Données de vie réelle de tolérance et d'efficacité du pembrolizumab (P) associé à la chimiothérapie (CT) en situation néoadjuvante des cancers du sein triple négatifs (CSTN)
Etude REALIKEY

Louis-Marie Chenet[1,2], Alexandra Forestier[1], Emilie Bogart[1], Marie-Cécile Le Deley[1], Audrey Mailliez[1,*]
1.Centre Oscar Lambret, Lille; 2.Université de Lille, UFR3S Médecine, Lille

1. Introduction

L'essai KEYNOTE 522 a évalué l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab (P) associé à une chimiothérapie (CT) néoadjuvante par carboplatine + paclitaxel puis epirubicine + cylophosphamide et poursuivi seul en adjuvant. Cet essai a montré un bénéfice significatif en survie sans événement et en survie globale (1).
L'objectif de l'étude REALIKEY était d'évaluer la sécurité et l'efficacité en vie réelle du P + CT en néoadjuvant, suivi d'une chirurgie, de P en adjuvant, et d'une radiothérapie si nécessaire.

2. Matériels et Méthodes

Période d'inclusion	**Mai 2022 – Avril 2023**
Critères d'inclusion	CSTN confirmé histologiquement stade II ou III et traité au Centre Oscar Lambret (Lille), ayant débuté un traitement par P + CT en néoadjuvant
Critère de jugement principal	Sécurité: Grade ≥3 (G3+) Toxicités (Grade CTCAE) (pendant P + CT néoadjuvant, P adjuvant, chirurgie, radiothérapie)
Critères de jugement secondaire (efficacité)	• Taux de pCR • Survie sans maladie (SSM) et survie globale (SG)
Considérations statistiques	• Estimation de l'incidence cumulée des toxicités G3+: Kalbfleisch & Prentice pour prendre en compte les événements compétitifs (décès) • Etude association entre co-variables et risque de toxicité G3+ par modèle Fine & Gray (estimation de subdistribution-Hazard Ratio, sHR)

3. Résultats

1. Population

N = 65 N = 100% Indice de performance 0-1: 100% Âge médian: 49 ans (min-max, 26-75)

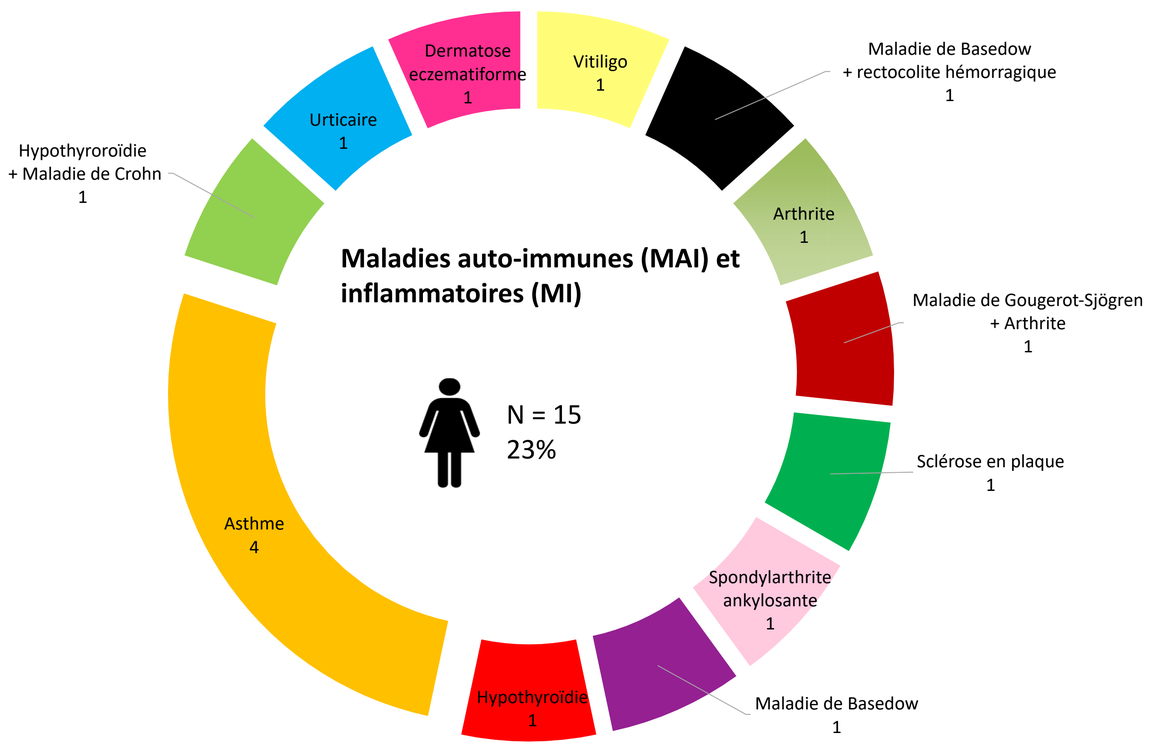


Figure 1: *Caractéristiques des maladies auto-immunes (MAI) et inflammatoires (MI) de la population étudiée lors de l'inclusion*

2. Sécurité (1/5)

Tableau 1: *Nombre de patientes ayant présenté une toxicité au cours de l'étude*

Grade	Pembrolizumab + Chimiothérapie N = 65 N (%)	Pembrolizumab (Néoadj + Adj) N = 65 N (%)	Chirurgie N = 64 N (%)	Radiothérapie N = 58 N (%)
≥ 1	65 (100)	60 (92)	20 (31)	54 (93)
≥ 3	53 (82)	31 (48)	5 (8)	3 (5)

Tableau 2: *Nombre de patientes ayant présenté une toxicité attribuée au pembrolizumab*

	Total N = 65 N (%)	Néoadjuvant N = 65 N (%)	Adjuvant N = 58 N (%)
Grade maximal			
Aucun	5 (8)	10 (15)	12 (21)
1	5 (8)	11 (17)	9 (16)
2	24 (37)	22 (34)	24 (41)
3	26 (40)	17 (26)	12 (21)
4	5 (8)	5 (8)	1 (2)
Au moins 1 consultation auprès d'un spécialiste			
Oui	25 (38)	34 (52)	32 (55)
Non	40 (62)	31 (48)	26 (45)

2. Sécurité (2/5)

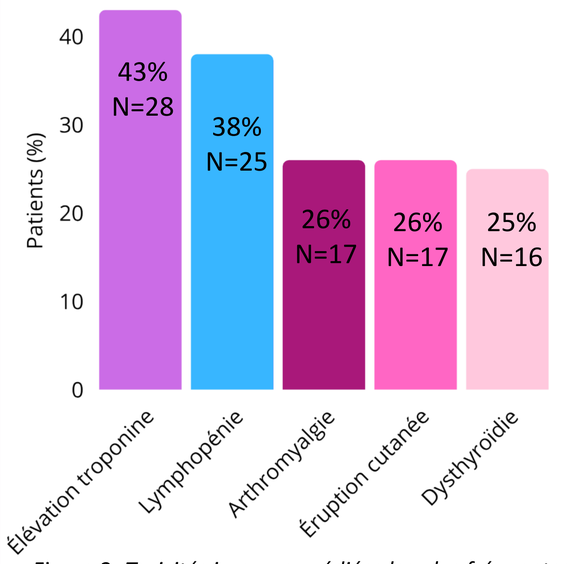


Figure 2: *Toxicités immuno-médiées les plus fréquentes, tout grade (%)*

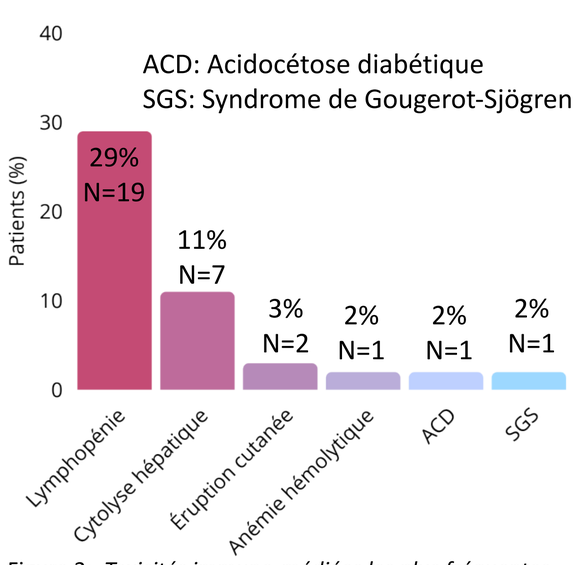


Figure 3: *Toxicités immuno-médiées les plus fréquentes de grade ≥3 (%)*

- La toxicité immuno-médiée le plus fréquente était l'élévation de la troponine (Figure 2).
- Malgré cette augmentation de la troponine, aucun autre dommage cardiaque tel qu'une myocardite induite n'a été signalé.
- Aucun décès toxique n'a été déclaré.

- Globalement, l'incidence cumulative de toxicité G≥3 à 6 mois était de 72 % (60-82%).
- En analyse multivariée, **l'antécédent de MAI ou MI et le statut HER-2 low** étaient significativement associées au risque de **développer une toxicité G≥3**
  - **$sHR_{(MAI-MI)}$ = 2.15, 95%CI 1.07-4.31, p=0.030**
  - **$sHR_{(HER2-low)}$ = 1,83, 95%CI 1.00-3.33, p=0.017**

2. Sécurité (3/5)

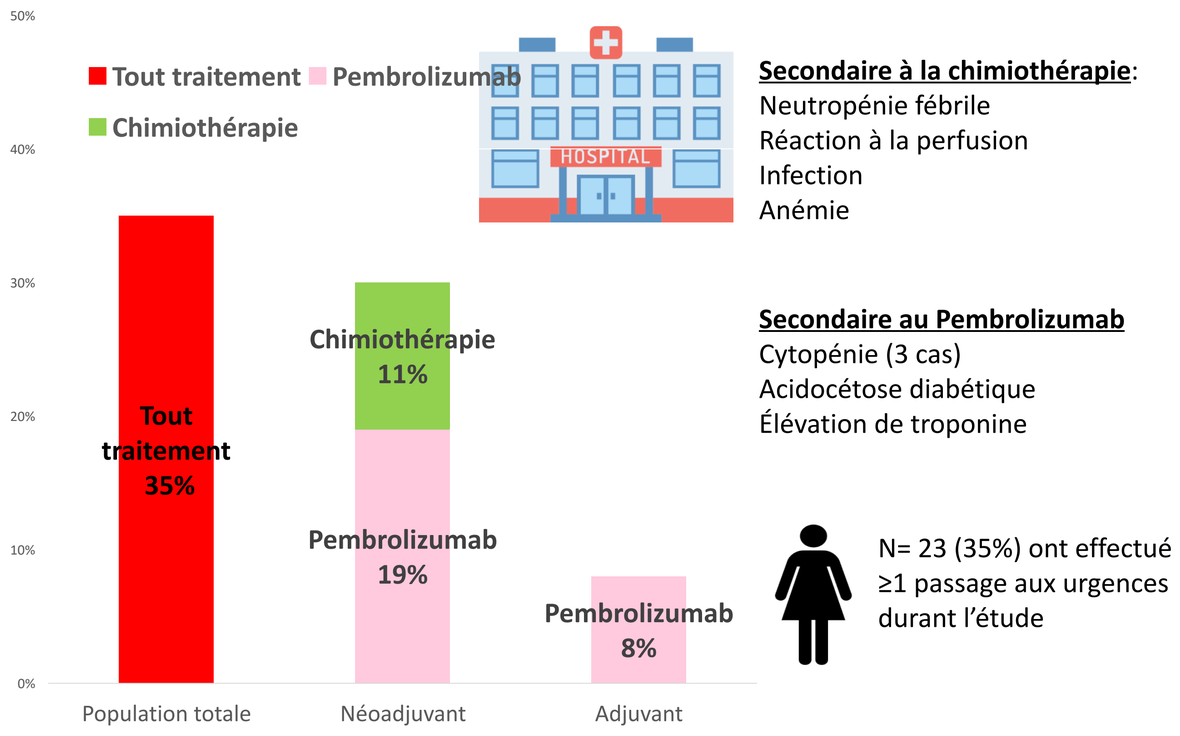


Figure 4: *Pourcentage de patientes ayant eu ≥1 passage aux urgences durant l'étude*

2. Sécurité (4/5)

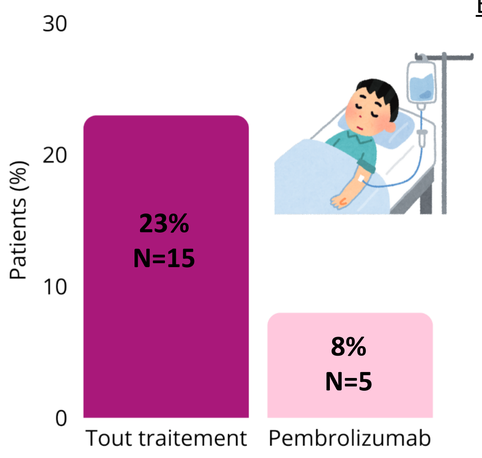
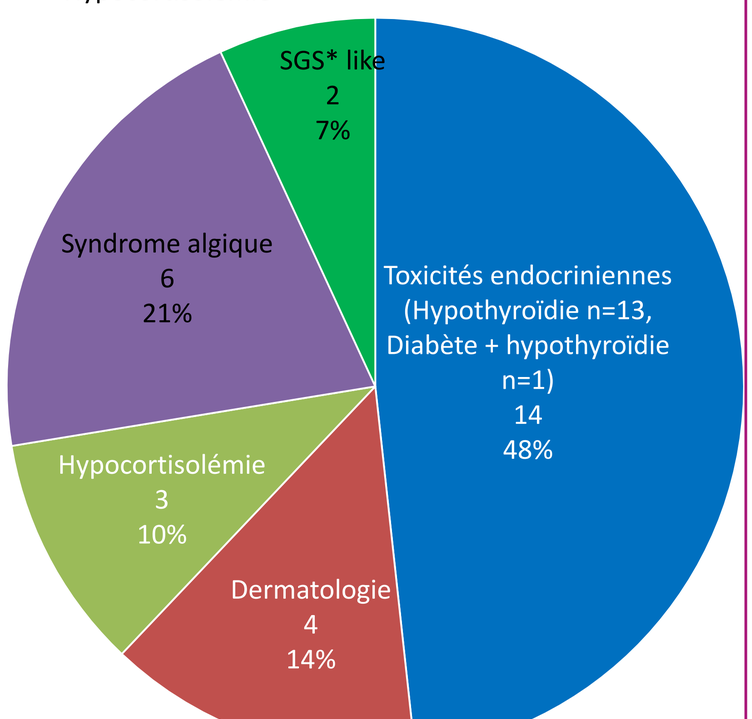


Figure 5: *nombre de patientes avec hospitalisation ≥24h secondaire à une toxicité (%)*

Étiologie des visites liées au P:
- Élévation troponine (n=7)
- Cytopénie (n=3)
- Douleurs thoraciques (n=2)
- Cytolyse hépatique
- Pathologies occulaires
- Infection
- Hypocortisolémie

Étiologie des visites liées à la CT:
- Neutropénie Fébrile
- Anémie
- Infection
- Réaction à la perfusion
- Diarrhées



Avec un suivi médian de 19.1 mois depuis le début du traitement, **26 patientes (41%) présentaient des immunotoxicités chroniques** avec un délai d'apparition variable entre 1 et 16 mois après le début du traitement par pembrolizumab.

*SGS Syndrome de Gougerot-Sjögren

Figure 6: *Pathologies chroniques immuno-médiées apparues au cours de l'étude*

3. Sécurité (5/5)

Complication chirurgicale	REALIKEY N=64 Tout grade N (%)	REALIKEY N=64 ≥G3 N (%)
≥ 1 compl°, tout type	20 (31)	5 (8)
Trouble lymphatique	14 (22)	0
Résection R1	2 (3)	2 (3)
Hématome	7 (11)	3 (5)
Hémorragie	1 (2)	0
Cytostéatonécrose	1 (2)	0
Mastite	2 (3)	0
Fistule	1 (2)	0

Tableau 3: *Nature, nombre et grade des complications chirurgicales au cours de l'étude*

Radiotoxicité	REALIKEY N=58 Tout grade N (%)	REALIKEY N=58 ≥G3 N (%)
≥ 1 toxicité, tout type	54 (93)	3 (5)
Dermite	48 (83)	3 (5)
Oesophagite	10 (17)	0
Asthénie	14 (24)	0
Mastodynie	9 (16)	0
Dysphonie	1 (2)	0
Pneumopathie	1 (2)	0
Infection	2 (3)	0
Fistule	1 (2)	0
Nausées	1 (2)	0

Tableau 4: *Nature, nombre et grade des radiotoxicités au cours de l'étude*

3. Efficacité

Parmi les 64 patients opérées,
- Réponse complete, pCR : N=43, soit un taux de **pCR de 67%.**
  Parmi ces **43 patientes, 16 (37%) ont présenté une toxicité immuno-médiée de grade ≥ 3.**
- Bonne réponse au traitement, RCB1 : N=4 (6%)
- Réponse partielle, RCB2 : N=14 (22%)
- Résistance au traitement, RCB3 : N=3 (5%)

Globalement,
- **5** rechutes métastatiques dont 2 avant 12 mois ⇨ **SSM à 12 mois = 96.9%**
- 1 décès secondaire à une rechute métastatique ⇨ **SG à 12 mois = 98.4%**
- 1 cancer du sein controlatéral

Discussion et conclusion

Cette étude en vie réelle confirme le taux élevé de pCR après pembrolizumab + chimiothérapie néoadjuvante observé dans l'étude KEYNOTE-522, mais met en évidence une incidence plus élevée d'effets indésirables immuno-médiés.
Bien que la plupart des toxicités aient été gérables, le taux important d'effets indésirables immuno-médiés justifie une surveillance étroite.
Le rapport bénéfice/risque à long terme de l'ajout adjuvant du pembrolizumab, en particulier chez les patientes ayant obtenu une pCR et ayant des antécédents de maladie auto-immune et/ou inflammatoire, reste à explorer.

1. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 28 nov 2024;391(21):1981-91.

Auteur correspondant: a-mailliez@o-lambret.fr