



Quelques points forts de l'ASCO 2013 dans le domaine "Cancer et os"

Jean-Jacques BODY

CHU Brugmann, Université Libre de BRUXELLES, BELGIQUE

À propos du dénosumab

Les présentations les plus originales à propos du dénosumab concernaient ses effets secondaires, tandis que la plus grande efficacité du dénosumab par rapport à l'acide zolédronique (AZ) était confirmée dans les cancers urologiques (Abstract 5079, Costa et al.) et que le point était fait sur l'inclusion des patientes dans l'étude adjuvante dans le cancer du sein (étude D-Care) dont les premiers résultats ne sont toutefois pas attendus avant fin 2016 (Abstract TPS662, Goss et al.). L'impossibilité de tirer des conclusions valables concernant l'efficacité ou l'inefficacité du dénosumab dans le myélome multiple était justifiée dans la présentation de Raje et al. (Abstract 8589), notamment à cause d'un déséquilibre majeur dans les facteurs pronostiques entre les deux bras de l'étude comparant le dénosumab à l'AZ.

*** Hypocalcémie et dénosumab** (Abstract 9628, Body et al.)

Cette présentation rapporte l'incidence et les facteurs de risque d'hypocalcémie dans l'analyse intégrée des trois études de phase III comparant l'AZ au dénosumab (5723 patients). Globalement, l'incidence d'hypocalcémie était de 12,4% dans le groupe dénosumab vs 5,3% dans le groupe AZ. La majorité des épisodes d'hypocalcémie était de grade 2 (Ca corrigé entre 7,0 et 8,0 mg/dl ou 1,75 et 2,0 mmol/L), en l'occurrence 9,3% dans le groupe dénosumab et 3,9% dans le groupe AZ. L'incidence de l'hypocalcémie post-dénosumab était moindre chez les patients prenant une supplémentation en calcium /vitamine D. La survenue d'une hypocalcémie était la plus fréquente chez les patients atteints d'un cancer prostatique (20,5% dans le groupe dénosumab vs 5,5% dans le groupe AZ). La plupart des épisodes d'hypocalcémie ont été enregistrés dans les 6 premiers mois du traitement, ce qui a des conséquences pratiques évidentes. Ceci pourrait être la conséquence d'un déficit prolongé en vitamine D préalablement au traitement par dénosumab.

Cette analyse suggère l'importance d'une supplémentation adéquate en calcium et vitamine D pendant un traitement par dénosumab et la nécessité de corriger une hypocalcémie due à un déficit en vitamine D avant d'entamer le traitement. Si la fonction rénale ne doit pas être suivie durant un traitement par dénosumab, la calcémie doit par contre l'être régulièrement.

* **Ostéonécrose de la mâchoire (ONM) et dénosumab** (Abstract 9640, Lipton et al.)

Dans l'analyse intégrée des trois études de phase III comparant l'AZ au dénosumab, le pourcentage de patients présentant une ONM était numériquement supérieur dans le groupe dénosumab (63/2841 patients = 1,9%) que dans le groupe AZ (44/2836 patients = 1,3%), mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,085$). Il est intéressant de noter que la durée médiane de traitement avant la survenue de l'ONM était quasi identique dans les deux groupes (15,6 mois dans le groupe dénosumab et 15,8 mois dans le groupe AZ).

À propos de l'acide zolédronique (AZ)

Cancer de la prostate réfractaire à la castration (CRPC) : l'étude TRAPEZE

(Abstract LBA5000, James et al.)

757 patients présentant un CRPC ont tous reçus 10 cycles de docétaxel toutes les 3 semaines (+ prédnisolone) et étaient randomisés en 4 groupes : pas de traitement complémentaire, addition d'AZ 4 mg à chaque cycle, addition d'une seule injection de Sr89 (150 MBq) au J28 du 6ème cycle, et enfin addition d'AZ et de Sr89. Le but primaire de l'étude était le délai sans progression osseuse clinique ("*clinical progression-free survival*", CPFS), définie par un événement osseux clinique, le décès du patient ou une progression des douleurs osseuses. Le CPFS était significativement prolongé dans les groupes ayant reçu le Sr89 (Risque relatif = RR 0,85 ; IC 95%, 0,72-0,99 ; $p=0,036$) mais pas dans ceux ayant reçu l'AZ. Par contre, l'intervalle sans événement osseux ("*SRE-free interval*"), qui était un des buts secondaires de l'étude, n'était pas influencé par le Sr89, mais était significativement prolongé par l'AZ (RR 0,76 ; IC 95%, 0,61-0,93 ; $p=0,008$). Il y avait également moins de fractures et moins de compressions médullaires chez les patients traités par AZ. La survie n'était pas différente entre les 4 groupes.

Deux études ayant testé l'efficacité de l'AZ en néoadjuvant :

- * Étude **NEO-ZOTAC** (Abstract 1028, Charehbili et al.) : 250 patientes présentant un cancer du sein au stade II ou III, HER2-, furent randomisées en deux bras, chimiothérapie de type TAC (docétaxel, adriamycine, cyclophosphamide) avec ou sans AZ donné toutes les 3 semaines pendant les 6 cycles de traitement. Le taux de réponse pathologique complète (qui était le but primaire de l'étude) fut quasi identique dans les deux bras (18% dans le groupe TAC et 18,2% dans le groupe TAC + AZ ; $p=1,00$). Il n'y avait pas d'influence du status ménopausal sur le taux de réponses.
- * Étude du "**JONIE Study Group**" (Abstract #1029 Horiguchi et al) : 180 patientes présentant un cancer du sein au stade II ou III, HER2-, furent randomisées en deux bras, chimiothérapie de type FEC suivi par du paclitaxel hebdomadaire avec ou sans AZ toutes les 3 semaines pendant les 7 "cycles" de traitement. Les résultats doivent à nouveau être considérés comme négatifs, mais peut-être à cause de la puissance insuffisante de l'étude. Le taux de réponse pathologique complète (qui était le but primaire de l'étude) fut de 7,8% dans le groupe chimio seule et de 14,8% dans le groupe chimio + AZ ($p=0,068$), et, chez les femmes ménopausées, de 5,4% dans le groupe chimio seule et de 18,4% dans le groupe chimio + AZ ($p=0,15$). Les résultats étaient significatifs dans le sous-groupe des patientes ménopausées présentant une tumeur "triple négative", mais la discussion de l'étude a abouti à la conclusion qu'elle devait être considérée comme négative.

A propos du radium-223 (Ra-223)

- * L'efficacité du Ra-223 a été démontrée dans une étude en double aveugle contre placebo (essai **ALSYMPCA**) chez 921 patients présentant des métastases osseuses dans le cadre d'un cancer prostatique au stade réfractaire à la castration. Les patients avaient progressé sous docétaxel, avaient été réfutés pour cette thérapeutique ou la refusaient. Le Ra-223 (ou le placebo) était donné à 6 reprises et le but primaire de l'étude fut atteint, en l'occurrence une amélioration de la survie globale.
- * Deux présentations ont apporté des données complémentaires à cette publication pivotale (Parker C et al, NEJM 2013) :
 - Nilsson et al. [Abstract #5038] ont essentiellement analysé l'**efficacité antalgique** du traitement par Ra-223. Le nombre d'événements osseux douloureux par année-patient était de 1,63 dans le groupe Ra-223 versus 2,55 dans le groupe placebo (RR 0,64 ; IC 95%, 0,54 - 0,76 ; P < 0,0001). Le délai pour recourir aux opiacés était significativement prolongé (p=0,002). La qualité de vie était significativement améliorée pendant et à la fin du traitement, mais il n'y avait plus de différence significative au suivi à 20 semaines.
 - Vogelzang et al. [Abstract #5068] ont rapporté que la **prolongation de la survie** dans cet essai était indépendante d'un traitement antérieur par docétaxel. Chez les patients non prétraités par docétaxel (n=352), la survie médiane était de 16,1 mois dans le groupe Ra-223 versus 11,5 mois dans le groupe placebo (p=0,039) ; chez les patients préalablement traités par docétaxel (n=174), la survie médiane était de 14,4 mois dans le groupe Ra-223 versus 11,3 mois dans le groupe placebo (p= 0,003).