

RECOMMANDATIONS IMPORTANTES A LIRE POUR ACTIVER LES REMBOURSEMENTS ET EVITER LES REJETS

Conditions générales :

- Le cadre réservé à l'adhérent doit être dûment renseigné.
- Le cadre réservé au médecin doit être renseigné par le praticien lui-même notamment la nature de la maladie.
- La validité de la feuille de soins est limitée à 3 mois à compter de la première consultation.
- L'entente préalable est exigée pour toute hospitalisation médicale, chirurgicale, soins dentaires spéciaux, extractions multiples, parodontie orthodontie, prothèses dentaires, prothèses auditives ou orthopédiques ainsi que pour tous les actes effectués en série.
- En cas d'accident, une déclaration précisant les causes et circonstances de l'accident est à joindre à la feuille de soins.

Pharmacie :

- Les vignettes des médicaments doivent être obligatoirement jointes aux ordonnances.
- Pour les médicaments sans vignettes une facture de la pharmacie doit être jointe.

Radiologie et Biologie :

- La facture ainsi qu'une copie des résultats des analyses ou du compte rendu (sous pli confidentiel) doivent être jointes à l'ordonnance médicale pour toute demande de remboursement.
- Un pli confidentiel du médecin prescripteur des analyses ou radios peut être demandé par le médecin conseil de la mutuelle.

Optique :

- L'ordonnance du médecin prescripteur et la facture de l'opticien sont à joindre à la feuille de soins.

Rééducation :

- L'entente préalable renseignée par le médecin prescripteur est exigée avant le début des séances de rééducations.
- Pour le remboursement, la facture et le calendrier des séances effectuées sont à joindre à la feuille de soins.

Dentaire :

- En cas de prothèses ou de traitement canalaires, l'accord préalable renseigné sur la feuille de soins est obligatoire avant le début de traitement.
- La facture doit être jointe à la feuille de soins pour toute demande de remboursement.
- La radio-après soins est obligatoire en cas de prothèses ou de traitement canalaires.

Maladie et Affection Longue Durée ALD et ALC :

- La déclaration de maladie chronique doit être renseignée par le médecin prescripteur et renouvelée tous les 6 mois.

Adresses Mails utiles

- Réclamation : contact@mupras.com
- Prise en charge : pec@mupras.com
- Adhésion et changement de statut : adhesion@mupras.com

La MUPRAS garantit le respect de la loi n° 09-08 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel.

MUPRAS : Centre Allal Ben Abdellah - 6ème Etage Angle Rue Mohamed Fakir et Rue Allal Ben Abdellah - Quartier de l'Horloge Casablanca 20000 - Tél. : 05 22 20 45 45 (LG) - Fax : 05 22 22 78 18 - www.mupras.com



MUPRAS
Mutuelle de Prévoyance
& d'Actions Sociales
de Royal Air Maroc

Prise en charge Déclaration de Maladie

M23-0017145

☐ Maladie

☐ Dentaire

☐ Optique

☒ Autres

Cadre réservé à l'adhérent (e)

Matricule : 3457 Société :
☐ Actif ☒ Pensionné(e) ☐ Autre :
 Nom & Prénom : SAADI TOURIA
 Date de naissance : 15/159
 Adresse : 109 Rue ABDELLAH RAJH NAARIF
 Tél. : 0661061855 Total des frais engagés : 10291.87 Dhs

Cadre réservé au Médecin

Cachet du médecin :

Date de consultation :
 Nom et prénom du malade : GRAOUI Dohamed Age :
 Lien de parenté : ☐ Lui-même ☒ Conjoint ☐ Enfant
 Nature de la maladie : Tumeur
 Affection longue durée ou chronique : ☐ ALD ☐ ALC Pathologie :
 En cas d'accident préciser les causes et circonstances :
 Dans le cas où la maladie aurait un caractère confidentiel, communiquer les renseignements sous pli confidentiel à l'attention du médecin conseil de la Mutuelle.

J'atteste sur l'honneur l'exactitude des renseignements portés sur la présente déclaration. Je déclare avoir pris connaissance de la clause relative à la protection des données personnelles.

Fait à : CASABLANCA Le : 15/9/23
 Signature de l'adhérent(e) :

VOLET ADHERENT

Déclaration de maladie M23-017145

Remplissez ce volet, découpez le et conservez le.
 Il sera nécessaire de le présenter pour toute réclamation ultérieure.

Coupon à conserver par l'adhérent(e).

Matricule :
 Nom de l'adhérent(e) :
 Total des frais engagés :
 Date de dépôt :

Autorisation CNDP N° : A-A-215 / 2019

RELEVÉ DES FRAIS ET HONORAIRES

Dates des Actes	Natures des Actes	Nombre et Coefficient	Montant détaillé des Honoraires	Cachet et signature du Médecin attestant le Paiement des Actes

EXECUTION DES ORDONNANCES

Cachet du Pharmacien ou du Fournisseur Date Montant de la Facture

ANALYSES - RADIOGRAPHIES

Cachet et signature du Laboratoire et du Radiologue Date Désignation des Coefficients Montant des Honoraires

AUXILIAIRES MEDICAUX

Cachet et signature du Praticien Date des Soins Nombre Montant détaillé des Honoraires

A M P C I M I V

VOLET ADHERENT

* Il est entendu que le règlement est conditionné par la fourniture de tous les justificatifs exigés par la Mutuelle.

RELEVÉ DES FRAIS ET HONORAIRES

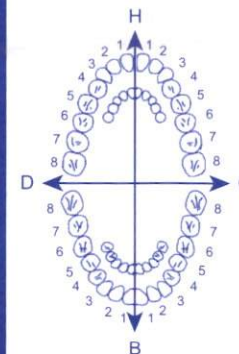
Le praticien est prié de préciser la dent traitée, l'acte pratiqué en indiquant la nature des soins.

Important :

Veillez joindre les radiographies en cas de prothèses ou de traitement canaux, ainsi que le bilan de l'ODF.

SOINS DENTAIRES

Dents Traitées Nature des Soins Coefficient



COEFFICIENT DES TRAVAUX

MONTANTS DES SOINS

DEBUT D'EXECUTION

FIN D'EXECUTION

O.D.F. PROTHESES DENTAIRES

DETERMINATION DU COEFFICIENT MASTICATOIRE

H
25533412 21433552
00000000 00000000
D G
00000000 00000000
35533411 11433553
B

(Création, remont, adjonction)
Fonctionnel, Thérapeutique, nécessaire à la profession

COEFFICIENT DES TRAVAUX

MONTANTS DES SOINS

DATE DU DEVIS

DATE DE L'EXECUTION

VISA ET CACHET DU PRATICIEN ATTESTANT LE DEVIS

VISA ET CACHET DU PRATICIEN ATTESTANT L'EXECUTION



مصلحة الساحل للأونكولوجيا

CLINIQUE D'ONCOLOGIE LE LITTORAL



090003906

RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE ET DOSIMETRIE 3D • RADIOTHERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE : IMRT • RAPID-ARC • RADIO-CHIRURGIE STEREOTAXIQUE •
CURIETHERAPIE HAUT DEBIT • MEDICINE NUCLEAIRE • ONCOLOGIE MEDICALE • ONCO HEMATOLOGIE • GREFFE DE MOELLE OSSEUSE • RADIOLOGIE •
CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE • CHIRURGIE REPARATRICE ET ESTHETIQUE • SOINS INTENSIFS • REANIMATION ET TRAITEMENT DE LA DOULEUR •
SOINS PALLIATIFS • RADIOFREQUENCE • DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DES TUMEURS

Casablanca Le : 08/09/2023

Détails du Devis N° 270368/23

Page

1/1

A. Identification

N° Caisse : 2307277/23

N° Identifiant : 2307277/23

Nom & Prénom : GRAOUI MOHAMED

C.I.N. : B113032

Adresse :

Traitement : Chimiothérapie ambulatoire

Qté	Unité	Prestations	Prix U.	L.C.	Coef	Montant
-----	-------	-------------	---------	------	------	---------

PHARMACIE

3		Methylpred isio 40mg	13,70		1	41,10
2		Keytruda 100 mg inj (01)	33.044,00		1	66.088,00

Total Rubrique 66.129,10

TOTAL DETAILS PRESTATIONS

66.129,10

TOTAL :

66.129,10

Clinique d'Oncologie Le Littoral
Salaj 3, Bd. La Grande Ceinture Ain Diab
Casa - Anfa - Tél : 0522 64 81 52 / 05 22 79 75 94
Fax : 0522 64 81 52 / 05 22 79 75 94
CTI

Pr. Redouan SAMLALI

Salaj 3, Bd. La Grande Ceinture Ain Diab

Casa - Anfa

Tél : 06 69 03 71 05 / 05 20 66 68 88 / 89

Scanne avec CamScanner



RADIOThERAPIE CONFORMATIONNELLE ET DOSIMETRIE 3D • RADIOTHERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE : IMRT • RAPID-ARC • RADIO-CHIRURGIE STEREOTAXIQUE •
CURIETHERAPIE HAUT DEBIT • MEDECINE NUCLEAIRE • ONCOLOGIE MEDICALE • GERMES DE VACCIN • GERMES DE MOELLE OSSEUSE • RADIOLOGIE •
CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE • CHIRURGIE REPARATRICE ET REHABILITATION DES SQUELÈTES • REHABILITATION ET TRAITEMENT DE LA DOULEUR •
SOINS PALLIATIFS • RADIOMÉTHODES • DÉBUTAGE ET DIAGNOSTIC DES TUMEURS

A MONSIEUR LE MEDECIN CONSEIL
Banque populaire
CASABLANCA

Mon Cher Confrère,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint les renseignements cliniques concernant **Mr GRAOUI MOHAMED** ayant droit à la couverture médicale par votre organisme gestionnaire.

Je vous écris pour information et en vue de démarches administratives pour Une prise en charge.

Avec mes remerciements, veuillez croire, cher Confrère, à mes considérations les meilleurs.

RENSEIGNEMENTS CLINIQUE :

-Un angiosarcome rénal droit localement évolué.

TRAITEMENTS PROPOSES :

-Cure de chimiothérapie le 12/09/2023.

Observations :

Des modifications du traitement pourraient survenir en fonction des évaluations et de l'évolution de la maladie.

Casablanca 08/09/2023

DR. O. HAJJI

Pr. R. SAMLALI

Clinique d'Oncologie Le Littoral
Salaï 3, Bd. La Grande Ceinture Ain Dieb
Case Anfa - Tél. 0522 66 68 90/91/92
Fax : 0522 64 81 52/05 22 79 75 94
C71

Pr. Redouan SAMLALI
Salaj 3, Bd. La Grande Ceinture Ain Diab
Casa - Anfa
Tél: 06 69 03 71 05 / 05 20 66 68 88/89

Salaj 3, Bd la Grande Ceinture Ain Diab, 20180 Casablanca, Maroc, Pour accéder : Tram ligne1, direction Ain Diab, station Le Littoral

☎ (+212) 5 20 66 68 90/91/92 • 📠 (+212) 5 22 79 75 94 / (+212) 5 22 79 86 96 • @ contact@cliniquelittoral.ma

RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE ET DOSIMETRIE 3D • RADIOTHERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE : IMRT • RAPID-ARC • RADIO-CHIRURGIE STEREOTAXIQUE •
CURIETHERAPIE HAUT DEBIT • MEDECINE NUCLEAIRE • ONCOLOGIE MEDICALE • ONCO-HEMATOLOGIE • GREFFE DE MOELLE OSSEUSE • RADIOLOGIE •
CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE • CHIRURGIE REPARATRICE ET ESTHETIQUE • SOINS INTENSIFS • REANIMATION ET TRAITEMENT DE LA DOULEUR •
SOINS PALLIATIFS • RADIOFREQUENCE • DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DES TUMEURS

RAPPORT MEDICAL

MR GRAOUI MOHAMED né le 17/08/1955 a été opéré pour un angiosarcome rénal droit localement évolué.

Il a bénéficié d'une néphrectomie totale élargie droite le 29/05/2023.

L'évolution a été caractérisée par une reprise évolutive tumorale locorégionale et à distance.

Le pet-scan a montré une atteinte ganglionnaire multiélargie intra-abdominale.

L'étude du score PDL1 a montré une positivité à 40%.

L'étude de phase III ci-joint a montré un bénéfice en survie à l'utilisation du pembrolizumab.

MR GRAOUI nécessite l'utilisation du KEYTRUDA à raison de 200 mg par cure pendant 3 cures puis évaluation.

Fait à Casablanca le : 07/09/2023

PR H.JOUHADI

Professeur Hassan JOUHADI
Spécialiste en Cancérologie
Radiothérapie-Oncologie
INP : 091036210

Clinique Spécialisée le Littoral
Salaj 3, Bd La Grande Ceinture Ain Diab
Casa - Anfa
Tél : 05 20 66 68 90/91/92
Fax : 05 22 79 86 96 / 0522 79 69 89
C20

Dr. Amal BENKIRANE

Professeur d'Anatomie Pathologique
Ex. Enseignante à la Faculté de
Médecine de Casablanca



CENTRE DE
PATHOLOGIE
SPÉCIALISÉE
CASABLANCA

CASAPATH

Dr. Lamia JABRI

Professeur d'Anatomie Pathologique
Ex. Enseignante à la Faculté de
Médecine de Casablanca

RECU LE : 14/07/2023

EDITE LE : 18/07/2023

NOM & PRENOM : **GRAOUI MOHAMMED**

PRESCRIPTEUR : **DR LAHBABI KAMAL**

AGE : **68 ans**

Code Patient : **113586**

N/REF : **30529773**

ORGANE : **REIN PDL1**

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Aspect morphologique et immunohistochimique d'une tumeur maligne rénale de haut grade infiltrante inclassable avec embolies vasculaires et métastase ganglionnaire hilare. Une étude complémentaire peut être réalisée: immunohistochimique (TFE3 -PAX2 - CAix non disponibles dans notre structure) ou moléculaire.

COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE

ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE SUR COUPES EN PARAFFINE SUR AUTOMATE BENCHMARK VENTANA – ROCHE :

Evaluation immunohistochimique quantitative de PDL-1 :

Technique :

- Technique automatisée réalisée sur coupe en paraffine, automate BENCHMARK VENTANA – ROCHE.

- Anticorps 22C3 DAKO :

Qualité de l'échantillon :

- Très riche en cellules tumorales

Interprétation :

- Analyse du marquage des cellules tumorales et immunes.
- Présence d'un stroma inflammatoire : Oui
- Présence d'un marquage membranaire de cellules immunes : oui
- Présence d'un marquage de cellules tumorales: oui
- Témoin externe positif validé : Amygdale
- Témoin externe : Lame témoin DAKO validée

CONCLUSION :

- Prélèvement Contributif (>>100 cellules tumorales analysables)
- Combined positivity score : 40.

Signé : Dr. Amal BENKIRANE

Dr. Amal BENKIRANE
Professeur d'Anatomie Pathologique
Centre de Pathologie Spécialisée
1, rue des Hôpitaux - Résidence du Parc - 20360 Casablanca, Maroc
Tél. 05 22 22 13 46 / Fax : 05 22 22 14 24 - E-mail : labocasapath@gmail.com



Centre de Médecine Nucléaire le Littoral

مركز الطب النووي الساحل

Dr. Shimi Younes
Médecin Nucléaire

Casablanca, le 06/09/2023

① x

EXAMEN TEP - FDG

Nom et prénom : Mr GRAOUI Mohamed
DDN : 17/08/1955

N° Dossier: 23072277/23
Adressé par : Pr H. JOUHADI

INDICATION :

- Tumeur maligne indifférenciée rénale droite métastatique néphrectomisée. (Angiosarcom!)
- Le patient présenté une poussée tumorale en post-opératoire.
- TEP-FDG pour l'évaluation après un mois de Sutent.
- Poids : 84kg, glycémie capillaire avant injection : 1g/l.

TECHNIQUE :

- Réalisé sur une TEP-TDM GE Discovery IQ 3 Rings mise en service en Novembre 2018.
- Injection : 10h24min au dos de la main gauche par 137MBq de ¹⁸FDG.
- Acquisition : 12h08min / DLP : 1282.48mGy.cm / CTDI : 11.46mGy / SUV hépatique : 3,4

RESULTAT :

A l'étage cérébro-cervical :

- Absence d'hypo ou d'hypermétabolisme suspect cérébral.
- Absence d'hypermétabolisme suspect au niveau de la muqueuse ORL.
- Diminution en activité métabolique de l'adénopathie sus-claviculaire gauche (SUV max 5,8 vs 9,5 soit -39%).

A l'étage thoracique :

- Absence d'hypermétabolisme suspect au niveau des champs pulmonaires.
- Absence d'hypermétabolisme suspect au niveau des aires ganglionnaires axillaires et médiastinales.

A l'étage abdomino-pelvien :

- Augmentation en activité métabolique et en nombre des multiples adénopathies lomboaortiques et iliaques intéressant les aires ganglionnaires hilaires hépatiques, latéro-aortiques, inter-aortico-caves, précaves, rétro-cave, iliaque primitive droite et interiliaque droite. L'adénopathie la plus intense est latéro-caves (SUVmax 22,3 vs 9,4).
- Apparition de multiples lésions nodulaires mésentériques dont la plus intense est de SUVmax 12,3 mesurant 15 mm.
- Apparition de formation nodulaire péritonéale en arrière du tiers moyen du colon ascendant (SUVmax 11,6 mesurant 21 mm).
- Absence d'hypermétabolisme suspect au niveau hépatique et splénique.
- Absence d'hypermétabolisme suspect au niveau surrénalien.

Sur le plan ostéomédullaire :

- Absence d'hypermétabolisme suspect au niveau du squelette ostéo-médullaire exploré.

CONCLUSION: L'examen TEP FDG de ce jour montre :

- Réponse métabolique favorable de l'adénopathie sus-claviculaire gauche.
- Atteintes ganglionnaires lomboaortiques et iliaques droites associées à une atteinte péritonéale hypermétabolique.

En vous remerciant de votre confiance,

Dr Y. Shimi

Dr. Younes SHIMI
Clinique d'Oncologie Le Littoral
Spécialiste en Médecine Nucléaire
Sala 3, Bd La Grande Ceinture Ain Diab
Casa - Anfa
Tél : 0520 66 68 88 / 0520 66 68 89
Fax : 05 22 79 86 96 / 05 22 79 69 89

N° I.G.R. : **080 202315208DD**
GRAOUI Mohammed
17/08/1955 M

Examen demandé par :
Dr LE CESNE Axel
DÉPARTEMENT INTERNATIONAL
Prélevé le 29/05/2023
Enregistré le 20/07/2023

Docteur LE CESNE Axel

CQY

Examen n° : **23R00389**

CR édité le : 18/08/2023

Documents communiqués
Matériel prélevé le 29/05/2023

1 bloc réf 30529773. Matériel apporté par le DIN.

NEPHRECTOMIE TOTALE ELARGIE DROITE
PRELEVEMENT COMMUNIQUE

Renseignements cliniques : Patient présentant une tumeur rénale avec des métastases multiples.

Un seul bloc a été communiqué et fait l'objet d'une coupe HES.

A l'examen histologique, on observe un tissu adipeux infiltré par une prolifération tumorale densément cellulaire, d'architecture diffuse, constituée de cellules d'aspect épithélioïde, au cytoplasme abondant éosinophile et clarifié, au noyau à chromatine vésiculeuse, avec de petits nucléoles. D'autres secteurs sont caractérisés par une anisocaryose nettement plus marquée avec présence de cellules multinucléées atypiques. Le stroma est peu abondant. Les mitoses sont très nombreuses (>20 pour 10 champs à fort grossissement). Présence de larges plages de nécrose.

Pas de parenchyme rénal identifié sur ce bloc communiqué.

En immunohistochimie, on note une positivité intense de ERG, CD34 et CD31. Les secteurs avec anisocaryose très marquée présentent une d'expression de ces marqueurs vasculaires et sont caractérisés par une perte d'expression de INI1/SMARCB1.

Les marqueurs suivants sont tous négatifs. AE1/AE3, EMA, KL1, PAX8, CD45, CD3, CD5, CD4, EBER, CD79a, CK5/6, MDM2, OCT3/4, HHV8, P63, CD99, TFE3, PS100, CAIX, BCOR, WT1, NKX3, AFP, SALL4, GATA3, myogénine, GOG1, TTF1, GP3, MART1, HMB45, ALK1, caldesmone, desmine, CD20, CD30, chromogranine A. On note un marquage hétérogène de CD117.

CONCLUSION :

Aspects histologiques d'une tumeur maligne à cellules épithélioïdes et pléomorphes dont le profil immunohistochimique oriente préférentiellement vers un angiosarcome épithélioïde avec secteur dédifférencié caractérisé par une perte d'expression de SMARCB1/INI1.

BLUZV7A3----D, BLUZ0172

Dr Carine NGO

Praticien

Compte rendu validé et signé électroniquement

Clinical activity of checkpoint inhibitors in angiosarcoma: A retrospective cohort study

Vinod Ravi, MD¹; Aparna Subramaniam, MBBS, MPH¹; Jing Zheng, MS¹; Behrang Amini, MD, PhD²; Van A. Trinh, PharmD³; Jocelyn Joseph, PharmD³; Robert G. Mennel, MD⁴; Andrew J. Bishop, MD⁵; Erich M. Sturgis, MD, MPH⁶; Ryan P. Goepfert, MD⁷; Sudha Yalamanchili, MS, RN¹; Gilberto Botello, BS¹; Bettzy Stephen, MBBS, MPH⁸; Sarina A. Piha-Paul, MD⁸; Anisha B. Patel, MD⁹; Alexander J. Lazar, MD, PhD^{10,11}; Anthony P. Conley, MD¹; Robert S. Benjamin, MD¹; Shreyaskumar R. Patel, MD¹; Phillip A. Futreal, PhD¹¹; Neeta Somaiah, MD¹; and Aung Naing, MD⁸

BACKGROUND: Systemic treatments for angiosarcoma remains an area of unmet clinical need. The authors conducted this retrospective study to assess the clinical activity of checkpoint inhibitors in patients with angiosarcoma. The primary objective was to assess the objective response rate, and the secondary objective was to assess the progression-free and overall survival durations and disease control rate. **METHODS:** Patient data were obtained using The University of Texas MD Anderson Cancer Center Tumor Registry database. The final study population was refined to only include patients who had undergone pembrolizumab monotherapy. The objective response rate was evaluated using RECIST/irRECIST version 1.1. Progression-free survival and overall survival were defined as the time from the initiation of immunotherapy to disease progression or recurrence, death, or last follow-up and to death or last follow-up, respectively. **RESULTS:** The final cohort comprised 25 patients. Most patients had metastatic disease (72%) and had undergone at least two lines of systemic therapy (80%) before starting pembrolizumab. The objective response rate was 18%, whereas the disease control rate was 59%. The median progression-free survival duration was 6.2 months and was not significantly different between the cutaneous (4.7 months) and visceral angiosarcoma (6.2 months) groups ($p = .42$). The median overall survival duration was 72.6 months. Toxicities were recorded for eight patients, with fatigue, anemia, constipation, and rash being the most common. **CONCLUSIONS:** Pembrolizumab shows durable clinical activity in angiosarcoma. These findings suggest that checkpoint inhibition as monotherapy or combination therapy is likely to have a high probability of success. *Cancer* 2022;128:3383-3391. © 2022 American Cancer Society.

KEYWORDS: angiosarcoma, anti-PD-1 antibody, immunotherapy, pembrolizumab, soft tissue sarcoma.

INTRODUCTION

Angiosarcomas are aggressive soft tissue sarcomas exhibiting endothelial cell lineage. Angiosarcomas are very rare, with an age-adjusted incidence of 0.1 per 100,000 people annually.¹ Approximately 60% of angiosarcoma present as cutaneous lesions, typically of the scalp and face, whereas the remaining 40% arise from deep-seated organs, such as the liver, spleen, heart, and bones.² Angiosarcomas have a high propensity to grow rapidly and metastasize extensively. Despite the current multidisciplinary therapeutic modalities, including cytotoxic chemotherapy, the 5-year survival rate is approximately 26%.³ Because of the rarity of angiosarcoma, the development of novel systemic treatments remains an area of unmet medical need.

Checkpoint inhibitors are immuno-oncologic agents that potentiate T-cell-mediated antitumor immunity. High tumor mutation burden (TMB) is a known predictor of response to checkpoint inhibitors.⁴ As angiosarcomas, particularly cutaneous angiosarcomas of the head and neck are known to have a high TMB, they are expected to respond to treatment with checkpoint inhibitors.⁵ Angiosarcomas of the head and neck also have DNA damage consistent with ultraviolet (UV) light exposure, making them susceptible to checkpoint inhibitors.⁵ Prior studies have shown varying levels of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in angiosarcomas.⁶⁻⁹ The potential of PD-L1 as a prognostic biomarker has been evaluated in angiosarcoma and no association was seen between PD-L1 expression and survival.⁹

Corresponding Author: Vinod Ravi, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1400 Holcombe Blvd, Unit 450, Houston, TX 77030, USA (vravi@mdanderson.org).

¹Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ²Musculoskeletal Imaging Department, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ³Department of Clinical Pharmacy Services, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ⁴Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Center, Dallas, Texas, USA; ⁵Radiation Oncology Department, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ⁶Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; ⁷Department of Head and Neck Surgery, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ⁸Department of Investigational Cancer Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ⁹Department of Dermatology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ¹⁰Department of Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; ¹¹Department of Genomic Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

Additional supporting information may be found in the online version of this article.

DOI: 10.1002/cncr.34370, **Received:** December 30, 2021; **Revised:** April 19, 2022; **Accepted:** April 25, 2022; **Published online:** July 6, 2022 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)



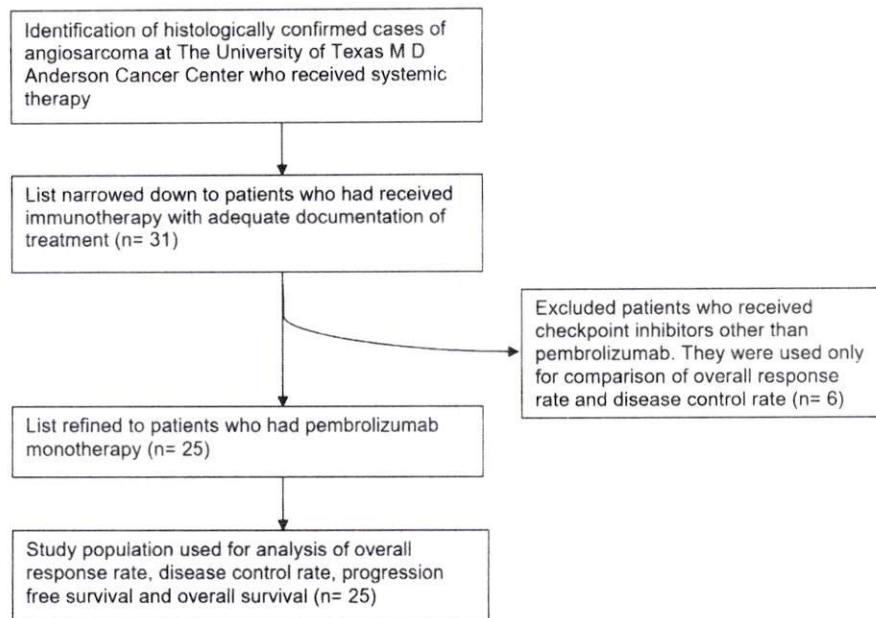


FIGURE 1. CONSORT diagram representing identification of study cohort.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed to characterize and tabulate demographic variables and the treatment history of the study population. The objective response rate was calculated for patients with an evaluable best overall response. The Kaplan–Meier method was used to estimate PFS and OS, and the log-rank test was used to assess differences in survival between groups. Two-sided 95% confidence intervals were estimated for PFS and OS. A univariate Cox proportional hazards model was used to assess associations between control variables and PFS. A Swimmer's plot was developed to depict the clinical course of the patients. A significance level of 0.05 was used for all statistical analyses. STATA 14 was used to conduct all statistical analyses, and R version 4.0.2 was used to plot the Swimmer's plot.

Role of the funding source

Funding for this study was through the Maynard Cardiac Sarcoma Initiative.

RESULTS

Patient characteristics

Thirty-one patients with angiosarcoma had received immune checkpoint inhibitors between May 1, 2016 and February 29, 2020 and had adequate treatment documentation. Of these, 25 underwent treatment with pembrolizumab as the immune checkpoint inhibitor, 8

of whom were treated on the phase 2 trial of pembrolizumab. The other agents used were nivolumab ($n = 2$) and the combination of durvalumab and tremelimumab ($n = 4$). Consequently, to provide homogeneity, 25 patients who received pembrolizumab comprised the final study population.

Detailed demographic and baseline characteristics of the study population are presented in Table 1. Fourteen patients (56%) had cutaneous angiosarcoma, whereas 11 patients (44%) had visceral disease. The sites of visceral disease included spleen ($n = 3$), right atrium ($n = 3$), lung ($n = 1$), pleura ($n = 1$), ovary ($n = 1$), prostate ($n = 1$), and pelvis ($n = 1$). The majority of the patients had metastatic disease (72%, $n = 18$) and had undergone at least two lines of systemic therapy (80%, $n = 20$) before the initiation of pembrolizumab. Twenty of the patients received 200 mg of pembrolizumab every 3 weeks whereas five patients received 2 mg/kg of pembrolizumab every 3 weeks with no intention to cap the duration of treatment.

Clinical activity

A total of 22 of the 25 patients were evaluable for response. The remaining patients were not evaluable: two patients underwent surgery that was considered high risk because of recurrence before initiating pembrolizumab, and one patient underwent radiation therapy for brain metastasis with lung resection before treatment initiation. The objective response rate was 23% (Table 2). For patients

TABLE 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with angiosarcoma treated with pembrolizumab ($n = 25$)

	No. (%)
Gender	16 (64)
Male	9 (36)
Female	
Race	20 (80)
White	2 (8)
Black	1 (4)
Asian	2 (8)
Other	
Vital status	12 (48)
Alive	13 (52)
Dead	59.3 (16.8)
Age at diagnosis, y ^a	
Tumor site	14 (56)
Cutaneous	11 (44)
Visceral	
Presence of metastases	18 (72)
Yes	7 (28)
No	
Prior surgery	15 (60)
Yes	10 (40)
No	
Prior radiotherapy	12 (48)
Yes	13 (52)
No	
Prior systemic therapy	24 (96)
Yes	1 (4)
No	
No. of prior lines of chemo	1 (4)
0	4 (16)
1	11 (44)
2–3	9 (36)
≥4	
Baseline disease status	22 (88)
Measurable disease	3 (12)
No measurable disease	

^aData presented as mean age (SD).**TABLE 2.** Response rates for angiosarcoma treated with pembrolizumab ($n = 22$)^a

	No. (%)
Evaluable patients	22
Objective response	5 (23)
Best response	0
Complete response	5 (23)
Partial response	8 (36)
Stable disease	9 (41)
Progressive disease	

^aThree patients who were not evaluable for response are excluded.

who received other immune checkpoint inhibitors, the response rate was comparable at 20%. No complete response was recorded in either group. The response rate in those with localized or locally advanced disease was 17% and in those with metastatic disease was 25%. The disease control rate was 59% in the pembrolizumab group, which was not very different from the 60% disease control rate in the other group. The disease control rate was 63% in

the visceral angiosarcoma group and 57% in the cutaneous angiosarcoma group.

The results from the survival analysis of the 25 patients in the pembrolizumab group are summarized in Table 3, and the corresponding Kaplan–Meier curves are presented in Figure 2. The median PFS duration was 6.2 months, with a 95% confidence interval (CI) of 3.8–10.1 months. The PFS duration was not significantly different ($p = .42$) between those with cutaneous angiosarcoma (4.7 months) and those with visceral angiosarcoma (6.2 months). The univariate Cox proportional hazards analysis did not reveal that any baseline variables were significantly associated with longer PFS (Table 4). The median OS duration was 23.0 months, with a 95% CI of 14.3–40.7 months. The OS duration was not significantly different between the cutaneous angiosarcoma (40.7 months) and visceral angiosarcoma (15.1 months) groups ($p = .24$). The OS calculated from the date of diagnosis had a median duration of 72.6 months, with a 95% CI of 38.1–106.6 months.

The Swimmer's plot (Figure 3) provides an overview of the clinical course of the 25 patients who received pembrolizumab, stratified by cutaneous and visceral angiosarcoma. The overall duration of treatment ranged from 0.7 months to 44.1 months, with a median of 5.5 months (Figure 3). Three patients were on pembrolizumab treatment for longer than 24 months, whereas treatment was ongoing for one of them at the time of data cutoff for this study. The median follow-up time from pembrolizumab initiation was 15.1 months. The median time to best response (partial response + stable disease) was 2.1 months.

Toxicity report

Toxicities were recorded for 8 of the 25 patients in the pembrolizumab group who were part of a phase 2 trial at MD Anderson. Three experienced treatment-related

TABLE 3. Efficacy results for cutaneous and visceral angiosarcomas treated with pembrolizumab ($n = 25$)

	Median	95% CI	p^a
Progression-free survival	6.2	3.8–10.1	
Cutaneous	4.7	2.3–21.9	.42
Visceral	6.2	3.6–NE	
Overall survival	23.0	14.3–40.7	
Cutaneous	40.7	15.1–NE	.27
Visceral	15.1	10.1–NE	

Note: Data are months.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not estimable.

^aLog-rank test for Kaplan–Meier estimates of overall survival and progression-free survival for cutaneous and visceral angiosarcoma.

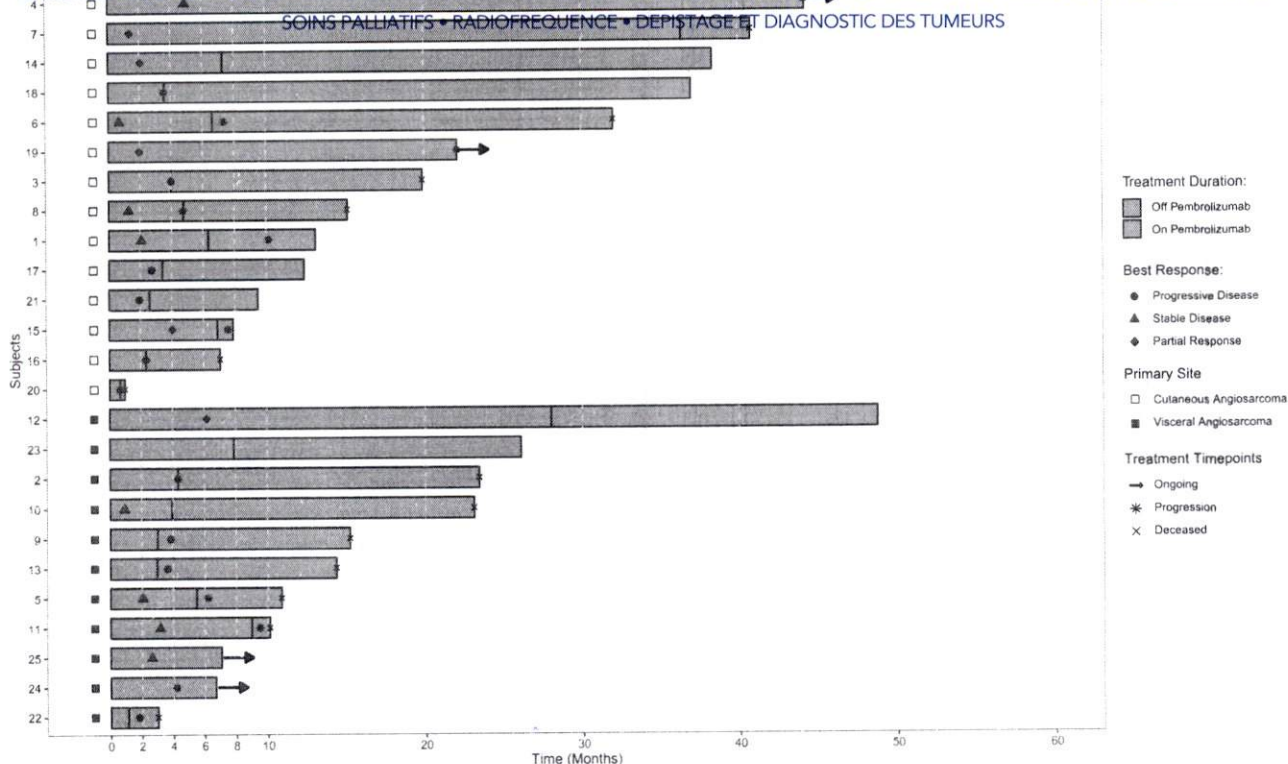


FIGURE 3. Swimmer's plot depicting duration of treatment, duration of response, and survival from treatment baseline stratified by primary tumor site.

microenvironment, of which the immune high group characterized by infiltration of tertiary lymphoid structures and B cells demonstrated improved survival and greater response to treatment with pembrolizumab.²⁹ Evaluation of this immune profile in angiosarcoma may provide valuable insight into factors contributing to response with checkpoint inhibition. As inferred from the ASC project, angiosarcomas are biologically and genomically heterogeneous.⁵ Identifying predictors of treatment response is key to selecting patients most likely to benefit from treatment with checkpoint inhibitors.

This study has several limitations that are important to note when interpreting the results. This was a retrospective study that combined angiosarcoma patients who were treated in a phase 2 study of pembrolizumab in rare tumors and patients who received pembrolizumab off label. Although the results are promising, prospective validation of the improvement in OS is required before the clinical application of these findings. Like all studies in rare diseases, this study was also limited by its sample size, but to our knowledge, it is the largest collection of patients exposed to checkpoint

inhibitor monotherapy in the medical literature. The study also lacks a correlative evaluation of PD-L1 expression, and we did not identify biologic correlates of clinical benefit. Because of the retrospective nature of the study, accurate toxicity data were available only for the patients who were treated in the phase 2 trial, and patient-reported outcomes and quality-of-life measures were unavailable for all patients. As treatment response in cutaneous disease often results in fading of the lesion rather than reduction in size of the lesion, measurement of response based on RECIST 1.1 was challenging, potentially under- or overestimating the true response rate. In monotherapy and combination therapies with checkpoint inhibitors, future studies should focus on describing the toxicities and benefits so that medical oncologists and patients can choose the treatments that are best suited to their treatment and quality-of-life goals.

In conclusion, pembrolizumab shows promising activity as monotherapy for angiosarcoma, with a PFS duration consistent with that of other active agents and OS duration that exceeds historic data. Further investigation of checkpoint inhibition as monotherapy and combination

should be designed to identify and evaluate molecular and immunologic predictors of response to checkpoint inhibition that can be used to refine the eligibility criteria of future immunotherapy trials in angiosarcoma.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vinod Ravi: Designed the study, identified patients, interpreted data, and wrote and edited the article. **Aparna Subramaniam:** Searched the literature, collected and interpreted data, drafted, revised, and wrote and edited the article. **Jing Zheng:** Statistical analysis and designed the figures. **Behrang Amini:** Collected, analyzed, and interpreted data. **Van A. Trinh:** Searched the literature and collected and interpreted data. **Jocelyn Joseph:** Searched the literature and collected and interpreted data. **Andrew J. Bishop:** Collected and interpreted data. **Erich M. Sturgis:** Collected and interpreted data. **Ryan P. Goepfert:** Collected and interpreted data. **Gilberto Botello:** Collected and interpreted data. **Betzzy Stephen:** Collected and interpreted data. **Sudha Yalamanchili:** Collected and interpreted data. **Anisha B. Patel:** Collected and interpreted data. **Alexander J. Lazar:** Collected and interpreted data. **Robert G. Mennel:** Identified patients and reviewed the article. **Shreyaskumar R. Patel:** Identified patients and reviewed the article. **Anthony P. Conley:** Identified patients and reviewed the article. **Robert S. Benjamin:** Identified patients and reviewed the article. **Shreyaskumar R. Patel:** Identified patients and reviewed the article. **Neeta Somaiah:** Identified patients and reviewed the article. **Phillip A. Futreal:** Supervised the study and reviewed the article. **Aung Naing:** Designed the study, identified patients, collected and interpreted data, and reviewed the article.

FUNDING INFORMATION

Maynard Cardiac Sarcoma Initiative.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patients and their families and the study teams at The University of Texas MD Anderson Cancer Center, the Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Center, and Baylor College of Medicine. We thank the Maynard Foundation for their unwavering support in our study of vascular sarcomas. We thank Ann Sutton, Scientific Editor, and Ashli Nguyen-Villarreal, Associate Scientific Editor, in the Research Medical Library at The University of Texas MD Anderson Cancer Center, for editing this article.

CONFLICT OF INTEREST

Vinod Ravi reports grant funding to his institution in relation to clinical trial support from Athenex, Tracon, Novartis; personal fees for consulting from Daiichi Sankyo, Guidepoint, GLG; and royalties from UpToDate. Van A. Trinh reports personal fees in relation to advisory role from Bristol Myers Squibb. Jocelyn Joseph reports support for medical writing from Pfizer. Erich M. Sturgis reports a Research Award with funding to cover research materials from Roche Diagnostics. Sarina A. Piha-Paul reports grant funding to her institution in relation to clinical trial support from AbbVie, ABM Therapeutics, Acepodia, Alkermes, Aminex Therapeutics, Amphivena Therapeutics, BioMarin Pharmaceutical, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cerulean Pharma, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Curis, Cyclacel Pharmaceuticals, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, ENB Therapeutics, Five Prime Therapeutics, F-Star Beta Limited, F-Star Therapeutics, Limited, Gene Quantum, Genmab A/S, GlaxoSmithKline, Helix BioPharma Corp, HiberCell, Incyte, Jacobio Pharmaceuticals Co., Ltd, Lytx Biopharma AS, Medimmune, Medivation, Merck Sharp and Dohme Corp, Novartis Pharmaceuticals, Pieris Pharmaceuticals, Pfizer, Principia Biopharma, Puma Biotechnology, Rapt Therapeutics, Seattle Genetics, Silverback Therapeutics, Synologic, Taiho Oncology, Tesaro, TransThera Bio, National Cancer Institute/National Institutes of Health P30CA016672-Core Grant (CCSG

REFERENCES

1. Khan JA, Maki RG, Ravi V. Pathologic angiogenesis of malignant vascular sarcomas: implications for treatment. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):194-201.
2. Ravi V, Patel S. Vascular sarcomas. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(4):347-355.
3. Zhang C, Xu G, Liu Z, et al. Epidemiology, tumor characteristics and survival in patients with angiosarcoma in the United States: a population-based study of 4537 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(12):1092-1099.
4. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. 2019;51(2):202-206.
5. Painter CA, Jain E, Tomson BN, et al. The Angiosarcoma Project: enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research. *Nat Med*. 2020;26(2):181-187.
6. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Agaram NP, et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Hum Pathol*. 2015;46(3):357-365.
7. Kosemehmetoglu K, Ozogul E, Babaoglu B, Tezel GG, Gedikoglu G. Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in malignant mesenchymal tumors. *Turk Patoloji Derg*. 2017;1(1):192-197.
8. Bagaria SP, Gatalica Z, Maney T, et al. Association between programmed death-ligand 1 expression and the vascular endothelial growth factor pathway in angiosarcoma. *Front Oncol*. 2018;8:71.
9. Botti G, Scognamiglio G, Marra L, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in primary angiosarcoma. *J Cancer*. 2017;8(16):3166-3172.
10. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-723.
11. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
12. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.



RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE ET DOSIMETRIE 3D • RADIOTHERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE : IMRT • RAPID-ARC • RADIO-CHIRURGIE STEREOTAXIQUE •
CURIETHERAPIE HAUT DEBIT • MEDECINE NUCLEAIRE • ONCOLOGIE MEDICALE • ONCO. HEMATOLOGIE • GREFFE DE MOELLE OSSEUSE • RADIOLOGIE •
CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE • CHIRURGIE REPARATRICE ET ESTHETIQUE • SOINS INTENSIFS • REANIMATION ET TRAITEMENT DE LA DOULEUR •
SOINS PALLIATIFS • RADIOFREQUENCE • DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DES TUMEURS

DATE: 15/09/2023

TICKET MODERATEUR

N° Dossier : X3I1417417

Du : 15/09/2023

Nom et Prénom : GRAOUI MOHAMED

Organisme de Prise en charge :
BANQUE POPULAIRE

Date Entrée : 14/09/2023

Date Sortie : 14/09/2023

Montant Ticket Modérateur (Dhs) : 10291.87

Arrêté le présent ticket modérateur à la somme de :

Dix mille deux cent quatre-vingt onze Dirhams et quatre-vingt sept Cts

Clinique Spécialisée Le Littoral
Salaj 3, Bd La Grande Ceinture Ain Diab
Tel.: 05 20 66 68 90 / 91 / 92 • (+212) 5 22 79 75 94 / (+212) 5 22 79 86 96 • @ contact@cliniquelelittoral.ma
Fax: 0522 79 86 96 / 0522 79 69 89
C22



(Réf à rappeler dans toutes vos correspondances)

CASABLANCA, LE 14/09/2023

Objet : Prise en Charge

C/Mr: **GRAOUI MOHAMED**

Adhèrent (e): LM

Mlle N° : 810554

Messieurs,

Nous vous informons que nous donnons notre accord pour la prise en charge des frais d'hospitalisation, suivant votre devis du 09/09/2023, **à hauteur de 57 187,23** concernant :

- **Mr. GRAOUI MOHAMED**

Dans l'intérêt général et afin de nous permettre d'activer le règlement des sommes dues par notre agent, nous vous prions de bien vouloir remettre directement à la fonction Développement Social / BCP dans un délai maximum d'un mois la facture et les pièces justificatives accompagnées de la déclaration de maladie ci-jointe dûment complétée par vos soins, en indiquant le numéro et la domiciliation de votre compte bancaire sur la facture, ainsi que les références de notre prise en charge sus indiquées. L'Identifiant fiscal (IF) et l'identifiant commun de l'entreprise (ICE).

Nous vous signalons que la feuille de maladie ainsi que la facture doivent obligatoirement être signées par l'adhérent et que la durée de cette prise en charge est de 1 mois, passé ce délai elle sera considérée nulle et sans effet.

*Par ailleurs, nous vous précisons que les frais annexes tels que : suite accompagnant, téléphone, etc... ne seront pas pris en charge.

Veuillez agréer, Messieurs, l'expression de nos salutations distinguées.

N.B : Ce dossier ne doit en aucun

Cas être remis à l'adhérent.

NB / a joindre tous les ppm et prospectus des médicaments consommés

Facture à adresser : **BANQUE CENTRALE POPULAIRE**
2 AV MY RACHID BP 1050 - 20 000 CASABLANCA MAROC
ESPACE PORTE D'ANFA
INGÉNIERIE VIE SOCIALE
DEPARTEMENT RELATIONS SOCIALES

INGENIERIE VIE SOCIALE
EL MOUHADDAB
Chef de Département

S. TAHRJOUTEI
Chef de Projet RH Expert

BANQUE CENTRALE POPULAIRE

S.A. au Capital de 2.022.546.560 DH - Régie par le Dahir n° 1-00-70 du 17 Octobre 2000 (Loi n° 12.96) - R.C : Casa 28173

C.N.S.S : 1698648 - I.F : 01084612 - T.P : 34770085 - I.C.E : 001534931000016

Siège social : 101, Bd Mohamed Zerkouni - BP 10.622 - 20 100 Casablanca

Tél : +212 (0) 522 20 25 33 / (0) 522 22 41 11 - Fax : +212 (0) 522 20 19 32 / (0) 522 20 19 33 - groupebcp.com

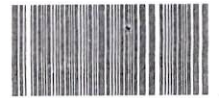
102918

PRESTATION	DEBTS_EUJAGE_PREST	DEBTS_REMB_PREST	MONTANT_REMB_PREST
SEJOUR NORMALE	400	400	340
PHARM.EXTRA USUELLE	66129,1	66129,1	56209,73
K HONORAIRES	750	750	637,5
PRESTATIONS NON REMB	200	0	0
TOTAL	67479,1	67279,1	57187,23



مدرسة الساحل للأونكلوجيا

CLINIQUE D'ONCOLOGIE LE LITTORAL



090003906

RADIOThERAPIE CONFORMATIONNELLE ET DOSIMETRIE 3D • RADIOThERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE : IMRT • RAPID-ARC • RADIO-CHIRURGIE STEREOTAXIQUE •
CURIETHERAPIE HAUT DEBIT • MEDECINE NUCLEAIRE • ONCOLOGIE MEDICALE • ONCO.HEMATOLOGIE • GREFFE DE MOELLE OSSEUSE • RADIOLOGIE •
CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE • CHIRURGIE REPARATRICE ET ESTHETIQUE • SOINS INTENSIFS • REANIMATION ET TRAITEMENT DE LA DOULEUR •
SOINS PALLIATIFS • RADIOFREQUENCE • DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DES TUMEURS Casablanca Le: 08/09/2023

Devis N° 270368/23

Page 1/1

A. Identification

N° Dossier : C3G187232

Nom & Prénom : GRAOUI MOHAMED

C.I.N. : B113032

Adresse :

B. Adhérent

Nom prénom :

Lien avec l'assuré : Lui même

C. Débiteur

Organisme : BANQUE POPULAIRE

N° d'affiliation :

N° d'immatriculation :

Traitement : Chimiothérapie ambulatoire

D. Période

Qté		Prestations	Prix U.	L.C.	Coef	Mt Organ.
SEJOUR						
1	Sejour ambulatoire		400,00			400,00
			Total Rubrique :		400,00	
CONSOMMABLE MEDICAL						
1	Consommable médical		200,00			200,00
			Total Rubrique :		200,00	
PHARMACIE						
1	Pharmacie					66.129,10
			Total Rubrique :		66.129,10	
PARTIE CLINIQUE :						66.729,10
HONORAIRES MEDICAUX						
1	Dr. samlali redouan (radio.- oncologue)		750,00		1	750,00
			Total Rubrique :		750,00	
PARTIE HONORAIRES ET ACTES EXTERNES:						750,00
			TOTAL GENERAL			67.479,10

Arrêté le présent Devis à la somme de :

Soixante sept mille quatre cent soixante dix neuf Dirhams et dix Cts

Clinique d'Oncologie Le Littoral
Salaj 3, Bd. La Grande Ceinture Ain Diab
Casa - Anfa - Tél : 0520 66 68 90/91/92
Fax : 0522 64 81 52 / 05 22 79 75 94
C71

Cachet et signature

Pr. Redouan SAMLAL

Salaj 3, Bd. La Grande Ceinture Ain Diab

Casa - Anfa

Tél : 06 69 03 71 05 / 05 20 66 68 88/89

S30

Salaj 3, Bd la Grande Ceinture Ain Diab, 20180 Casablanca, Maroc, Pour accéder : Tram ligne1, direction Ain Diab, station Le Littoral

(+212) 5 20 66 68 90/91/92 • (+212) 5 22 79 75 94 / (+212) 5 22 79 86 96 • @contact@cliniquelelittoral.ma

170238