Ce qu'il faut retenir du congrès de la société européenne d'oncologie médicale ESMO 2025

Habib ZIDANE[1], Nesrine ZAHI[2], Amina MEKERBA[3], Mohamed Hadjar KHERFANE[4]

[1,2,3] Service d'oncologie médicale-Centre hospitalo-universitaire de Mostaganem-Faculté de médecine de Mostaganem-Algérie-

[4]Service de chirurgie générale-Centre hospitalo-universitaire de Mostaganem-Faculté de médecine de Mostaganem-Algérie-

Pr Habib ZIDANE : Mostaganem-Algérie- 27000
oncozidane@live.fr
Dr Nesrine ZAHI : Sidi Bél Abbés-Algérie- 22000
zahinesrine27@gmail.com
Dr Mohamed Hadjar KHERFANE : Oran-Algérie- 31000
mohamed.hadjarm@gmail.com
Dr Amina MEKERBA : Mostaganem-Algérie- 27000
ameenah.mekerba@gmail.com
Auteur correspondant : Habib ZIDANE : Service d'oncologie médicale-Centre hospitalo-universitaire de Mostaganem-Faculté de médecine de Mostaganem- Mostaganem-Algérie-

Adresse mail: oncozidane@live.fr

Reçu : 14 septembre 2026 *Accepté : 26 octobre 2026* *Publié : 15 novembre 2026*
Citation : Habib ZIDANE, Nesrine ZAHI, Amina MEKERBA, Mohamed Hadjar KHERFANE. Ce qu'il faut retenir du congrès de la Société européenne d'oncologie médicale ESMO 2025. ***JMSP Vol. 2, Numéro 2, 2026****, p. 140–152.*

Abstract

Le congrès 2025 de l'ESMO a dévoilé des avancées thérapeutiques majeures redéfinissant les standards de prise en charge en oncologie. Dans le cancer du sein HER2+ précoce, les études DESTINY-Breast05 et 11 positionnent désormais le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) comme nouveau standard, avec une réduction de 53 % du risque de récidive en adjuvant et un taux de réponse pathologique complète (pCR) de 67,3 % en néoadjuvant, surpassant les schémas conventionnels. Pour les cancers RH+/HER2-, les essais monarchE et NATALEE confirment le bénéfice des inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant : l'abémaciclib réduit le risque de décès de 15,8 % chez les patientes à très haut risque, tandis que le ribociclib diminue de 28,4 % le risque de récidive dans une population plus large. Dans le cancer du sein triple négatif métastatique PD-L1 négatif, les ADC anti-TROP-2 (datopotamab deruxtecan et sacituzumab govitecan) démontrent en première ligne une supériorité sur la chimiothérapie, avec un gain de PFS de 5,3 mois pour le datopotamab (HR 0,57) et une réduction de 38 % du risque de progression pour le sacituzumab. En oncologie gynécologique, l'essai KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65 montre pour la première fois un bénéfice de survie globale de l'immunothérapie (pembrolizumab) dans l'ovaire résistant au platine (HR 0,76). Enfin, dans le cancer de la vessie, l'association enfortumab vedotin-pembrolizumab en péri-opératoire chez les patients inéligibles au cisplatine améliore spectaculairement la survie sans événement (HR 0,40), tandis que l'essai IMvigor011 valide le concept de traitement adjuvant guidé par l'ADN tumoral circulant. Ces données consacrent une oncologie toujours plus personnalisée, où l'identification des sous-groupes à risque et l'utilisation rationnelle des thérapies ciblées optimisent la balance bénéfice-risque.

Mots clés : ESMO 2025, Anticorps-drug conjugués, Immunothérapie, Médecine personnalisée

Introduction

Le congrès de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) de l'année 2025 a été marqué par la présentation de données de pratique clinique immédiate qui redéfinissent les standards thérapeutiques dans plusieurs localisations tumorales. Le développement de la recherche fondamentale et de la biologie moléculaire permet depuis quelques années d'améliorer considérablement la survie et la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Ces avancées illustrent une accélération remarquable vers une oncologie de plus en plus personnalisée et efficace

Dans le cancer du sein, il y'a eu la présentation de 2 études phares de phase III sur le cancer du sein HER2+ précoce à haut risque et le rôle du trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en néoadjuvant (DESTINY-Breast11) [1] et en adjuvant post-néoadjuvant (DESTINY-Breast05)[2], des résultats qui consacrent le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) comme un nouveau standard thérapeutique avec une efficacité supérieure en termes de réduction du risque de récidive et une amélioration significative du taux de réponse pathologique complète (pCR).

Dans le cancer du sein RH+/HER2-, l'ESMO 2025 a été l'occasion de présenter les résultats de confirmation du bénéfice en survie globale de l'abémaciclib (étude monarchE)[3] chez les patientes à très haut risque, et du ribociclib (étude NATALEE) [4] dans une population plus large, soulignant l'importance de l'évaluation du risque de la maladie afin d'adapter la thérapeutique adjuvante.

Dans le cancer du sein triple négatif métastatique (mTNBC) PD-L1 négatif, dont on connaît déjà l'efficacité des ADC anti-TROP-2 (datopotamab deruxtecan et sacituzumab govitecan) en 2 éme ligne, cette année il y'a eu la présentation des résultats de 2 études de phase III TROPION-Breast02 [5] et ASCENT-03 [6] qui vont transformer la première ligne de traitement en démontrant la supériorité de ces médicaments sur la chimiothérapie conventionnelle.

Dans le cancer de l'ovaire, et pour la premiére fois l'immunothérapie s'avère efficace dans le traitement des tumeurs localement avancées et métastatique grâce aux résultats de l'essai KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65 [7] qui a démontré un bénéfice significatif de l'ajout du pembrolizumab à une chimiothérapie (+/- bévacizumab) dans le cancer de l'ovaire récidivant résistant au platine, sur les critères de survie sans progression et de survie globale.

Une étude très attendue et qui va très probablement changer les paradigmes dans le traitement du cancer de l'ovaire.

Dans le cancer de la vessie ou l'immunothérapie ne cesse de démontrer son efficacité notamment en situation métastatique, cette année à l'ESMO 2025 les auteurs se sont intéressés aux stades précoce (péri-opératoire) à travers l'étude KEYNOTE-905/EV-303 [8] qui a démontré une amélioration spectaculaire de la survie et des taux de pCR de l'association enfortumab vedotin + pembrolizumab.

En adjuvant, l'étude IMvigor011 [9] valide le concept de traitement guidé par l'ADN tumoral circulant (ctDNA), démontrant que l'atezolizumab améliore la survie uniquement chez les patients présentant une maladie résiduelle moléculaire détectable.

Cet article se propose d'analyser en détail ces avancées majeures en se concentrant sur les révolutions en cours dans la prise en charge des cancers du sein et des tumeurs

solides gynécologiques et urologiques et leurs implications immédiates pour notre pratique clinique.

Cancer du sein HER2+ : la révolution des anticorps-drug conjugués est en marche

L'ESMO 2025 a été marqué par la présentation de deux études pivots sur le traitement des cancers du sein précoce par le trastuzumab deruxtecan (TDX-d), ces deux études ont révélé des preuves convaincantes que cette molécule peut améliorer considérablement les taux de réponse objective ainsi que la survie des patientes atteintes de cancer du sein précoce HER 2 +.

Les résultats des essais de phase III DESTINY-Breast05 [2] et DESTINY-Breast11 [1] marquent un changement de paradigme dans le traitement du cancer du sein HER 2 + puisqu'elles vont permettre de positionner les ADC comme des puissants traitement anti HER 2 utilisés dans les stades précoces (néo adjuvant et adjuvant). L'efficacité de cette molécule est déjà connue en situation métastatique en progression après le double blocage en première ligne [10].

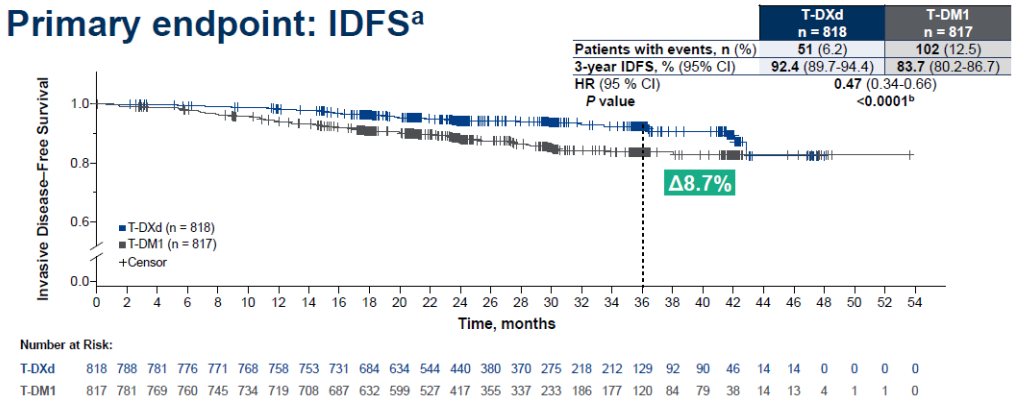
Dans les stades précoces, l'objectif principal du traitement est d'obtenir une réponse pathologique complète (PCR) et qui en résulte une survie améliorée des patientes.

En plus, chez les patientes non PCR, il existe un besoin réel pour proposer des thérapeutiques qui permettront de réduire le risque de récidive.

Actuellement, le trastuzumab emtansine (T-DM1) est le seul anticorps drogue conjugué (ADC) approuvé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif présentant une maladie invasive résiduelle après un traitement néoadjuvant et présentant un risque élevé de récidive [11,12].

DESTINY-Breast 05 [2], une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, menée chez des patientes présentant un cancer du sein HER2+ précoce à haut risque de récidive, ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante, avec maladie résiduelle à la chirurgie (non-pCR), les 1 630 patientes ont été randomisé en 2 bras de 815 patientes pour recevoir soit le Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (Groupe expérimental) ou le T-DM1 (trastuzumab emtansine) (Groupe contrôle) pour une durée de traitement de 14 cycles (ou jusqu'à progression/récidive), le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie invasive (iDFS) (Fig 1).

Le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) a réduit de 53% le risque de récidive par rapport au T-DM1 (RR 0,47 ; IC 95% : 0,34-0,66 ; $p < 0,0001$). De plus, le T-DXd a confirmé son efficacité contre les métastases cérébrales, montrant une réduction de 36% du risque de progression cérébrale (RR 0,64 ; IC 95% : 0,35-1,17) par rapport au T-DM1.



https://oncologypro.esmo.org

Figure 1 : DESTINY-Breast05, la survie sans maladie invasive (iDFS)

Le profil de toxicité du T-DXd était gérable et cohérent avec ce qui était connu dans les essais en métastatique.

Ces résultats suggèrent que le T-DXd devrait remplacer le T-DM1 comme nouveau standard chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif résiduel HER2-positif après une thérapie néoadjuvante.

En situation néo adjuvante ; l'utilisation du T-DXd a permis des résultats impressionnants, comme l'ont rapporté les données récentes de l'essai DESTINY-Breast11 [1,13]. Cette étude multicentrique ouverte de phase III menée chez 927 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif à haut risque naïves de traitement a évalué le trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en association avec le trastuzumab, le pertuzumab et un taxane (THP), comparativement au traitement standard par doxorubicine et cyclophosphamide (ddAC), suivi du THP.

L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse pathologique compléte (PCR).

Le taux de réponse complète pathologique (pCR) était de 67,3 % dans le groupe T-DXd-THP contre 56,3 % dans le groupe ddAC-THP (Δ11,2 %, IC à 95 % : 4,0–18,3 ; p = 0,003). Les améliorations étaient similaires dans les sous-groupes en fonction du statut des récepteurs hormonaux.

Le protocole T-DXd-THP a présenté un profil de tolérance plus favorable que celui du bras de comparaison. En effet, il y' a eu significativement moins d'effets indésirables graves (37,5 % contre 55,8 %) et une incidence nettement réduite de dysfonction ventriculaire gauche (1,9 % contre 9,0 %). Par ailleurs, les cas de pneumopathie interstitielle, un effet connu du T-DXd, sont restés rares et similaires entre les deux groupes. Grâce aux résultats de ces deux études, le T-DXd peut être considéré dès maintenant comme un standard des cancers du sein HER 2+ précoce, ce type de cancer qui a été dans le passé le plus redouté mais qui est aujourd'hui celui qui offre les meilleures chances de guérison.

Cancer du sein précoce RH+, HER2- : où en sommes-nous avec les inhibiteurs de CDK4/6 ?

Les patientes atteintes de cancer du sein précoce RH+, HER 2- bénéficient de plus en plus de l'avènement des inhibiteurs de CDK4/6 qui ont transformé la prise en charge de ces patientes. Après l'échec des essais PALLAS [14] et PENELOPE-B [15] avec le palbociclib, l'étude MONARCHE utilisant l'abémaciclib [16] et l'essai NATALEE

avec le ribociclib [17] ont montré des résultats positifs. Cependant, des différences existent entre les deux études notamment concernant les groupes de patientes incluses.

Dans monarchE [18], les patientes incluses présentaient des cancers à très haut risque : soit ≥ 4 ganglions axillaires envahis, soit 1 à 3 ganglions envahis avec au moins un facteur de mauvais pronostic (tumeur ≥ 5 cm, grade 3, ou Ki-67 ≥ 20 %). Les patientes ont été randomisé pour recevoir une hormonothérapie pendant au moins de 5 ans, avec ou sans abémaciclib pendant 2 ans. L'analyse de la survie globale (OS) après un suivi médian de 76 mois était en faveur d'une réduction relative du risque de décès de 15,8 % (HR 0,842 ; IC95% 0,722-0,981), les résultats en matière de survie sans récidive invasive (iDFS) et de survie sans chute à distance (DRFS) étaient également importants, avec une différence de 6,5 % et 5,1 % à 7 ans [3,18].

Aucune toxicité inattendue n'a été observée. A la suite de ces résultats l'abémaciclib a été établit comme un standard chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HR+/HER2- à haut risque.

Dans l'essai NATALEE [17], la population des patientes incluses était plus large que monarchE, il s'agissait de patientes à risque intermédiaire avec des cancers de stades IIA (N1, ou N0 avec haut risque biologique), IIB et III, ces patientes ont reçu une hormonothérapie de 5 ans avec ou sans du ribociclib à dose réduite (400 mg, 3 semaines sur 4) pendant 3 ans. Après 55 mois de suivi, le ribociclib a réduit de manière significative le risque de récidive invasive (HR 0,716 ; IC95% 0,618-0,829), avec un gain absolu de 4,5 % à 5 ans. Ces bénéfices ont été constatés dans tous les sous-groupes. Même si elle n'est pas statistiquement significative ; il existait une tendance favorable à une meilleure survie globale (HR 0,800), ce qui est encourageant. Le traitement a été globalement bien toléré [4].

La comparaison des deux études met en évidence des différences importantes.

Les patientes de l'étude monarchE avaient un risque de rechute plus élevé que celles de l'étude NATALEE, ce qui a probablement permis de démontrer plus rapidement un effet sur la survie. À l'inverse, dans l'étude NATALEE, le groupe des patientes était hétérogène avec l'inclusion de patientes de risque intermédiaire dans le but d'avoir une vision plus complète du rôle potentiel des inhibiteurs CDK4/6 en adjuvant.

D'autres informations peuvent être tirées de l'étude des sous-groupes. Dans l'essai monarchE, l'abemaciclib a été plus efficace chez les patientes préménopausées et chez celles dont la tumeur présente un taux élevé de Ki-67. NATALEE suggère également un bénéfice relatif plus important chez les femmes plus jeunes, ce qui pourrait indiquer que l'âge jeune qui est généralement associé à une biologie tumorale agressive est un facteur prédictif à une meilleure efficacité à l'intensification thérapeutique. Ces résultats montrent l'importance d'une approche personnalisée basée sur l'évaluation du risque de rechute, en combinant des critères anatomiques comme la taille tumorale et l'atteinte ganglionnaire, des critères histologiques comme le grade et le Ki-67, ainsi que des données génomiques.

Au total, les résultats de l'essai monarchE et de NATALEE démontrent un progrès significatif dans le traitement adjuvant du cancer du sein RH+, HER 2-. L'abémaciclib est déjà devenu le standard chez les patientes à risque élevé, tandis que le ribociclib démontre un avantage considérable dans la réduction des récidives, avec un bénéfice sur la survie globale qui devient de plus en plus clair. L'avenir de ces thérapeutiques passera certainement par une sélection plus précise des patientes, afin d'offrir une thérapie adaptée, optimisant les bénéfices tout en évitant des traitements inutiles pour les cas de bon pronostic.

Les ADC anti-TROP-2 transforment le traitement de première ligne pour le cancer du sein triple négatif métastatique.

Le standard thérapeutique actuel dans le traitement des cancers du sein triple négatif métastatiques (mTNBC) est l'association chimiothérapie plus immunothérapie grâce aux résultats de l'étude KEYNOTE-355 qui a montré une amélioration significative de la PFS et de la OS chez les patientes dont la tumeur exprime PD-L1 (CPS ≥ 10) [19]. Pour les tumeurs dont le PDL1 est négatif ; le standard demeure toujours une chimiothérapie conventionnelle. Ces patientes représentent environ 60 à 70 % des cas.

La médiane de PFS chez ces patientes est inférieure à 6 mois avec une survie globale médiane inférieurs à deux ans avec une dégradation rapide de l'état général [19], cela exige de trouver d'autres alternatives à la chimiothérapie dans le but d'améliorer les taux de réponses et la survie des patientes.

Les ADC ciblant TROP-2 tels que le sacituzumab govitecan [20] et le datopotamab deruxtecan [21] ont déjà montré leur efficacité dans le traitement des mTNBC à partir de la 2 éme ligne.

Deux études de phase III, ASCENT-03 et TROPION-Breast02, ont été présenté à l'ESMO 2025 et ont évalué pour la première fois des anticorps conjugués dirigés contre TROP-2 en première ligne, chez des patientes atteintes de cancer du sein mTNBC non éligibles à une immunothérapie.

TROPION-Breast02 : datopotamab deruxtecan vs chimiothérapie

L'essai TROPION-Breast02 [5] est une étude de phase III randomisée selon un ratio 1:1 qui a comparé chez des patientes qui présentaient un cancer du sein triple négatif localement récidivant inopérable ou métastatique, sans traitement antérieur en phase avancée et non éligibles à une immunothérapie PDL1 le datopotamab deruxtecan (6 mg/kg toutes les trois semaines) à une chimiothérapie standard au choix de l'investigateur : paclitaxel, nab-paclitaxel, capécitabine, carboplatine ou éribuline.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la PFS et l'OS.

Après un suivi médian de 27,5 mois, les résultats étaient en faveur d'une nette amélioration de la PFS : 10,8 mois contre 5,6 mois (HR 0,57 ; p < 0,0001), soit un gain absolu de 5,3 mois. La survie globale était également supérieure : 23,7 mois contre 18,7 mois (HR 0,79 ; p = 0,029), correspondant à un gain médian de 5 mois. Le taux de réponse objective atteignait 63 % *vs* 29 %, avec une durée médiane de réponse de 12,3 mois contre 7,1 mois.

La durée médiane de traitement a été deux fois plus longue dans le bras Dato-DXd (8,5 *vs* 4,1 mois). Les principaux effets indésirables étaient la stomatite/mucosite orale (~30 %, dont ~10 % de grade ≥ 2, généralement réversibles), la toxicité oculaire (kératite, sécheresse, vision trouble ; ~20 %, dont ~6 % de grade ≥ 2, résolutive dans 67 % des cas) et la pneumonite (< 1 % de grade ≥ 3).

ASCENT-03 : sacituzumab govitecan *vs* chimiothérapie

L'essai ASCENT-03 [6] est une de phase III, randomisée selon un ratio 1:1, menée chez 558 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif localement avancé inopérable ou métastatique, non traitées en phase métastatique et non éligibles à une immunothérapie PD-(L)1 (tumeur PD-L1 < 10 % ou exposition antérieure en situation curative). Cette étude a comparé le sacituzumab govitecan (10 mg/kg aux jours 1 et 8, toutes les trois semaines) à une chimiothérapie standard choisie par l'investigateur : paclitaxel, nab-paclitaxel ou gemcitabine + carboplatine.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la PFS.

Les résultats ont montré que les patientes qui ont bénéficié du sacituzumab avaient une réduction de 38 % du risque de progression ou de décès correspondant une PFS significativement amélioré par rapport au bras standard : 9,7 mois vs 6,9 mois (HR 0,62 ; $p < 0,0001$). L'analyse de la survie globale (OS) n'a pas montré de différence significative entre les deux bras (21,5 mois contre 20,2 mois, HR 0,98). Le taux de réponse objective (ORR) était de 48 % vs 46 %, avec une durée médiane de réponse de 12,2 mois contre 7,2 mois. L'absence d'effet significatif sur la survie globale est probablement liée au taux élevé de crossover (53 %) vers le sacituzumab après progression.

Le profil des effets indésirables correspond à ce que l'on connaît sur la molécule.

Il s'agit beaucoup plus de neutropénie, la diarrhée et les nausées de grade ≥ 3.

Que retenir de ces deux études : l'efficacité des ADC anti-TROP-2 dans le traitement du cancer du sein triple négatif métastatique est déjà connue notamment à partir de la 2 éme ligne. Les résultats de ces deux études démontrent encore une fois l'efficacité des ADC anti-TROP-2 dans le traitement des mTNBC PD-L1-négatif, population jusqu'ici dépourvue d'innovation thérapeutique.

Plusieurs enseignements se dégagent : d'abord une efficacité rapide et durable avec un profil de tolérance sans nouveau signaux d'effets indésirables.

Aucune sélection sur l'expression de TROP-2 n'a été réalisée et les deux molécules ont été efficaces chez la population totale, des études sont en cours pour identifier les profils de sensibilité et les mécanismes de résistance.

Conséquences pratiques ; les ADC TROP-2 pourraient devenir une nouvelle norme de traitement de première ligne chez les patientes PD-L1-négatives.

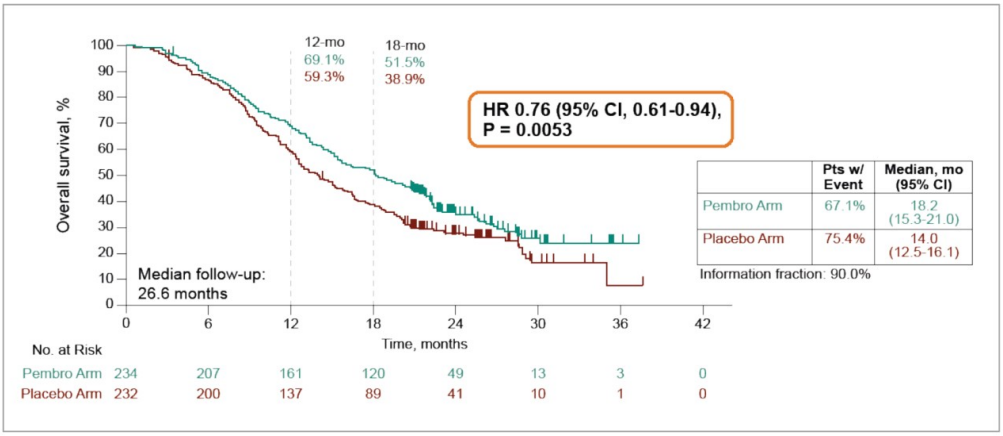
Immunothérapie et chimiothérapie combinées : résultats prometteurs dans le cancer de l'ovaire récidivant résistant au platine

Le cancer de l'ovaire récidivant résistant au platine demeure un défi thérapeutique majeur, les gains en survie globale restant modestes avec les approches standards.

L'essai de phase III KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65 [7] est la première étude randomisée évaluant un inhibiteur de points de contrôle immunitaires à démontrer une amélioration significative de la survie globale et la survie sans progression dans ce contexte thérapeutique. Ces données sont très intéressantes et sont susceptibles de redéfinir le positionnement de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. L'étude a évalué l'efficacité et la sécurité du pembrolizumab en association avec le paclitaxel hebdomadaire, avec ou sans bévacizumab, chez des patients atteints d'un carcinome épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritonéal primaire ayant reçu un à deux schémas systémiques antérieurs (au moins un à base de platine, avec au moins quatre cycles en première ligne) et ayant développé une maladie résistante au platine (progression dans les 6 mois suivant le traitement au platine). Les patients atteints de maladie primaire réfractaire au platine ont été exclus.

Un total de 643 patients ont été randomisés pour recevoir soit le pembrolizumab à 400 mg par voie intraveineuse toutes les 6 semaines pour un maximum de 18 cycles (2 ans), soit un placebo, chacun associé au paclitaxel 80 mg/m2 les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 3 semaines avec ou sans bevacizumab. Ceux présentant des réactions d'hypersensibilité sévères ou des toxicités associées au paclitaxel étaient éligibles à

recevoir du dolétaxel à 75 mg/m2 toutes les 3 semaines. À noter, 72 % des patients présentaient une tumeur CPS-L1 ≥ 1, et 73 % ont reçu du bevacizumab dans l'étude Le traitement se poursuivait jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression évaluée par l'investigateur, la survie globale constituant le critère secondaire principal.



https://oncologypro.esmo.org

Figure 2 : KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65, la survie globale.

Lors de la première analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 15,6 mois, l'ajout du pembrolizumab s'est associé à une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression dans les deux populations prédéfinies

Chez les patients présentant un score PD-L1 CPS ≥ 1, la survie sans progression médiane était de 8,3 mois dans le groupe pembrolizumab, contre 7,2 mois sous placebo (HR = 0,72 ; p = 0,0014), franchissant le seuil nominal de significativité défini a priori.

Dans la population globale en intention de traiter, la survie sans progression médiane atteignait 8,3 mois dans le bras pembrolizumab, contre 6,4 mois dans le bras placebo (HR = 0,70 ; p < 0,0001). Ce bénéfice était constant dans divers sous-groupes prédéfinis et indépendamment de l'utilisation de bevacizumab.

Lors de l'analyse finale, effectuée après un suivi médian de 26,6 mois, le critère secondaire de survie globale a montré un bénéfice statistiquement significatif en faveur du pembrolizumab dans la population PD-L1 CPS ≥ 1, avec une survie médiane de 18,2 mois contre 14,0 mois dans le groupe placebo (HR = 0,76 ; p = 0,0053) (Fig 2). L'ajout du pembrolizumab a également conduit à des taux de réponse objectifs plus élevés (53,0 % contre 46,6 % dans la population CPS-L1 ≥ 1) et à une durée de réponse plus longue.

Les événements indésirables immunomédiés étaient principalement de grade faible dans le bras pembrolizumab, avec deux décès rapportés (un par colite et un par pneumonie). Les effets indésirables les plus fréquents comprenaient l'anémie, la neuropathie périphérique et l'alopécie, principalement attribuée à la chimiothérapie.

Cancer de la vessie localisé : l'immunothérapie ouvre une nouvelle ère thérapeutique :

Le traitement standard du cancer de la vessie infiltrant le muscle (CVIM) associe une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine et une cystectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien. Cependant, une proportion significative de patients est

inéligible au Cisplatine en raison d'une altération de la fonction rénale et/ou d'un mauvais état générale, limitant l'accès à cette stratégie thérapeutique optimale, souvent traitée par la chirurgie seule. Cette population présente par conséquent un risque élevé de récidive et un pronostic défavorable.

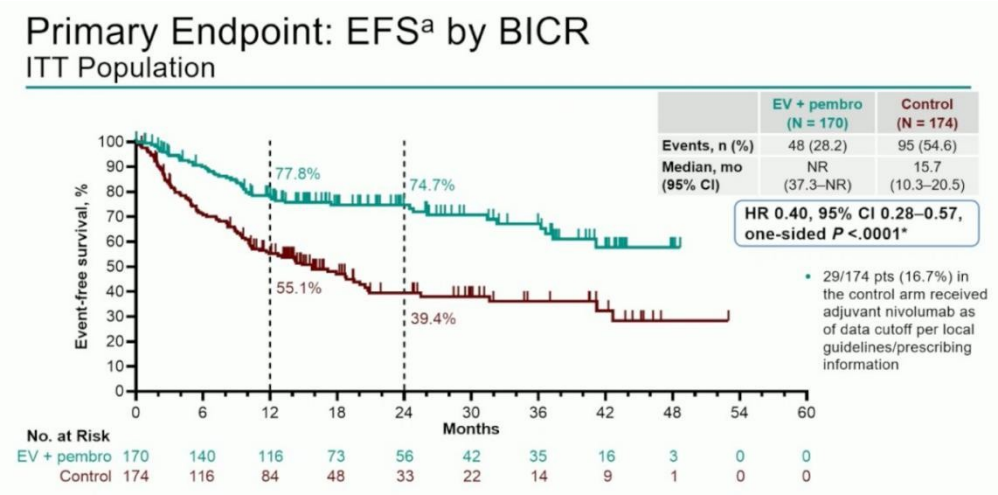
Par ailleurs, même après une stratégie optimale combinant chimiothérapie néoadjuvante et chirurgie, le risque de rechute persiste, justifiant l'exploration de nouvelles approches. Dans ce contexte, l'ESMO 2025 illustre un tournant majeur avec l'émergence de stratégies néoadjuvantes intensifiées, notamment à base d'immunothérapie et d'anticorps conjugués, ainsi que de stratégies adjuvantes guidées par des biomarqueurs, en particulier l'ADN tumoral circulant (ctDNA), visant à réduire le risque de récidive.

En situation néoadjuvante, l'association enfortumab vedotin–pembrolizumab constitue l'une des avancées majeures présentées à l'ESMO 2025. Cette stratégie a été évaluée dans l'étude de phase III KEYNOTE-905/EV-303 [8], un essai multicentrique, randomisé et ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance du pembrolizumab, administré seul ou en association avec l'enfortumab vedotin (anticorps conjugué dirigé contre Nectin-4), à la cystectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien.

L'étude a inclus des patients adultes atteints de cancer de la vessie infiltrant le muscle (CVIM) (stades T2–T4aN0M0 ou T1–T4aN1M0), naïfs de traitement, présentant une histologie urothéliale prédominante (≥ 50 %), et inéligibles au cisplatine ou ayant refusé ce traitement. Un total de 595 patients ont été répartis en trois groupes : deux groupes périopératoires expérimentaux, l'un avec pembrolizumab seul et l'autre avec enfortumab vedotin plus pembrolizumab, et un groupe témoin traité par cystectomie radicale avec curage pelvien, suivi d'observation. Le traitement dans les groupes expérimentaux comprenait trois cycles néoadjuvants de pembrolizumab (avec ou sans enfortumab vedotin), suivis de cystectomie radicale avec curage pelvien, et s'est poursuivi avec 14 cycles adjuvants de pembrolizumab (plus six cycles de enfortumab vedotin dans le bras combiné).

Le critère principal était la survie sans événement. Les critères secondaires étaient la survie globale, le taux de réponse complète pathologique (pCR) et la sécurité.

L'ajout de l' enfortumab vedotin en périopératoire associé au pembrolizumab a été associé à une amélioration significative de la survie sans événement (EFS), avec une médiane non atteinte versus 15,7 mois (HR 0,40 ; IC à 95 % 0,28–0,57 ; $p < 0,001$) (Fig 3), Les courbes de montrent une séparation précoce et durable entre les groupes, reflétant le pronostic défavorable classiquement observé chez les patients inéligibles au cisplatine, ainsi que de la survie globale (OS), dont la médiane n'était pas atteinte comparativement à 41,7 mois (HR 0,50 ; IC à 95 % 0,33–0,74 ; $p < 0,001$). Par ailleurs, le taux de réponse pathologique complète (pCR) définie par l'absence de tumeur viable (pT0N0) sur les pièces de cystectomie radicale associée à un curage ganglionnaire pelvien, était significativement plus élevé dans le bras expérimental (57,1 % versus 8,6 % dans le bras contrôle), correspondant à une différence absolue de 48,3 % (IC à 95 % 39,5–56,5 ; $p < 0,001$).



https://oncologypro.esmo.org

Figure 3 : KEYNOTE-905/EV-303, la survie sans événement.

Dans le bras enfortumab vedotin + pembrolizumab, les effets indésirables liés aux traitements comprenaient principalement des réactions cutanées (57,5 %), une neuropathie périphérique (36,5 %) et des atteintes oculaires (17,4 %). Les événements indésirables immunomédiés associés au pembrolizumab étaient dominés par l'hypothyroïdie (14,4 %), les réactions cutanées sévères (13,8 %) et la pneumonite (3,6 %), en accord avec les profils de tolérance déjà connus.

L'étude KEYNOTE 905 [8] est la première étude ayant démontré un bénéfice d'un traitement péri-opératoire chez les patients inéligibles au cisplatine. Le traitement par Enfortumab vedotin + pembrolizumab en néo-adjuvant avant cystectomie et adjuvant après cystectomie, améliore significativement la survie sans évènement et la survie globale versus cystectomie seule chez les patients inéligibles au cisplatine.

Bien que la chimiothérapie néoadjuvante améliore le contrôle tumoral avant chirurgie, un risque de récidive persiste après cystectomie. Auparavant, l'atezolizumab en adjuvant n'avait pas montré de bénéfice significatif sur la survie sans maladie ni sur la survie globale chez les patients non sélectionnés atteints d'un cancer musculaire invasif de la vessie dans l'étude de phase III IMvigor010 [22].

Cependant, des analyses basées sur le statut ctDNA ont suggéré que les patients présentant un ctDNA positif après cystectomie bénéficiaient de l'adjuvant atezolizumab (HR de survie globale : 0,59), tandis que ceux avec un ctDNA négatif n'en tiraient aucun avantage (HR : 1,38). Lors de l'ESMO 2025, l'analyse primaire de l'essai global, randomisé et en double aveugle de phase III IMvigor011 [9], a été présentée, évaluant l'atezolizumab adjuvant guidé par ctDNA versus placebo dans ce contexte.

Un total de 761 patients ont été inscrits dans l'étude. Parmi eux, 250 patients éligibles présentant un ctDNA positif ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir de l'atezolizumab (n = 167) ou un placebo (n = 83), administrés toutes les 4 semaines pendant 12 cycles, ou jusqu'à un an. Les patients inclus étaient sans signe radiographique de maladie après cystectomie et avaient fait l'objet d'une surveillance entre 6 et 24 semaines post-opératoires, avec un suivi sériel du ctDNA pouvant se prolonger jusqu'à un an. Le critère principal d'évaluation est la survie sans maladie chez les patients ayant un ctDNA positif dans les 20 semaines après cystectomie.

Après un suivi médian de 16,1 mois, l'atezolizumab a significativement prolongé la survie sans maladie, avec une médiane de 9,9 mois contre 4,8 mois pour le placebo (HR 0,64 ; IC 95 % 0,47–0,87 ; p = 0,005). La survie globale médiane était également améliorée, atteignant 32,8 mois avec l'atezolizumab versus 21,1 mois avec le placebo (HR 0,59 ; IC 95 % 0,39–0,90 ; p = 0,01). Le profil de tolérance de l'atezolizumab était acceptable.

Les résultats de l'essai IMvigor011 [9] confirment que le ctDNA peut guider l'immunothérapie adjuvante dans le cancer de la vessie. Chez les patients présentant une maladie résiduelle moléculaire (ctDNA positif), l'Atezolizumab en adjuvant a démontré un bénéfice net. Pour les patients ctDNA négatifs la simple surveillance a permis d'épargner une exposition inutile à l'immunothérapie.

Conclusion

Le congrès de l'ESMO cette année a été marqué encore une fois par beaucoup de développements dans les stratégies thérapeutiques de plusieurs cancers et ce dans le cadre d'une médecine de plus en plus personnalisée. Dans le cancer du sein, le paysage thérapeutique évolue vers une intensification thérapeutique ciblée, marquée par l'ascension des anticorps-drug conjugués vers les stades précoces et la confirmation de la place des inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant. Dans le cancer de l'ovaire, la grande nouveauté cette années la démonstration d'un bénéfice de survie avec l'immunochimiothérapie dans l'ovaire platine-résistant comble un besoin thérapeutique crucial. Enfin, dans le cancer de la vessie, les stratégies péri-opératoires à base d'immunothérapie et d'ADC, ainsi que l'adjuvant guidé par le ctDNA, vont transformer le pronostic de cette pathologie.

Références bibliographiques

[1] Harbeck N, Modi S, Pusztai L, et al. Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. *Annals of Oncology* 2025; S0923753425049683.

[2] Loibl S, Park YH, Shao Z, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2025; NEJMoa2514661.

[3] Stephen Johnston et al. monarchE: Primary overall survival results of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer.

[4] John Crown et al. Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): NATALEE 5-year outcomes.

[5] Dent RA, Shao Z, Schmid P, et al. LBA21 First-line (1L) datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) for whom immunotherapy was not an option: Primary results from the randomised, phase III TROPION-Breast02 trial. *Annals of Oncology* 2025; 36: S1566–S1567.

[6] Cortés JC, Bardia A, Punie K, et al. LBA20 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). *Annals of Oncology* 2025; 36: S1565–S1566.

[7] Colombo N, Zsiros E, Sebastianelli A, et al. PEMBROLIZUMAB VS PLACEBO PLUS PACLITAXEL ± BEVACIZUMAB FOR PLATINUM-RESISTANT RECURRENT OVARIAN CANCER: RESULTS FROM THE PHASE 3 ENGOT-OV65/KEYNOTE-B96 STUDY. *International Journal of Gynecological Cancer* 2025; 35: 102732.

[8] Vulsteke C, Kaimakliotis H, Danchaivijitr P, et al. LBA2 Perioperative (periop) enfortumab vedotin (EV) plus pembrolizumab (pembro) in participants (pts) with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) who are cisplatin-ineligible: The phase III KEYNOTE-905 study. *Annals of Oncology* 2025; 36: S1648.

[9] Powles T, Kann AG, Castellano D, et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med* 2025; 393: 2395–2408.

[10] Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1143–1154.

[11] Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628.

[12] Geyer CE, Untch M, Huang C-S, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2025; 392: 249–257.

[13] Harbeck N, et al. DESTINY-Breast11 : Trastuzumab deruxtecan néoadjuvant seul (T-DXd) ou suivi de paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (T-DXd-THP) versus traitement standard pour le cancer du sein précoce HER2+ à haut risque (eBC).

[14] Mayer EL, Hlauschek D, Gnant M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: 5-year follow-up analysis of the global multicenter, open-label, randomized phase III PALLAS trial (ABCSG-42/AFT-05/PrE0109/BIG-14-13). *Annals of Oncology* 2025; S092375342504935X.

[15] Loibl S, Martin M, Bonnefoi H, et al. Final survival results from the PENELOPE-B trial investigating palbociclib versus placebo for patients with high-risk HR+/HER2− breast cancer and residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 2025; 36: 832–837.

[16] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2−, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *JCO* 2020; 38: 3987–3998.

[17] Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390: 1080–1091.

[18] Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology* 2026; 37: 155–165.

[19] Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 217–226.

[20] Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529–1541.

[21] Bardia A, Jhaveri K, Im S-A, et al. Datopotamab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor–Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. *JCO* 2025; 43: 285–296.

[22] Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22: 525–537.