, targeted therapies, anti-PD1 antibodies, PARP inhibitors

SOMMAIRE

Amélioration du pronostic des patients grâce à l'utilisation de thérapeutiques innovantes dans des stades plus précoces

AFFILIATIONS

Service d'Oncologie Médicale, Institut Roi Albert II, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

Pr Jean-Francois Baurain
jf.baurain@uclouvain.be

Amélioration du pronostic des patients grâce à l'utilisation de thérapeutiques innovantes dans des stades plus précoces

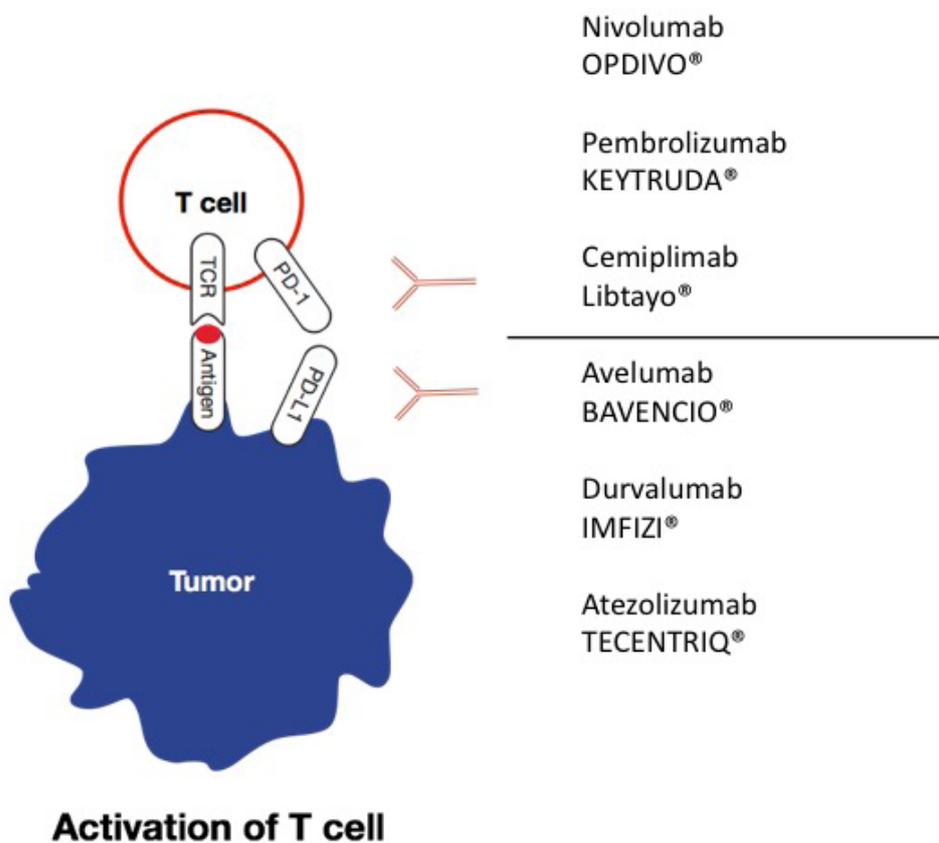
INTRODUCTION

L'immunothérapie par inhibition des points de contrôle immunitaire (PD-1/PD-L1) est devenu un traitement standard dans de nombreux cancers parfois même en première intention (Figure 1). Ce traitement améliore de façon très significative le pronostic de certains malades. Ils ont une toxicité bien spécifique de type auto-immune qui peut être grave voire fatale si elle n'est pas reconnue précocement et pris en charge correctement. L'éventail des thérapies ciblées ne cesse de grandir. Outre les inhibiteurs des tyrosines kinases bloquant la transduction intracellulaire du signal, d'autres concepts existent tels que les inhibiteurs du cycle cellulaire (CDK4/6) ou de la létalité synthétique (PARP). Tous ces médicaments amènent des bénéfices de survie pour nos patients tout en maintenant une excellente qualité de vie.

FOCUS SUR LE CANCER DU SEIN

Dans le cancer du sein hormonodépendant métastatique, les oncologues médicaux disposent à présent de plusieurs molécules appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de CDK4/6, qui bloquent le cycle cellulaire. Pour rappel, ces médicaments, lorsqu'ils sont administrés en combinaison avec une hormonothérapie, doublent environ la durée de survie sans progression par rapport à une hormonothérapie seule. Le palbociclib était déjà remboursé en Belgique depuis le 1^{er} décembre 2017. Son cousin, le ribociclib, est quant à lui remboursé depuis le 1^{er} août 2018, et l'abémaciclib a introduit un dossier de demande de remboursement. Du point de vue de la recherche clinique, plusieurs études tentent de déterminer quel sous-groupe de patientes n'a pas besoin de ces médicaments, relativement peu toxiques mais très coûteux.

FIGURE 1. Régulation de l'activité des lymphocytes par PD-1



Lorsque le CTL reconnaît spécifiquement son antigène à la surface des cellules tumorales, cela va conduire à son activation. Il en résulte d'une part l'expression de PD1 et d'autre part la production d'interféron. L'interféron induit une inflammation de la tumeur et l'expression de PD-L1 sur celle-ci. La liaison de PD-1 et PD-L1 inactive le CTL. Les anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 en empêchant cette liaison maintiennent le lymphocyte T activé.

D'autre part, des études cliniques de grande ampleur (plus de 4.000 patientes chacune) tentent de démontrer l'intérêt de ces traitements en situation adjuvante, afin de réduire le risque d'apparition ultérieure de métastases (études PALLAS pour le palbociclib, NATALEE pour le ribociclib et MonarchE pour l'abémaciclib).

Toujours dans le cancer du sein hormonodépendant métastatique, l'alpélisib, un inhibiteur de PI3K, a démontré une augmentation de la survie sans progression lorsqu'il était donné en combinaison avec le fulvestrant, en comparaison au fulvestrant seul, chez les patientes dont la tumeur est porteuse d'une mutation sur le gène PIK3CA. L'association fait passer la survie sans progression médiane de 5,7 à 11,0 mois par rapport à l'hormonothérapie seule (étude SOLAR-1, ESMO 2018). La recherche de mutations dans le gène PIK3CA deviendra donc bientôt indispensable dans ce sous-type tumoral.

Dans le cancer du sein précoce, non métastatique, un nouveau concept a le vent en poupe, celui du traitement d'intensification en cas de mauvaise réponse au traitement néoadjuvant. Ainsi, dans le cancer du sein HER2 positif, après une chimiothérapie néoadjuvante administrée en combinaison avec du trastuzumab, le traitement médicamenteux adjuvant après chirurgie comportait jusqu'à présent uniquement la poursuite du trastuzumab jusqu'à une durée totale d'un an, en combinaison éventuellement avec une hormonothérapie si la tumeur exprimait les récepteurs hormonaux. L'étude KATHERINE s'est intéressée aux patientes dont la tumeur n'avait pas complètement disparu grâce à la chimiothérapie néoadjuvante combinée au trastuzumab (1). Dans cette étude de phase 3, 1.486 patientes ont été randomisées soit dans le bras standard (poursuite du trastuzumab), soit dans le bras interventionnel (traitement par 14 cycles de trastuzumab emtansine, une chimiothérapie ciblant spécifiquement les cellules HER2 positives administrée toutes les 3 semaines). Le risque de récurrence de cancer du sein infiltrant ou de décès était 50% plus faible dans le groupe des patientes ayant reçu le trastuzumab emtansine, avec une estimation de la probabilité de ne pas avoir de cancer invasif à 3 ans de 88,3% dans le bras trastuzumab emtansine contre 77,0% dans le bras trastuzumab.

Enfin, avec beaucoup de retard par rapport à d'autres types tumoraux, l'immunothérapie a enfin fait une percée dans le cancer du sein, et en particulier dans le cancer du sein triple négatif. L'étude IMPASSION130 est une étude de phase 3 dans laquelle 451 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif en première ligne de traitement métastatique ont été randomisées (2). Toutes se sont vu proposer une chimiothérapie par taxanes (le nab-paclitaxel, qui a l'avantage de ne pas requérir de prémédication par corticoïdes, mais qui n'est pas une chimiothérapie administrée de façon standard dans le cancer du sein), en association pour la moitié d'entre elles avec de l'atézolizumab (un anticorps monoclonal dirigé contre le PD-L1), vs placebo. Les patientes ayant

bénéficié de l'atézolizumab avaient une survie sans progression de 7,2 mois, vs 5,5 mois pour les autres, soit un gain statistiquement significatif (HR 0,80, IC95% 0,69-0,92, p=0,002) mais somme toute assez modeste de moins de 2 mois. L'avantage en survie sans progression était un peu plus marqué dans le sous-groupe des patientes chez qui on retrouvait une expression de PD-L1 sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (7,5 vs 5,0 mois). La survie globale quant à elle était de 21,3 mois avec l'atézolizumab vs 17,6 mois avec le placebo, avec une différence nettement plus marquée si on ne considérait que les patientes dont les tumeurs étaient PD-L1 positives (25,0 mois vs 15,5 mois).

FOCUS SUR LES CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES

Le cancer épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (cancer de la tête et du cou ou cancer ORL) représente la 7^{ème} cause de cancer et touche 600000 patients par an dans le monde. Il existe deux causes à ce cancer. L'abus d'alcool et de tabac reste la première étiologie en Belgique et provoque des cancers de la cavité orale, de l'hypopharynx, de l'oropharynx et du larynx. Le Papilloma virus humain (HPV) virus est responsable de 20 à 40% des cancers localisés au niveau de l'oropharynx. Les cancers induits par le virus HPV ont meilleur pronostic que les cancers dû à l'alcool et au tabac.

Lorsque le cancer des voies aérodigestives supérieures reste localiser à la sphère ORL (c'est-à-dire envahissement d'un des sites anatomiques sus-mentionnés avec ou sans adénopathies régionales), un traitement à visée curative incluant de la radio(chimio)thérapie et/ou de la chirurgie est préconisé. Le choix du traitement repose sur la localisation de la tumeur primitive, le stade de la maladie et aussi l'expertise du centre. Cependant, malgré ce traitement multimodal lourd, seulement la moitié des patients sera guéri. Lorsque la maladie rechute, elle est généralement incurable (médiane de survie 15 mois). Le traitement standard comprend une chimiothérapie à base de platine combiné à du cetuximab (anticorps monoclonal contre le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR)) et lors de la progression un traitement d'immunothérapie ciblant PD-1.

En 2018, les progrès suivants ont été faits

1) CENTRES D'EXPERTISE

En Belgique, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), le Registre du cancer et le Collège d'oncologie ont mené un travail de fond pour améliorer la qualité des soins aux patients atteints de cancer. La dernière étude en date porte sur les cancers de la tête et du cou. Un ensemble d'indicateurs de qualité et d'objectifs à atteindre a été défini avec l'aide d'experts de terrain, et les soins délivrés

dans les hôpitaux belges ont ensuite été évalués sur cette base. Le KCE a démontré que les chances de survie sont significativement plus élevées dans les hôpitaux qui traitent, par an, plus de 20 patients atteints de ce type de cancers. Le KCE recommande donc de centraliser le traitement de ces cancers dans les hôpitaux disposant de l'expertise nécessaire, comme cela vient d'être décidé pour la chirurgie des cancers de l'œsophage et du pancréas.

2) CANCER DE L'OROPHARYNX INDUIT PAR LE VIRUS HPV

Le cancer de l'oropharynx est souvent traité soit par radiothérapie (stade localisé) soit par une combinaison de radiochimiothérapie (stade localement avancé = tumeur supérieure à 4 cm ou présence d'adénopathie(s)). Le cancer de l'oropharynx causé par le virus HPV augmente en fréquence dans notre pays et est de bien meilleur pronostic que le celui induit par l'alcool et le tabac avec des taux de guérison pouvant atteindre 80%. Le traitement de radiochimiothérapie est toxique. Plusieurs équipes ont dès lors proposé d'essayer de réduire l'intensité du traitement du cancer de l'oropharynx HPV positif en remplaçant la chimiothérapie (cisplatine) par du cetuximab (anti-EGFR). Ceci dans le but de garder la même efficacité tout en diminuant la toxicité.

L'étude « De-ESCALaTe » a inclus 334 patients atteints du cancer de l'oropharynx HPV positif (3). Les patients étaient randomisés entre une radiochimiothérapie classique avec du cisplatine versus une la même radiothérapie combinée au cetuximab. Après deux ans de suivi, la toxicité s'est révélée être similaire entre les deux groupes. Cependant, le taux de survie à deux ans étaient supérieurs pour les patients traités par radiochimiothérapie : 97.5 versus 89.4%. Des résultats similaires ont été montrés par une équipe américaine (4). Le traitement standard pour les patients présentant un cancer de l'oropharynx HPV positif localement avancé reste donc une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie à base de cisplatine.

3) CANCER ORL EN RECHUTE

L'immunothérapie à base d'anticorps visant l'axe PD1/PD-L1 a révolutionné le traitement du cancer au cours de ces dernières années. L'activation de cette voie peut bloquer l'activité des lymphocytes T activés théoriquement capables d'éliminer les cellules tumorales. Nous savions déjà que le nivolumab ou le pembrolizumab, deux anticorps monoclonaux ciblant PD-1 exprimés à la surface des lymphocytes T activés, augmentaient la survie des patients atteints d'une tumeur ORL progressant après un traitement par un dérivé platine.

La surexpression de PD-L1 sur la tumeur permet de sélectionner une population de patients ayant une plus grande probabilité de répondre aux anticorps anti-PD1/PD-L1. Une étude a inclus des patients en rechute et les a

randomisés entre 3 traitements : cisplatine/5-Fluorouracil/cetuximab (= bras standard) versus Cisplatine/5-Fluorouracil/pembrolizumab versus pembrolizumab seul (5). Cette étude a montré que, pour les patients dont la tumeur surexprime PD-L1 de façon significative, le pembrolizumab en monothérapie était supérieur à la chimiothérapie (médiane de survie 14.9 mois vers 10.7 mois, $p=0.0007$). Dans la population totale incluant aussi les patients ayant une tumeur avec une faible ou une absence d'expression de PD-L1, la chimiothérapie/pembrolizumab s'est révélée plus efficace que la chimiothérapie/cetuximab (médiane de survie : 13 mois versus 10.7 mois, $p=0.0034$). Le pembrolizumab fait donc maintenant partie de notre arsenal thérapeutique pour traiter les patients en rechute.

FOCUS SUR LES CANCERS DES VOIES UROGÉNITALES

Cette année, les avancées principales ont été faites dans le cancer du rein (carcinome rénal ou hypernéphrome) en rechute métastatique. Classiquement, on divise les patients en rechute métastatique en 3 groupes pronostiques en se basant sur les facteurs péjoratifs suivant : indice de Karnofsky < 80, anémie, hypercalcémie, neutropénie, thrombocytose, et moins d'un an entre le diagnostic initial et l'apparition de métastases. Les patients n'ayant aucun de ces facteurs sont classés dans le groupe de « pronostic favorable » (médiane de survie > 48 mois) ; les patients avec un ou deux facteurs, dans le groupe de « pronostic intermédiaire » (médiane de survie: 30 mois) ; les patients avec trois facteurs ou plus, dans le groupe de « pronostic pauvre » (médiane de survie : 6 mois). Le traitement standard du carcinome rénal métastatique en première ligne était le sunitinib ou le pazopanib, deux molécules bloquant le facteur de croissance vasculaire (VEGF, inhibiteur de l'angiogenèse). En cas de progression sous un de ces traitements deux approches étaient possibles soit le cabozantinib, une molécule qui bloque également la voie du VEGF mais aussi MET, ou le nivolumab, un anticorps bloquant PD-1.

En première ligne métastatique, le nivolumab associé à l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4, immunothérapie) a été comparé au traitement standard le sunitinib (6). Plus de 1000 patients ont été randomisés. L'objectif primaire de l'étude était la survie globale, la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse objectif dans le groupe de patients de pronostic pauvre ou intermédiaire. La combinaison nivolumab/ipilimumab a montré augmenter la survie pour les patients des groupes « intermédiaire ou pauvre » : médiane de survie non atteinte pour le bras immunothérapie versus 26 mois pour le bras sunitinib ($p<0.001$). Le taux de réponse objective et le temps sans progression de la maladie étaient aussi supérieurs dans le bras immunothérapie. Par contre, en ce qui concerne le groupe de pronostic favorable, le sunitinib semblait garder un avantage.

La combinaison d'immunothérapie et d'inhibiteur du VEGF est également étudiée en première ligne métastatique. La combinaison d'axitinib (inhibiteur du VEGF) avec l'avelumab (anticorps bloquant PD-L1) a été comparée au bras standard le sunitinib dans une étude qui a inclus 886 patients (7). L'objectif primaire de l'étude était le temps sans progression de la maladie (PFS) pour les patients dont la tumeur exprimait PD-L1. La combinaison anti-VEGF et anti-PD-L1 s'est révélée supérieure dans la population globale et dans le groupe de patients dont la tumeur surexprimait PD-L1 (Population globale : PFS médiane 13,8 mois versus 8,4 mois, $p = 0.0001$; population avec surexpression PD-L1 : 13,8 mois versus 7,2 mois, $p < 0.0001$). Les données de survie ne sont pas encore disponibles. D'autres associations de ce type sont en cours d'étude.

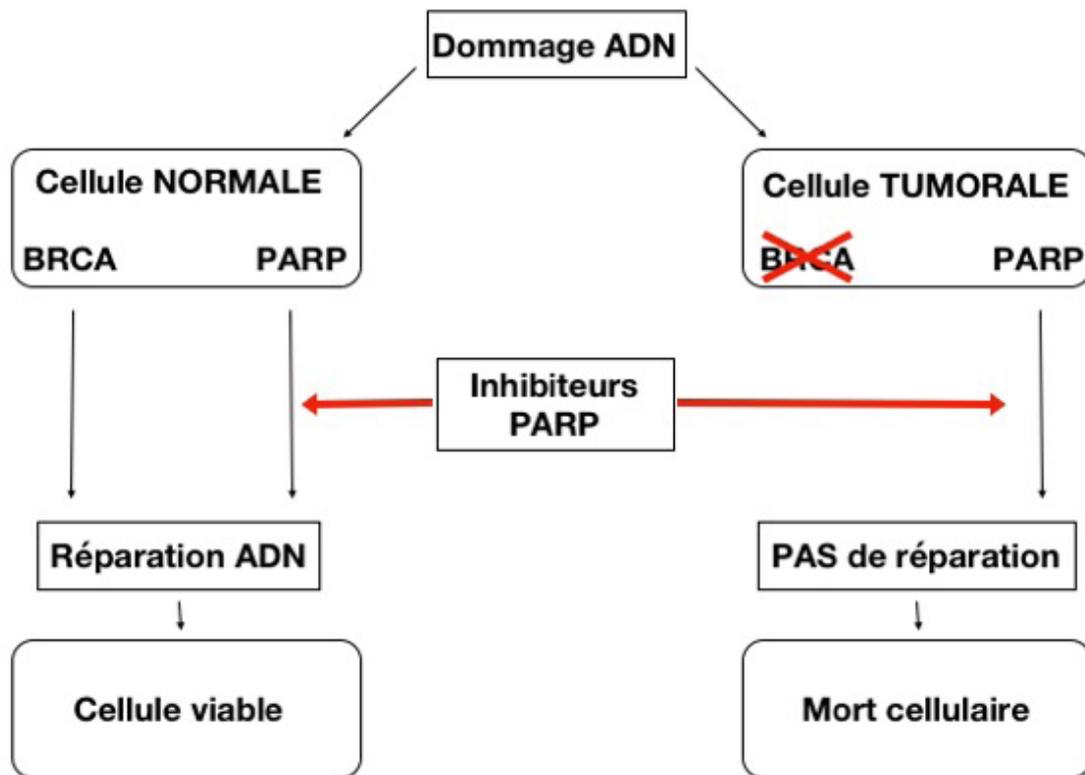
FOCUS SUR LES CANCERS DE L'OVAIRE

Les voies de réparation de l'ADN sont essentielles pour les cellules tumorales (Figure 2). Les protéines BRCA1 et BRCA2 jouent un rôle crucial dans la voie de réparation de l'ADN de type « recombinaison homologue » (HR).

Cette voie de réparation de l'ADN est déficiente en cas d'inactivation de BRCA1 ou BRCA2, ce qui est systématique dans les cellules tumorales de patients porteurs d'une mutation constitutionnelle, c.-à-d. héréditaire, sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Mais cela peut aussi survenir dans des cellules tumorales de patients qui ne sont pas porteurs d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire. Cette inactivation de BRCA1 ou BRCA2, quelle qu'en soit la cause, rend donc inefficace dans les cellules tumorales la voie de réparation de l'ADN HR, mais il persiste encore la voie de réparation « Base Excision Repair » (BER). Lorsque les cellules tumorales sont endommagées par la chimiothérapie, elles peuvent encore réparer leur ADN par cette seconde voie et de la sorte résister au traitement. De nouveaux traitements, les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase), inactivent cette seconde voie de réparation de l'ADN. Trois inhibiteurs de PARP sont en cours de développement : l'olaparib, le niraparib et le rucaparib.

Une étude de phase 2 randomisée en double aveugle a étudié la maintenance par olaparib (Lynparza[®], Astra Zeneca), un inhibiteur de PARP administré par voie orale, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux

FIGURE 2. Mécanisme de la létalité synthétique avec PARP et BRCA



Il existe deux mécanismes de réparation de l'ADN. L'un est médié par PARP c'est le BER (Base Excision Repair) et l'autre par BRCA c'est le HR (Homologous Recombination). Dans les cellules normales, les deux mécanismes peuvent réparer les dommages de l'ADN et même l'inhibition de PARP ne l'empêche pas. La cellule reste en vie. Par contre dans les cellules tumorales où il y a une inactivation de BRCA, un inhibiteur de PARP va stopper toute réparation de l'ADN, la cellule va donc mourir, c'est ce que l'on appelle la létalité synthétique.

de haut grade ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement par platine et restant en réponse partielle ou complète après le dernier traitement par platine (8). Dans cette étude, les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* et ayant été traitées par olaparib avaient une survie sans progression de 11,2 mois vs. 4,3 mois pour les patientes sous placebo. L'étude ENGOT-OV16 de phase III montre que le niraparib offre également un bénéfice de survie aux femmes non BRCA muté. Plus de 500 patientes ayant un cancer de l'ovaire récidivant et répondant aux sels de platine ont été randomisées entre le niraparib et un placebo, qu'elles soient porteuses ou non d'une mutation germinale de *BRCA1/2* (9). Le bénéfice en terme d'augmentation de la survie sans progression est plus important chez les femmes porteuses d'une mutation (PFS médiane de 21,0 vs 5,5 mois, HR=0,27, p<0,0001) ce qui était attendu, mais il existe aussi un bénéfice pour les femmes non mutées (PFS médiane de 9.3 vs 4.3 mois, HR=0,45, p<0,0001). C'était la première fois qu'un tel bénéfice était observé dans cette maladie. Ceci a maintenant été montré avec l'olaparib (SOLO2) et le rucaparib (ARIEL3) (10,11). Ces médicaments sont disponibles pour ces patientes.

Les inhibiteurs de PARP ont été testés comme traitement de maintenance chez les patientes après une chimiothérapie de première ligne et une chirurgie de cytoréduction maximale. Nous attendons les résultats de l'étude PRIMA dans laquelle le niraparib est proposé chez toutes les femmes mais à l'ESMO nous avons eu les résultats de l'étude SOLO-1 pour les femmes présentant une mutation germinale *BRCA1/2*. Les résultats sont impressionnants (12). Un total de 391 patientes ayant répondu à une chimiothérapie de première intention et ayant subi une chirurgie de cytoréduction maximale R0 ont été randomisées entre l'olaparib et le placebo. Toutes ces femmes avaient une mutation germinale de *BRCA1/2* sauf 2 qui avaient une mutation somatique. La survie sans progression était améliorée de 70% après un suivi médian de 41 mois. Mieux encore le risque de décès était amélioré de 70% avec une survie de 3 ans passant de 27% à 60% (HR 0,3 ; IC 0,21 to 0,41 ; p<0,001). Nous attendons avec une grande impatience de pouvoir utiliser l'olaparib chez ces patientes.

FOCUS SUR LE MÉLANOME

Le traitement standard de la maladie métastatique reste une immunothérapie à base d'anticorps anti PD-1, nivolumab ou pembrolizumab. Pour les patients exprimant une mutation de BRAF V600, une double thérapie ciblée, inhibiteurs BRAF et MEK peut être proposée. Ces médicaments fonctionnent également et tout aussi bien chez les patients atteints de métastases cérébrales asymptomatiques et ne nécessitant pas de corticoïdes. Le pronostic de survie des patients a augmenté ces dernières années de façon considérable en passant d'une médiane de 6 mois à 39 mois (étude KEYNOTE-006, ASCO 2018). Cependant, presque 60%

des patients atteints d'un mélanome métastatique ne répondent pas à une immunothérapie. Il semble que la réponse à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées est d'autant meilleure que la charge tumorale soit plus faible et la maladie moins agressive. Dès lors, ces médicaments ont été testés chez des patients opérés mais à haut risque de rechute afin de prévenir une récurrence locale ou à distance, c'est ce que l'on appelle un traitement adjuvant.

Pour les patients atteints d'un envahissement ganglionnaire, soit un stade III, nous pouvons diminuer le risque de rechute et de décès grâce à un traitement adjuvant. En 2016, il avait été montré que l'ipilimumab, un anticorps anti CTLA-4 (un autre point de contrôle immunitaire), pouvait augmenter la survie à 5 ans de 11% des patients atteints d'un mélanome stade III traités par chirurgie mais à haut risque de rechute (65,4% vs 54,4% ; HR=0,72 ; p=0,001). En 2017 à l'ESMO, les résultats d'une autre étude en situation adjuvante ont été présentés (13). Neuf cent six patients ont été randomisés entre l'administration d'un anticorps anti PD-1, le nivolumab, ou d'un anticorps anti CTLA-4, l'ipilimumab. La survie sans rechute à 1 an est améliorée de 10% en faveur du nivolumab (71% vs 61% ; HR=0,65 ; p<0,0001) et au prix d'une toxicité beaucoup moins grande. Cette année, les résultats de l'étude EORTC comparant le pembrolizumab à un placebo a également été présenté (14). Après un suivi médian de 15 mois, il a été montré que le pembrolizumab diminuait de 43% le risque de récurrence (p<0,001) par rapport au placebo. Nous attendons encore les résultats de survie globale avec les anticorps anti-PD1 mais les résultats d'amélioration de la survie sans rechute sont tels que c'est devenu en 2018 un traitement standard remboursé pour tous les patients atteints d'un mélanome de stade 3 complètement résecté. L'autre traitement adjuvant standard sera les inhibiteurs MEK associés aux inhibiteurs BRAF pour les patients présentant une mutation BRAF V600 (15). La survie sans rechute à 3 ans est augmentée de 19% (58% vs 39% ; HR=0,47 ; p<0,001) et la survie globale à 3 ans de presque 10% (86% vs 77%, HR=0,57 ; p=0,0006). Ces inhibiteurs sont disponibles.

RÉFÉRENCES

1. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, *et al*; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 5 Epub ahead of print
2. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, *et al*; Impassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121
3. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, *et al*; De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 ;393(10166):51-60.

4. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10166):40-50.
5. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro Jr G *et al.* First-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): interim results from the phase 3 KEYNOTE-048 study. *Annals of Oncology*. Volume 29 Supplement 8 October 2018
6. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, *et al.*; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 5;378(14):1277-1290.
7. Motzer RJ, Penkov K, Haanen JBA G, Rini BI, Albiges L, Campbell MT, *et al.* A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) *Annals of Oncology*. Volume 29 Supplement 8 October 2018
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852-6
9. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, *et al.* Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec;375(22):2154-2164.
10. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, *et al.*; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284.
11. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, *et al.*; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390 (10106):1949-1961.
12. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, *et al.*. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, *et al.*; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835.
14. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801
15. Long GV, Hauschild A, Santinami M, *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1