

Points forts du congrès de l'ESMO 2025

Présentation complète avancées majeurs en recherche sur le cancer du sein présentées à l'ESMO 2025

Le congrès 2025 de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) a présenté des essais cliniques de pointe en science translationnelle du cancer. Les sessions ont dévoilé des données susceptibles de changer les pratiques pour les stades précoce du cancer du sein, le cancer du sein métastatique et les soins infirmiers en cancérologie. Ce résumé propose une vue complet des essais cliniques majeurs présentés lors de la conférence, en instant sur leur potentiel à redéfinir les normes de traitement du cancer du sein.

Cinq ans de résultats pour NATALEE : ribociclib (RIB) adjuvant plus inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) chez les patients atteintes d'un cancer du sein précoce (CSP) à récepteurs hormonaux + (RH+) et récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain 2- (HER2-)¹

Contexte

L'essai de phase 3 NATALEE a démontré que le RIB adjuvant plus IANS apporte un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie sans maladie invasive (SSMI) chez les patients atteintes d'un CSP RH+/HER2- de stade II et III. L'analyse d'efficacité à 5 ans, spécifiée dans le protocole, a été présentée à l'ESMO 2025.

L'essai NATALEE

Les patients atteintes d'un CSP RH+/HER2- ont été randomisées 1:1 vers RIB + IANS (létrozole ou anastrozole), ou l'IANS seul. Les hommes et les femmes préménopausées ont reçu de la goséroléline. Les patients ont été inclus s'ils présentaient un stade anatomique IIA, IIB ou III selon la 8e édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le critère d'évaluation principal (SSMI) et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité, incluant la survie sans maladie à distance (SSMD), la survie sans récidive à distance (SSRD) et la survie globale (SG), ont été évalués selon les méthodes de Kaplan-Meier. Les comparaisons statistiques ont été effectuées selon le test du log-rank stratifié.

Résultats

À la date de coupure des données, toutes les patients avaient terminé le traitement par RIB, et 36 % du bras RIB + IANS et 34,4 % du bras IANS seul avaient terminé 5 ans de traitement par IANS. Avec un suivi méd de la SSMI de 55,4 mois, le RIB + IANS a démontré un bénéfice persistant en SSMI par rapport à l'IANS seul, avec un *hazard ratio* (HR) de 0,716 (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,618-0,829 ; *P* nominal unilatéral < 0,0001). Les taux absolus de SSMI étaient de 90,8 % contre 88,0 % à 3 ans, 88,3 % contre 83,9 % à 4 ans, et 85,8 % contre 81,0 % à 5 ans. Cela représentait une amélioration absolue de 2,7 % à 3 ans, 4,4 % à 4 ans et 4,5 % à 5 ans, respectivement.

Le bénéfice en SSMI a été observé des tous les sous-groupes, y compris N0 (HR, 0,606 ; IC à 95 % : 0,372-0,986). Le RIB + IANS a également démontré un bénéfice continu en SSMD (HR, 0,709 ; IC à 95 % : 0,608-0,827) et en SSRD (HR, 0,699 ; IC à 95 % : 0,594-0,824) par rapport à l'IANS seul. Une tendance positive en matière de SG en faveur du RIB + IANS (HR, 0,800 ; IC à 95 % : 0,637-1,003) ; P nominal unilatéral - 0,026) est apparue. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé avec un temps de suivi médian d'environ 2 ans après l'arrêt du RIB.

Conclusion

Dans cette analyse de référence à 5 ans, avec des données d'efficacité matures, le RIB + IANS a réduit le risque de récidive de la maladie invasive et à distance par rapport à l'IANS seul, y compris chez les patients atteintes d'une maladie N0 à haut risque. Les conclusions cliniques indiquent une tendance positive continue en matière de SG en faveur du RIB + IANS.

L'avantage de survie croissant, les bénéfices soutenus et la réduction significative du risque de récidive confirment les avantages d'un traitement par RIB adjuvant plus IANS chez les patients atteintes d'un CSP RH+/HER2-.

Résultats primaires de survie globale (SG) de l'abémaciclib adjuvant plus hormonothérapie (HT) pour le CSP RH+ HER2- à haut risque, issues de MonarchE²

Contexte

Chez les patients atteintes d'un CSP HR+ HER2- à haut risque et ganglionnaire positif, le traitement adjuvant pendant 2 ans par abémaciclib +T a démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente par rapport à une HT seule en termes de survie sans maladie invasive (SSMI) et de survie sans récidive à distance (SSRD). Cependant, environ 650 décès dans la population en intention de traiter (ITT) ont déclenché une analyse primaire de la SG.

Essai MonarchE

MonarchE est un essai de phase 3, ouvert, randomisé, chez des patients atteintes d'un CSP RH+ HER2- à haut risque. Les patients ont été randomisées (1:1) pour recevoir une HR pendant au moins 5 ans ± abémaciclib pendant les 2 premières années. Le CSP à haut risque était défini soit par ≥ 4 ganglions lymphatiques axillaires (GLA) positifs, soit par 1 à 3 GLA + soit une maladie de grade 3, soit une tumeur de ≥ 5 cm (Cohorte 1). Les patients avec 1 à 3 GLA positifs et un Ki67 central $\geq 20\%$ ont été incluses dans la Cohorte 2. La population ITT était composée des Cohortes 1 ($n = 5120$) et 2 ($n = 517$).

Résultats

L'un des points forts de l'ESMO 2025 était la présentation des données actualisées de l'essai MonarchE, montrant les résultats primaires de la SG (critères d'évaluation secondaire) ainsi que les données actualisées de la SSMI et de la SSRD. Dans la population ITT, avec un suivi médian de 6,3 ans, 301 patients dans le bras abémaciclib + HT et 360 patients dans le bras HT seule sont décédées. Comparé à l'HT seule, l'ajout d'abémaciclib à l'HT a réduit le risque de décès de 15,8 % avec un HR de 0,84 (IC à 95 % 0,72-0,98 ; $P = 0,027$). Les bénéfices en SSMI et en SSRD ont persisté jusqu'à 7 ans, avec un HR de 0,73 (IC à 95 % 0,66-0,82) et 0,75 (IC à 95 % 0,66-0,84), respectivement. À 7 ans, la SSMI était de 77,4 % avec abémaciclib + HT contre 70,9 % avec HT, et la SSRD était de 80,0 % contre 74,9 %.

Principales conclusions

L'ajout de 2 ans d'abémaciclib adjuvant à l'HT a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport à l'HT seule chez les patients atteintes d'un CSP RH+ HER2- à haut risque. À 7 ans, l'abémaciclib + HT

a démontré un bénéfice soutenu en SSMI et en SSRD, et les données de sécurité à long terme n'ont soulevé aucune inquiétude quant aux toxicités tardives.

Conclusion

L'abémaciclib adjuvant améliore significativement la SG dans le CSP RH+ à haut risque, en particulier chez les patients préménopausés et ceux avec plus de 10 ganglions positifs. Les bénéfices en SSMI étaient persistants.

Premières données de l'essai DESTINY-Breast11 évaluant le trastuzumab déruxtécan (T-DXd) néoadjuvant seul ou le T-DXd suivi par le paclitaxel, le trastuzumab et le pertuzumab (T-DXd-THP) par rapport à la chimiothérapie pour le CSP HER2+ à haut risque³

Contexte

Pour les patients atteintes d'un CSP HER 2+, le traitement standard de soins (Standard of Care, SOC) néoadjuvant actuel est le trastuzumab (H) plus le pertuzumab (P), administrés simultanément ou séquentiellement avec un polychimiothérapie. Le T-DXd (*Trastuzumab Deruxtecan*), un conjugué anticorps-médicament composé du trastuzumab lié à une charge utile inhibitrice de la topoisomérase I, est approuvé pour le traitement des adultes atteintes d'un cancer du sein non résécable ou métastatique RH+ HER2-faible ou HER2-ultrafaible. L'essai DESTINY-Breast11 compare le T-DXd néoadjuvant ou le T-DXd-THP par rapport à la doxorubicine et le cyclophosphamide à dose dence (ddAC) -THP, dans le cadre d'une étude de phase III, multicentrique, ouverte et randomisée.

Essai DESTINY-Breast11

Les adultes atteintes d'un CSP HER2+ à haut risque non traité ont été randomisées pour recevoir le T-DXd, le T-DXd-THP ou le ddAC-THP. Le critère d'évaluation principal évalué était la réponse pathologique complète (RpC), et les critères d'évaluation secondaires incluaient la survie sans événement (SSE) et la sécurité.

Résultats

En mars 2025, 321 et 320 patients ont été randomisées dans les bras T-DXd-THP et ddAC-THP, respectivement. Les taux de RpC observés étaient de 67,3 % pour le groupe T-DXd-THP et de 56,3 % pour le groupe ddAC-THP. À la date de coupure des données, une tendance précoce favorable de la SSE a été observées dans le bras T-DXd-THP par rapport au bras ddAC-THP.

Les taux d'événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 étaient de 37,5 % pour le T-DXd-THP contre 55,8 % pour le ddAC-THP. Une incidence accrue de dysfonctionnement ventriculaire gauche a été notée, avec 1,9 % dans T-DXd-THP contre 9,0 % dans ddAC-THP. Cependant, aucun EI n'a empêché la chirurgie dans aucun des bras.

Conclusion

Le T-DXd-THP néoadjuvant a démontré une amélioration statistiquement significative de la RpC, une tendance précoce favorable de la SSE, et un profil de sécurité amélioré par rapport au ddAC-THP. L'amélioration de l'efficacité clinique et la toxicité réduite du T-DXd-THP néoadjuvant par rapport au ddAC-THP indiquent son potentiel en tant que nouveau protocole sans anthracycline pour les patients atteintes d'un CSP HER2+ à haut risque.

Résultats du suivi à cinq ans de l'essai POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer)⁴

Contexte

La majorité des jeunes femmes atteintes d'un CSP (cancer du sein précoce) présentent une maladie RH+ (à récepteurs hormonaux positifs) et l'hormonothérapie (HT) à long terme après la chirurgie empêche la conception. L'essai POSITIVE est une étude évaluant les issues de la grossesse et la sécurité de l'interruption de l'HT adjuvante chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein RH+ désirant une grossesse.

Les résultats actualisés sur l'intervalle sans cancer du sein (ISCS), l'intervalle sans récidive à distance (ISRD), les issues de grossesse et de fécondation *in vitro*, ainsi que la reprise de l'HT sont désormais disponibles.

L'essai POSITIVE

Essai prospectif à bras unique évaluant l'interruption temporaire de l'HT adjuvante, après 18 à 30 mois et pour une durée maximale de 2 ans, en vue d'une grossesse chez les jeunes survivantes du cancer du sein. L'étude a inclus 518 femmes éligibles de 2014 à 2019, avec une comparaison à un groupe de contrôle externe apparié (issues des essais SOFT/TEXT), pour l'estimation des taux d'événements à 5 ans pour l'ISCS et l'ISRD.

Résultats

Avec un suivi médian de 71 mois dans la cohorte POSITIVE et de 80 mois dans la cohorte de contrôle SOFT/TEXT, l'incidence cumulative à 5 ans des événements d'ISCS était de 12,3 % dans POSITIVE et de 13,2 % dans SOFT/TEXT. L'incidence cumulative à 5 ans des événements d'ISRD était de 6,2 % dans POSITIVE et de 8,3 % dans SOFT/TEXT. Parmi les 497 femmes suivies pour les issues de grossesse, 75,8 % ont eu au moins une grossesse durant l'essai, 69 % ont eu au moins une naissance vivante, représentant 440 nouveau-nés, et 75 patients ont eu plus d'une naissance vivante durant l'essai.

Une analyse de référence à 18 mois a confirmé que les patients qui avaient eu une grossesse présentaient des événements d'ISCS similaires à celles qui n'en avaient pas eu. L'incidence cumulative à 5 ans des événements d'ISCS était de 14,0 % (IC à 95 % 9,6 % à 20,2 %) chez les 180 patients suivis pendant au moins 2 ans et restées sans maladie, 352 (82 %) ont repris l'HT. Le suivi en cours aidera à évaluer les résultats à long terme.

Conclusion

Chez les jeunes patients atteintes d'un cancer du sein, l'interruption temporaire de l'HT en vue d'une grossesse n'augmente pas le risque d'événements liés au cancer du sein au suivi à 5 ans. Plus des deux tiers des femmes ont eu une naissance vivante, et la plupart ont repris l'HT conformément au protocole.

L'arrêt temporaire de l'HT permet aux jeunes survivantes du cancer du sein de concevoir et de mener à bien une grossesse, et cette pause thérapeutique n'altère pas les intervalles sans maladie ou les intervalles sans récidive chez ces patients.

Résultats primaires d'ASCENT-03 : Une étude randomisée de phase III comparant le sacituzumab govitecan (SG) à la chimiothérapie chez des patients atteintes d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) avancé non traité précédemment, et inéligibles aux inhibiteurs de PD-(L)1 (PD-[L]1i)⁵

Contexte

Pour les patients atteintes d'un CSTNm métastatique (CSTNm) qui ne peuvent pas recevoir de PD-(L)1i, les options thérapeutiques sont limitées. Les résultats de l'essai ASCENT ont montré un bénéfice significatif en termes de survie sans progression (SSP) avec le SG (un anticorps-médicament conjugué dirigé contre Trop-2 et lié à un inhibiteur de la topoisomérase), par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteintes d'un CSTNm prétraitées. De même, l'essai ASCENT-04 a démontré un bénéfice du SG + pembrolizumab par rapport à la chimiothérapie + pembrolizumab en première ligne de CSTNm PD-L1 positif. L'essai ASCENT-03 est une étude randomisée de phase III évaluant le SG en première ligne par rapport à la chimiothérapie chez les patients atteintes d'un CSTNm localement avancé non résécable ou métastatique qui sont inéligibles à un PD-(L)1i.

Essai ASCENT-03

Les patients diagnostiqués avec un CSTNm PD-L1 négatif ou un CSTNm PD-L1 positif mais qui n'étaient pas en mesure de recevoir un PD-(L)1i en raison d'une comorbidité ou d'une utilisation antérieure dans le cadre curatif ont été incluses. La randomisation (1:1) en bras SG ou chimiothérapie (paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine + carboplatine) a été stratifiée par statut de la maladie et zone géographique. Le critère d'évaluation principal était la SSP et les critères d'évaluation secondaires clés comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO), la durée de réponse (DR) et la sécurité.

Résultats

558 patients (279 dans chaque groupe) atteintes d'un CSTNm ont été randomisées, avec un suivi médian de 13,2 mois. Le SG a montré une amélioration significative de la SSP médiane de 9,7 mois contre 6,9 mois avec la chimiothérapie, et un HR de 0,62 (IC à 95 % 0,50-0,78 ; $P < 0,0001$).

La DR médiane était de 12,2 mois contre 7,2 mois, tandis que les données de SG étaient immatures. L'événement indésirable (EI) survenant sous traitement de grade ≥ 3 le plus fréquent était la neutropénie, observée chez 43 % avec le SG et 41 % avec la chimiothérapie. La diarrhée a été observée chez 9 % avec le SG et l'anémie chez 16 % avec la chimiothérapie.

Conclusion

La SG a conduit à une amélioration statistiquement significative de la SSP et à des réponses plus durables par rapport à la chimiothérapie dans le CSTNm en première ligne. Le profil de sécurité du SG était gérable, et le taux d'arrêt de traitement dû à des EI survenant sous traitement était plus faible avec le SG.

Ces données soutiennent le SG comme un nouveau potentiel traitement standard de soins (SOC) pour les patients atteintes d'un CSTNm non traité précédemment et inéligibles à un PD-(L)1i.

Résultats rapportés par les patients (RRP) de l'essai SERENA-6 : camizestrant (CAMI) + inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (iCDK4/6) pour les mutations émergentes *ESR1* (*ESR1m*) pendant l'hormonothérapie de première ligne, avant la progression de la maladie, chez les patients atteintes d'un CS avancé (CSA) RH+ HER2-⁶

Contexte

Chez les patients atteintes d'un CSA RH+ HER2-, l'émergence d'*ESR1m* pendant le traitement de première ligne par inhibiteur de l'aromatase (IA) plus iCDK4/6 est une cause fréquente de résistance acquise au traitement. Dans l'essai SERENA-6, le fait de faire passer les patients avec *ESR1m* au CAMI plus iCDK4/6, une thérapie bien tolérée, a entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie sans progression

(SSP) par rapport à l'IA plus iCDK4/6. Une conclusion clé soutenant l'approche thérapeutique SERENA-6 était une réduction du risque de détérioration de l'état de santé global (ESG) / de la qualité de vie (QdV). Lors du congrès ESMO 2025, les résultats des RRP supplémentaires ont été présentés.

L'essai SERENA-6

Les instruments de RRP, évalués à des moments prédéfinis, comprenaient le questionnaire de qualité de vie de l'EORTC (QLQ-C30), le module spécifique au cancer du sein (QLQ-BR23) et l'impression globale du patient sur la tolérance du traitement (PGI-TT). Le délai jusqu'à détérioration (DJD) des symptômes du sein et du bras, de la douleur et du fonctionnement physique étaient des critères d'évaluation secondaire prédéfinis.

Résultats

315 patients ont été randomisés pour passer à CAMI (n = 157) ou poursuivre l'IA (n = 158) tout en maintenant l'iCDK4/6. L'analyse du DJD a montré que le CAMI + iCDK4/6 réduisait le risque de détérioration cliniquement significative de l'ESG/QdV global et de la douleur. Les HR étaient également favorables pour le fonctionnement physique, le fonctionnement des rôles, les symptômes du sein et les symptômes du bras. Concernant le PGI-TT, la plupart des patients ont déclaré n'être « pas du tout » ou « peu » gênées par les effets secondaires du traitement anticancéreux à travers les différents moments d'évaluation. À la semaine 2, 14 % des patients recevant le CAMI + iCDK4/6 contre 18 % de celles recevant l'IA + iCDK4/6 ont déclaré être « quelque peu », « beaucoup » ou « énormément » gênées par les effets secondaires.

Conclusion

L'efficacité clinique et le profil de sécurité gérable du CAMI + iCDK4/6, combinés aux RRP de l'essai SERENA-6, soutiennent cette combinaison comme une nouvelle stratégie thérapeutique potentielle pour améliorer les résultats chez les patients atteintes d'un CSA RH+ HER2-. Les résultats montrent que la combinaison CAMI + iCDK4/6 aidera à surmonter l'émergence d'*ESR1m*, avant la progression de la maladie, pendant la première ligne d'IA + iCDK4/6.

Analyse préliminaire de l'essai SOLTI-RIBOLARIS : Réduction du risque de récidive (RRR) après ribociclib (RIB) plus hormonothérapie (HT) néoadjuvante dans le cancer du sein (CS) RH+ HER2- à haut risque clinique⁷

Contexte

Les inhibiteurs de iCDK4/6 sont approuvés pour le CS RH+ HER2- à un stade précoce. Les essais NeoPAL et CORALLEEN ont montré que l'iCDK4/6 en association avec l'HT a une efficacité similaire à la polychimiothérapie chez les patients atteintes du sous-type de CS basé sur le PAM50 B luminal. L'essai RIBOLARIS évalue si les patients dont la maladie présente un faible score de RRR (*Risk of Recurrence*) après un RIB et HT néoadjuvante peuvent se voir épargner la chimiothérapie adjuvante en toute sécurité.

Essai RIBOLARIS

RIBOLARIS est un essai multicentrique, en ouvert et à un seul bras, mené chez des patients atteintes d'un CS RH+ HER2- de stade II, grade 2/3, Ki67 ≥ 20 %, opérable en première intention, et candidates à une chimiothérapie adjuvante. L'essai évalue le RIB-HT chez les patients dont la tumeur présente un faible score de RRR après six cycles néoadjuvants de RIB-HT, suivis d'une chirurgie dans les 10 jours. Les patients présentant des tumeurs avec un score de RRR moyen/élevé reçoivent un traitement basé sur la chimiothérapie suivi de RIB-HT.

Résultats

Les résultats de l'analyse intermédiaire pré-planifiée sur 686 chirurgies ont été présentées à l'ESMO 2025. Parmi celles-ci, 52,6 % ont atteint un faible score de RRR avec une moyenne de 11,3 % (IC à 95 % 10,5-12,2), tandis que 47,4 % présentaient un score de RRR moyen/elevé avec une moyenne de 36,9 (IC à 95 % 34,2-39,5). Les événements indésirables survenant sous traitement (EIST) de sévérité grade 3-4 les plus fréquents étaient la neutropénie (grade 3 : 46,3 % ; grade 4 : 3,5 %) et l'augmentation des transaminases (grade 3 : 10,4 % ; grade 4 : 1,5 %). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Conclusion

Les résultats confirment et élargissent les conclusions des essais CORALLEEN et NeoPAL, démontrant qu'un sous-groupe de patients atteintes d'un CS RH+ HER2- qui obtiennent un profil RRR bas après un traitement néoadjuvant par RIB plus létrazole pourrait être épargné de la chimiothérapie adjuvante en toute sécurité.

Références

1. Crown, J. P. *et al.* (2025). Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): NATALEE 5-year outcomes. [Abstract LBA14]. Résumé extrait de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>
2. Johnston, S. *et al.* (2025). Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology*.
3. Harbeck, N. *et al.* (2025). DESTINY-Breast11: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone (T-DXd) or followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (T-DXd-THP) vs SOC for high-risk HER2+ early breast cancer (eBC). [Abstract 291O]. Résumé extrait de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Presidential+Symposium+1>
4. Peccatori, F. A. *et al.* (2025). 5-year follow-up results from the POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) trial. [Abstract LBA12]. Résumé extrait de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>
5. Cortés, J. *et al.* (2025). Primary results from ASCENT-03: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with previously untreated advanced triple-negative breast cancer (TNBC) who are unable to receive PD-(L)1 inhibitors (PD-[L]1i). [Abstract LBA20]. Résumé extrait de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+paper+session+2%3A+Breast+cancer%2C+metastatic>
6. Mayer, E. L. *et al.* (2025). Patient-reported outcomes in the SERENA-6 trial of camizestrant plus CDK4/6 inhibitor in patients with advanced breast cancer and emergent ESR1 mutations during first-line endocrine-based therapy. *Annals of Oncology*.
7. Cottu, P. H. *et al.* (2025). Risk of recurrence (ROR) after neoadjuvant ribociclib plus ET in clinically high-risk ER+/HER2- BC: Preliminary analysis of the SOLTI-RIBOLARIS trial. [Abstract 296O]. Résumé extrait de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>