

Association pour l'Enseignement et la  
Recherche des Internes en Oncologie

Revue des Internes en Oncologie

# RiO



Numéro

**Hors-série**

Mai  
2021

## Un an de la Revue de presse de l'AERIO : Sélection d'articles marquants

P.05

### **Cancérologie digestive**

Immunoscore dans les  
cancers du côlon de  
stade III

P.10

### **Oncologie urologique**

Olaparib dans les  
cancers de la prostate  
résistants à la castration

P.18

### **Fondamental**

Revue sur les fusions  
NRG1 en cancérologie

NOUVEAU

Mettre en lumière  
de **NOUVELLES  
PERSPECTIVES**

 **TUKYSA**<sup>®</sup>  
tucatinib  
50 mg | 150 mg, comprimé pelliculé

**TKI\* puissant et  
sélectif ciblant HER2**

**TUKYSA<sup>®</sup> est indiqué, en association avec le trastuzumab et la capécitabine, pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2.<sup>(1)</sup>**

Non agréé aux collectivités et non inscrit sur la liste des spécialités remboursables (dossier en cours d'examen).

Inscrit sur la liste de rétrocession et pris en charge selon les conditions définies à l'article L. 162-16-5-2 du code de la Sécurité Sociale à la suite de l'ATU accordée du 26 novembre 2020 au 15 mars 2021.

Prescription réservée aux oncologues ou médecins compétents en oncologie. Le traitement par TUKYSA<sup>®</sup> doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté en matière d'administration de médicaments anticancéreux.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

\*TKI : de l'anglais *Tyrosine Kinase Inhibitor* ou inhibiteur de la Tyrosine Kinase

1. Résumé des Caractéristiques du Produit TUKYSA<sup>®</sup> en vigueur.



Pour une information complète sur le médicament, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tukyasa> ou flashez ce QR code.

 **Seagen**<sup>®</sup>



# SOMMAIRE

- 04** **Edito**
- 05** **Cancérologie digestive**  
Immunoscore dans les cancers du côlon de stade III  
Atezolizumab + Bevacizumab dans les carcinomes hépatocellulaires non opérables
- 07** **Sénologie**  
Trastuzumab-Deruxtecan dans les cancers du sein HER2 (phase II)  
Grossesses après un cancer du sein chez les patientes BRCA
- 09** **Oncologie thoracique**  
Lorlatinib versus Crizotinib dans les cancers bronchiques non à petites cellules ALK positifs
- 10** **Oncologie urologique**  
Olaparib dans les cancers de la prostate résistants à la castration
- 11** **Radiothérapie**  
Actualisation des données de SABR-COMET, radiothérapie stéréotaxique dans les cancers oligométastatiques.  
Impact dosimétrique et clinique du remplissage de la vessie et du rectum lors d'une irradiation de la prostate
- 13** **Soins de support**  
Impact des compléments alimentaires sur la survie dans le cancer du sein  
Facteurs influençant l'admission ou non d'un patient malade chronique en réanimation
- 15** **Pharmacologie/thérapeutique**  
Impact du taux de mutation (TMB) dans la réponse à l'immunothérapie
- 17** **Fondamental**  
Propriétés biophysiques de la formation et de l'architecture de deux types de cancers issus de l'épithélium de la peau (Carcinomes épidermoïdes et basocellulaires)  
Revue sur les fusions NRG1 en cancérologie
- 21** **Intelligence artificielle**

AERIO (Association pour l'Enseignement et la Recherche des Internes en Oncologie)  
E-mail : [aerio.oncologie@gmail.com](mailto:aerio.oncologie@gmail.com) | [aerio.oncologie.rio@gmail.com](mailto:aerio.oncologie.rio@gmail.com)

Editeur et régie publicitaire : Réseau Pro Santé | M. Tabtab, Directeur - 06, Av. de Choisy - 75013 Paris  
Tél. : 01 53 09 90 05 - E-mail : [contact@reseauprosante.fr](mailto:contact@reseauprosante.fr) - Site : [www.reseauprosante.fr](http://www.reseauprosante.fr)

Maquette et mise en page : We Atipik - [www.weatipik.com](http://www.weatipik.com)

Fabrication et impression en UE. Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire. Les annonceurs sont seuls responsables du contenu de leur annonce.



# DITO

“

Cher(e)s collègues,

Pour adoucir ces temps difficiles, la revue de presse vous a concocté une sélection des articles marquants que nous avons traités cette année.

La revue de presse, c'est une réunion mensuelle entre internes, où chacun sélectionne un article récent et le présente de façon informelle aux autres. C'est un moment de discussion, de découverte et de transmission entre internes de semestres différents.

Depuis Janvier 2020, un compte rendu est rédigé et mis en ligne sur le site de l'AERIO, afin de pouvoir faire profiter les internes n'ayant pu se joindre à nous.

La Covid ne nous permet malheureusement plus de nous réunir autour d'un bon repas... Elle a, en revanche, accéléré notre digitalisation et permet désormais à des internes de toute la France de participer aux discussions chaque mois.

Un grand merci à Léah Mailly-Giacchetti, Juliette Logeart, Adrien Procureur, Adrien Rousseau, Pauline Corbeaux, Arnaud Saillant, Iona Campo Le Brun et Julien Vibert de faire vivre cette revue de presse nouveau format. Et merci à Marc Hilmi de m'y avoir initié.

Les portes de la revue de presse sont grandes ouvertes, que ça soit juste pour écouter, ou pour discuter et présenter un article.

A bientôt à nos côtés !

**Matthieu Delaye**  
**Rédacteur en chef de la revue de presse**

”

# CANCÉROLOGIE

## DIGESTIVE

**SÉLECTION DE JULIETTE : REVUE DE PRESSE DU 25/11/2020**

**JCO: Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer**



### Contexte

La chimiothérapie adjuvante est systématique dans les cancers du côlon (CC) stade III, mais ne bénéficie qu'à 20% des patients. Dans un contexte de désescalade thérapeutique, l'étude IDEA a voulu montrer la non-infériorité de 3 mois de chimiothérapie (CT) vs 6 mois, sans atteindre son critère de jugement principal (CJP). Il existe des données dans la littérature qui démontrent l'impact pronostique de l'infiltration tumorale en cellules immunitaires. Un score d'infiltration tumorale immunitaire a été conçu, l'*Immunoscore*, et a déjà montré son impact pronostique clinique dans les CC localisés et avancés. En revanche, sa valeur pronostique pour prédire le risque de rechute et de décès dans le CC stade III et sa valeur pronostique de réponse à la chimiothérapie n'ont pas encore été étudiées.

### Objectif

évaluation de la valeur pronostique de l'*Immunoscore* chez les patients avec cancer du côlon stade III et évaluer son association avec l'efficacité de la CT sur le temps avant récurrence.

### Méthode

Analyse internationale (14 centres experts dans 13 pays).

Evaluation de l'*Immunoscore* chez 763 patients.

Deux cohortes : cohorte 1 (USA/Canada) et cohorte 2 (Europe/Asie).

*Immunoscore* : Densité de lymphocytes T CD3+ et CD8+ quantifiée dans la tumeur et marge envahie.

3 catégories d'*Immunoscore* : 0%-25%, low, 25%-70%, intermédiaire, 70%-100% high.

Statut MSI et mutations recherchés quand assez de panels disponibles.

CJP = TTR (time to response).

CJS = OS (survie globale), DFS (survie sans maladie), pronostic chez MMS (microsatellite stable), et valeur prédictive d'efficacité de la CT.

### Résultats

Suivi médian 69,6 mois.

*Immunoscore* non associé avec paramètres cliniques en analyse multivariée (notamment l'âge) hormis le T de la classification TNM.

Les patients avec high *Immunoscore* ont un risque de récurrence plus faible dans les 2 cohortes.

Les taux de récurrence à 3 ans étaient de 56.9%, 65.9%, et 76.4% chez les patients avec des *immunoscores* faible, intermédiaire, et élevé, respectivement (hazard ratio [HR; high v low], 0.48; 95% CI, 0.32 to 0.71; P 5 .0003).

Les patients avec high *Immunoscore* ont montré une association significative avec TTR, OS, and DFS prolongés (P < 0.001).

Une association significative d'un high *immunoscore* avec TTR prolongé a aussi été retrouvée chez les patients MSS (HR [high v low], 0.36; 95% CI, 0.21 to 0.62; P 5 .0003).

L'*Immunoscore* est le facteur influençant le plus la survie (TTR and OS).

La chimiothérapie est significativement associée avec la survie, à la fois chez les patients à bas risque (HR [chemotherapy vs no chemotherapy], 0.42; 95% CI, 0.25 to 0.71; P 5 .0011) et à haut risque (HR [chemotherapy v no chemotherapy], 0.5; 95% CI, 0.33 to 0.77; P 5 .0015), à l'inverse des patients avec un low *immunoscore* (P . 0.12).

## Discussion

Cette étude montre qu'un high *Immunescore* est significativement associé avec une survie (TTR, PFS, OS) plus longue chez les patients avec CC stade III. Elle suggère un plus grand bénéfice de la chimiothérapie chez les patients avec un high *Immunescore*. Limites : population hétérogène, étude non randomisée.

En pratique, l'*Immunescore* risque de ne pas changer les pratiques de chimiothérapie adjuvante dans les stades III. La chimiothérapie bénéficie certes le plus aux patients de bon pronostic (high *Immunescore*), mais il semble éthiquement compliqué de ne pas faire de chimiothérapie aux patients de moins bon pronostic, en l'absence d'alternative thérapeutique.

Ce score anatomopathologique, avec les limites qu'il implique, semble arriver un peu tard à l'ère de l'intelligence artificielle où de multiples autres facteurs peuvent être pris en compte en même temps.

## SÉLECTION DE ADRIEN P. : REVUE DE PRESSE DU 26/05/2020

### NEJM: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Finn RS, et al.



Il existe dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) un rationnel pour l'utilisation de traitements anti-angiogéniques et un rationnel pour l'utilisation des immune checkpoint inhibitors (dont anti-PD1).

Cependant la Phase 3 étudiant anti-PD1 en 2<sup>ème</sup> ligne était décevante : pas d'amélioration significative de l'OS (survie globale).

Les alternatives proposées dans les études actuellement sont :

Les combinaisons d'immunothérapie (plusieurs à l'étude, dont Ipilimumab + Nivolumab).

L'association immunothérapie + antiangiogénique : dont parle notre essai actuellement.

Le rationnel de l'association : premièrement une partie des patients n'aura pas de 2<sup>ème</sup> ligne, donc l'association permet sans doute d'augmenter les taux de réponse en 1<sup>ère</sup> ligne.

Deuxièmement : la normalisation vasculaire, secondaire au traitement anti-angiogénique,

permettrait une moindre immunosuppression, entre autres.

Il s'agit de l'essai *Imbrave* 150, phase 3, essai ouvert, randomisé 2/1.

Les patients recevaient un traitement par Bevacizumab + atezolizumab (toutes les 3 semaines) dans le bras expérimental contre Sorafenib dans le bras contrôle.

Critère de jugement principal (CJP) : Co-primary endpoint : OS et PFS (survie sans progression) qui se partagent le risque alpha (0.5=0.48+0.02).

La vitesse de réalisation de l'essai est un record : 500 patients sur 111 sites en 9 mois !

Stratification, notamment Extrême-Orient ou pas, du fait de métabolismes probablement différents.

### Résultats

Résultats déjà significatifs avec un suivi médian de 9 mois. HR : 0,58 pour l'OS et 0,59 pour la PFS.

Taux de réponse 30%. Taux de réponses complètes : 5%.

La tolérance est correcte. Peu d'évènements hémorragiques graves, ce que l'on pouvait craindre vu le profil de traitement (à noter : exclusion des patients avec varices œsophagiennes (VO) non traitées, mais inclus si VO traitées).

### Commentaires

La population ne correspond pas à la population du CHC français : ici VHB +++ VHC++ et assez peu d'intoxication alcoolique. La réponse à l'immunothérapie est-elle différente selon la cause du CHC ?

Vu le nombre d'essai en cours, cet essai sera probablement prochainement rejoint ou dépassé par d'autres essais.

Il faudra affiner la stratégie à proposer à chaque sous-groupe de patients (OH, NASH, VHB, VHC, moyen orient).

# SÉNOLOGIE

**SÉLECTION DE MATTHIEU : REVUE DE PRESSE DU 16/01/2020**

## **NEJM: Trastuzumab-Deruxtecan in Previously treated HER2-Positive Breast Cancer**



Le traitement des cancers du sein HER2 surexprimé est en plein essor, avec deux essais dans le NEJM ce mois-ci.

Ici il s'agit d'un essai de phase 2 (en ouvert, multicentrique, simple bras) qui étudie le Trastuzumab-Deruxtecan (DS-8201), un anticorps conjugué, chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2 surexprimé (+++ ou FISH) ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitement dont le trastuzumab et le TDM-1.

Le trastuzumab-Deruxtecan est un anticorps conjugué qui, par rapport au TDM-1, semble avoir un ratio chimio par anticorps deux fois plus important que le TDM-1, et traverse mieux la membrane cellulaire, ce qui pourrait lui conférer une action anti-tumorale de proximité, même sur les cellules ne surexprimant par HER2.

Après une première phase pour confirmer la dose choisie à l'issue de la phase 1, 184 patientes reçoivent le traitement.

Elles ont un PS 0-1 et pas de lésion cérébrale symptomatique ou non traitée.

Le nombre médian de traitements reçu antérieurement est de 6.

Une réponse au TDM-1 avait été observée chez 43% des patientes (progression chez 36 %).

Le Waterfall-Plot est impressionnant, et correspond aux 97,3% de taux de contrôle de la maladie que l'on observe dans l'essai. Seules 3 patientes ont une maladie progressive.

La PFS est de 16.4 mois.

Le bémol vient de la toxicité.

On observe 57,1% d'évènements indésirables de grade 3 ou plus (principalement des neutropénies). Avec interruption du traitement dans 35,3% des cas.

Plus notable : sur les 25 décès observés, 6 sont attribués au traitement.

Et on observe 13.6% de pneumopathies interstitielles, chez des patientes sélectionnées pour avoir un bon état pulmonaire.

En revanche : pas de cardiotoxicité relevée, ce qui semble confirmer que le caractère cycle dépendant de la chimiothérapie des anticorps conjugués permet de protéger le cardiomyocyte.

Les résultats sont donc impressionnants mais devront être confirmés dans une phase 3 et une vigilance particulière semble être nécessaire au niveau pulmonaire.

Le Trastuzumab-Deruxtecan semble donc être efficace chez des patientes chez qui même le TDM-1 ne fonctionnait pas et on est amené à penser que ce traitement va rapidement monter en ligne de traitement.

Il est également étudié actuellement chez les patientes exprimant faiblement HER2.



**SÉLECTION DE LÉAH : REVUE DE PRESSE DU 23/07/2020****Journal of clinical oncology****Pregnancy After Breast Cancer in Patients With Germline BRCA Mutations. Lambertini et al.****Contexte**

Plusieurs études ont rassuré sur l'absence d'augmentation de mortalité ou de progression après une grossesse dans le cancer du sein. Cependant aucune n'a visé spécifiquement les BRCA qui ont un contexte particulier avec une réserve ovarienne souvent moins bonne, une inquiétude quant au risque de transmission à la descendance et, pour la plupart des patientes, une ovariectomie bilatérale vers 40 ans. 12% des cancers du sein avant 40 ans sont BRCA mutés.

Il faut noter que s'ajoute à cela le fait qu'une grosse partie des praticiens n'est pas rassurée quant à une grossesse chez leurs patientes BRCA.

- Étude rétrospective multicentrique Internationale.
- Suivi à 10 ans.
- 1252 patientes incluses, 195 ont eu au moins 1 grossesse.

- Les patientes du groupe grossesse étaient plus jeune (50% <30 ans alors que 50% avaient 36-40A dans le groupe absence de grossesse), étaient mutées BRCA1 majoritairement, taille tumorale <2cm et N0, majorité de RH- dans le groupe grossesse. Le statut HER2 était non différent avec une majorité de HER2- dans les 2 groupes. Plus de tumorectomie dans le groupe grossesse.
- Pas de différence sur la proportion de chimiothérapie adjuvante. En revanche une hormonothérapie adjuvante plus courte de 10 mois en moyenne dans le groupe grossesse.
- Âge médian de grossesse de 35,7 ans avec une médiane de 4,5 ans après le diagnostic de cancer (6,3 chez RH+ vs 4 ans chez RH-).
- Taux de grossesse à 10 ans : 19% (plus chez les RH-). 8 et

10% d'avortement et de fausse couche. 11,6% complications, 2% anomalies fœtales.

- Résultats sur la survie :
  - Pas de différence en termes de DFS entre les 2 groupes même dans l'analyse multivariée ajustée sur âge au diagnostic, la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, le statut hormonal, la chirurgie, et le type BRCA (1 ou 2) : HR à 0,87 IC 0,61-1,23 p0,41.
  - Différence sur la DFS entre les types de BRCA et le statut hormonal.

**Discussion**

- Pas de surmortalité liée à la grossesse même chez les femmes BRCA.
- On observe un taux de grossesse supérieur aux précédentes études 19% versus 10%.

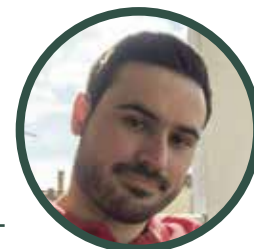




# ONCOLOGIE THORACIQUE

**SÉLECTION D'ADRIEN P. : REVUE DE PRESSE DU 25/11/2020**

**NEJM: First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. Shawn et al.**



Le lorlatinib fait partie de la 3<sup>e</sup> génération d'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ayant une activité inhibitrice sur ALK. Il fait déjà l'objet d'une approbation de la FDA pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (NSCLC) ALK-réarrangé après échec d'un ITK de deuxième génération. Cette étude publiée dans le NEJM de fin novembre rapporte les résultats de la phase III comparant le lorlatinib au crizotinib en 1<sup>re</sup> ligne des NSCLC ALK-réarrangé avancés. Ici, c'est la consécration, les auteurs rapportent les résultats positifs de l'analyse intermédiaire.

296 patients atteints d'un NSCLC ALK-réarrangé et naïfs de traitement, ont été randomisés en 1:1 entre deux groupes : lorlatinib 100 mg/j et crizotinib 250 mg x2/j. Les auteurs ont ajusté l'impact des métastases cérébrales et de l'origine ethnique asiatique stratifiant la randomisation sur ces deux critères. Le réarrangement d'ALK était vérifié par IHC. Les patients ne devaient présenter ni atteinte cérébrale symptomatique ni altération franche de l'état général (OMS 0-2). Le critère de jugement principal était la PFS. L'analyse intermédiaire était bien planifiée à l'avance.

Au moment de l'analyse intermédiaire, les groupes étaient bien équilibrés.

La PFS à 12 mois était de 78% dans le groupe lorlatinib vs 39% dans le

groupe crizotinib (<0,001). Le taux de réponse était de 76% vs 58% (en intracérébral : 82 vs 23%, dont 72% de réponses complètes intracérébrales pour le lorlatinib).

Les toxicités au 1<sup>er</sup> plan étaient l'hypertriglycéridémie (50% environ vs 5%), les œdèmes (55% vs 40%), la prise de poids, la neuropathie périphérique (30% vs 15%), les troubles cognitifs (20% vs 5%), les troubles de la concentration, l'anémie (20% vs 10%), l'HTA (20% vs 2%). Le crizotinib provoquait cependant plus de toxicité digestive (50% vs 15% de diarrhées ou nausées), plus de troubles visuels (40 vs 20%).

Évidemment, même si l'amélioration de l'OS était prévisible, difficile de tirer parti de cette étude pour notre pratique clinique. En effet, cet essai ne répond pas à la question du choix du ITK en 1<sup>re</sup> ligne, les données d'OS n'étant pas matures. De plus, l'autorisation du crossover, comme c'était le cas pour les ITK de 2<sup>e</sup> génération, réduira encore plus la différence en termes d'OS entre les deux groupes. Certes, la diffusion intracérébrale du lorlatinib était connue, mais elle est finalement assez proche de l'alectinib ou du brigatinib. Le brigatinib, l'alectinib et l'ensartinib ont obtenu entre eux des résultats similaires en 1<sup>re</sup> ligne avec une PFS d'environ 25 mois contre 10 mois dans leurs groupes crizotinib avec une PFS de 10 mois.

Se pose donc toujours la question de la séquence. En effet, sélectionner un clone résistant avec un ITK à large spectre, qui ne sera pas sensible aux ITK disponibles pose la question de l'introduction dès la 1<sup>re</sup> ligne d'un ITK comme le lorlatinib. C'est une considération qui rappelle le cas de l'osimertinib, où l'émergence du clone C797S condamne le patient à la chimiothérapie. Bien sûr, les données du lorlatinib ne sont pas encore matures, mais si la PFS s'avère proche de celle des ITK de deuxième génération, on risque de préférer une deuxième génération au lorlatinib pour garder une bonne efficacité en 2<sup>e</sup> ligne. Toutefois, le taux de réponse complète intracérébrale du lorlatinib de 72% (vs environ 50% pour les deuxièmes générations sur des données de phase II) reste un avantage indéniable chez les patients avec une maladie encéphalique menaçante.

Finalement, les résultats du lorlatinib sont prometteurs, notamment sur le contrôle cérébral, mais ils ne se distinguent pas des ITK de deuxième génération. Il faudra aussi prendre en compte les toxicités neurologiques et métaboliques qui ne sont pas négligeables. Tous les patients n'accepteront pas un déclin cognitif pendant 2 ans de vie active.

# ONCOLOGIE UROLOGIQUE

**SÉLECTION D'ADRIEN R. : REVUE DE PRESSE DU 29/04/2020**

## **NEJM: Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. De Bono et al.**



30% des patients avec un cancer de prostate métastatique résistant à la castration présentent au niveau tumoral un déficit de voie de recombinaison homologue. Ces altérations entraînent généralement une sensibilité aux inhibiteurs de PARP, par mécanisme de létalité synthétique.

Au premier plan des anomalies retrouvées se trouvent BRCA1, BRCA2 et ATM.

L'essai PROfound est une phase III prospective multicentrique incluant des hommes avec un cancer de la prostate résistant à la castration, présentant un défaut de la voie de recombinaison homologue (parmi un panel de 15 gènes) au niveau tumoral, qui progressait sous Enzalutamide ou sous Abiratérone. Le bras traitement recevait l'Olaparib 300mgx2, un inhibiteur de PARP, tandis que le bras contrôle recevait l'abiratérone ou l'enzalutamide au choix du médecin.

2 cohortes étaient analysées, la A concernant les 3 principales mutations (BRCA1, BRCA2 et ATM) et la B concernant les 12 autres.

La randomisation était stratifiée selon l'utilisation précédente de taxane et la mesurabilité de la maladie.

Le traitement était administré jusqu'à progression (jugée par comité d'adjudication en aveugle)

ou toxicité. Les cross-over vers l'Olaparib étaient autorisés si progression dans le groupe contrôle. Le critère de jugement principal était la survie sans progression à l'imagerie.

387 patients ont été randomisés. Il y avait plus d'ATM dans le groupe Olaparib que dans le contrôle (24 vs 18%). Le groupe contrôle avait également un PSA médian à l'inclusion plus élevé (106,5 vs 68,2) et plus fréquemment des métastases viscérales (34% vs 27%).

Les mutations les plus fréquentes étaient BRCA2 (33%), ATM (22%) et CDK12 (23%).

La proportion de patient ayant reçu l'Enzalutamide seul ou l'Abiratérone seul précédemment était comparable. 65% des patients avaient reçu des taxanes précédemment.

Dans la cohorte A, la PFS médiane était de 7,4 mois pour l'Olaparib contre 3,6 pour le contrôle, avec 33% de réponses contre 2%.

La survie globale, bien qu'encore immature, est de 18,5 mois pour l'Olaparib contre 15,1 pour le groupe contrôle.

Il y a également eu 81% de *cross-over* vers l'Olaparib.

En termes de tolérance, il y avait plus de toxicités de grade III ou IV dans le groupe Olaparib. Principalement anémie, nausées et fatigue.

L'analyse en sous-groupe sur la population entière, ne retrouve pas de bénéfice significatif à l'Olaparib lorsqu'il n'y a pas eu d'utilisation préalable de taxane, et le seul gène pour lequel le bénéfice est significatif est BRCA2 (mais petits effectifs pour les autres mutations).

Cette étude montre un bénéfice de l'Olaparib dans les cancers de la prostate métastatiques résistants à la castration, après progression sous hormonothérapie de seconde génération, chez les personnes présentant un défaut de la voie de recombinaison homologue. L'analyse en sous-groupes de cette étude insinue que le bénéfice de ce traitement serait surtout chez les patients BRCA2 précédemment traités par un taxane. Il faut noter que cette étude n'était pas en aveugle et que le groupe contrôle était défavorisé par des maladies plus lourdes, avec un PSA plus haut et plus de métastases viscérales.

On peut se questionner sur le bras contrôle qui consistait en une hormonothérapie de seconde génération, qui a montré qu'elle n'avait pas toujours de bénéfice après une première hormonothérapie, en fonction de la séquence. Peut-être que le traitement standard de certains patients du groupe contrôle aurait pu être un taxane.

# RADIOTHÉRAPIE

**SÉLECTION DE PAULINE : REVUE DE PRESSE DU 22/06/2020**

## **JCO: Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial Palma et al.**



Cet article présente les résultats actualisés de l'essai SABR-COMET [1], une étude de phase 2 randomisée qui étudiait l'effet de la radiothérapie stéréotaxique chez des patients traités pour différents cancers, ayant une maladie oligo-métastatique contrôlée.

Les patients éligibles à l'étude étaient pris en charge pour un cancer oligométastatique (1 à 5 métastases) contrôlé, chaque lésion étant accessible à une stéréotaxie. Les patients étaient randomisés en 2 : 1 dans le groupe stéréotaxie ou dans le groupe contrôle. Chaque métastase des patients du groupe expérimental était traitée par stéréotaxie. Les patients du groupe contrôle pouvaient recevoir une radiothérapie standard à visée symptomatique ou préventive (doses de 8 Gy en 1 fraction jusqu'à 30 Gy en 10 fractions).

Au total, 99 patients ont été inclus de 2012 à 2016 : 66 dans le bras expérimental et 33 dans le bras contrôle. Les cancers les plus représentés étaient les cancers de la prostate, du sein, du poumon et colorectal. Malgré son caractère aléatoire, la randomisation était déséquilibrée entre les 2 groupes, avec davan-

tage de patients ayant un cancer de la prostate dans le groupe stéréotaxie (21% des patients du groupe contre 6%).

Les analyses actualisées après un suivi médian de 51 mois ont confirmé et même renforcé les premiers résultats publiés en 2018. Une amélioration de la survie globale, critère de jugement principal de l'étude, a été observée dans le groupe stéréotaxie (50 vs 28 mois ; HR 0,47, IC95% 0,27-0,81 ; taux de survie globale à 5 ans : 42,3% vs 17,7%). On notait également un bénéfice significatif en survie sans progression (SSP médiane 11,6 vs 5,4 mois, HR 0,48 (IC95% 0,31-0,76)). Ce bénéfice était retrouvé après correction du déséquilibre de répartition des cancers de la prostate.

On observait plus de toxicités de grade  $\geq 2$  dans le groupe stéréotaxie (29% vs 9%,  $p=0,03$ ), avec 3 décès rapportés dans le groupe stéréotaxie comme probablement, probablement ou certainement reliés au traitement. En revanche, les scores de qualité de vie (FACT-G) n'étaient pas différents entre les deux groupes.

Les résultats encourageants de cette étude participent à la petite révolution actuelle en oncologie liée au développement des traitements focaux dans les maladies oligo-métastatiques. Deux essais de phase 3 sont actuellement en cours pour confirmer les résultats de cette étude (une étude chez les patients ayant 1 à 3 métastases et 1 étude chez les patients en ayant 4 à 10).



**SÉLECTION D'ARNAUD : REVUE DE PRESSE DU 27/10/2020****Radiation Oncology: Strict bladder filling and rectal emptying during prostate SBRT: Does it make a dosimetric or clinical difference?**

Le traitement du cancer de prostate par radiothérapie implique des consignes strictes pour le patient pendant les séances de traitement à savoir, avoir une vessie remplie et un rectum vide.

Ces consignes visent à éloigner de manière mécanique ces deux organes à risque du volume prostatique pour diminuer la quantité d'irradiation reçue.

Cette étude américaine cherche à évaluer les conséquences dosimétriques et cliniques des variations de volume de la vessie et du rectum lors d'un traitement d'un adénocarcinome prostatique par stéréotaxie.

71 patients traités pour un adénocarcinome prostatique par stéréotaxie ont été inclus (61 patients recevant 40 Gy en 5 fractions, 10 patients 37.5 Gy en 5 fractions).

Les patients étaient invités à boire 1h avant la séance et à utiliser des laxatifs.

Les volumes de la vessie et du rectum ainsi que les doses reçues étaient calculés sur le scanner de centrage initial puis sur un CBCT réalisé avant chaque séance de traitement pour tous les patients.

Il était ensuite recherché s'il existait une corrélation entre les variations de volumes des organes à risques et les effets secondaires (à savoir génito-urinaires et digestifs, selon le CTCAE v5).

**Résultats**

La comparaison entre le scanner dosimétrique et la 5<sup>ème</sup> séance retrouve :

- Une diminution moyenne significative de 19% du volume de la vessie (87 mL) avec une augmentation moyenne de 1.8 Gy de la dose reçue à la vessie.
- Une diminution moyenne significative de 8.7% du volume du rectum (6.4 mL) avec une augmentation moyenne de la dose reçue au rectum de 0.96 Gy.
- Plus le volume initial de la vessie était important, plus la différence de volume de celle-ci entre le début et la fin du traitement l'était.

Les causes évoquées pour expliquer les différences de volume retrouvées sont les diminutions de compliances des organes à cause de l'inflammation induite par la radiothérapie et la diminution

de l'adhérence des patients au respect du protocole demandé.

Cependant aucune corrélation entre les différences de volume et de placement des organes à risque et les effets secondaires n'ont été retrouvés, que ce soit pour les signes génito-urinaires et digestifs précoces (<30j) ou retardés (>30j).

**Discussion**

Ces résultats montrent des variations assez importantes des volumes des organes à risque malgré les consignes classiques expliquées aux patients, sans pour autant retrouver de corrélation avec les effets secondaires. Difficile d'exporter ses résultats à la radiothérapie externe classique utilisée très majoritairement en France, cependant cela ouvrira peut-être la porte à un respect moins strict de ces protocoles parfois difficiles à gérer pour les patients.

# SOINS DE SUPPORT

**SÉLECTION D'ADRIEN P. : REVUE DE PRESSE DU 16/01/2020**

**JCO: Dietary supplement use during chemotherapy and survival outcomes of patients with breast cancer enrolled in a cooperative group clinical trial (SWOG S0221).**



Les antioxydants réduisent-ils l'efficacité de la chimiothérapie ?

Publiée dans le JCO en décembre 2019, cette étude n'a pas laissé la communauté indifférente, notamment sur Twitter. Celle-ci portait sur l'utilisation, dans l'ère du temps, des compléments vitaminiques avec la chimiothérapie.

Cette étude ancillaire s'est construite à partir des données de l'essai randomisé S0221, comparant plusieurs schémas d'administration du cyclophosphamide-epirubicine-paclitaxel en adjuvant des cancers du sein à haut risque. Les patientes devaient remplir un questionnaire sur leur prise de compléments. 1607 patientes ont été incluses, soit 80% des effectifs. Le taux de participation était plutôt bon à 83%.

Suivi médian de 8,1 ans.

Les patientes ont été classées selon le type de compléments consommés et selon la période de leur prise. C'est-à-dire avant et/ou pendant la chimiothérapie. Plusieurs modalités d'ajustement ont été utilisées pour analyse multivariée, notamment les

caractéristiques tumorales (ER+, EP+, N+, T), la toxicité hématologique G3-4, l'IMC, le tabac, l'alcool et l'activité physique. On notera que les décès survenus dans les 6 premiers mois n'ont pas été pris en compte.

Au total, la consommation de certains compléments était associée à un plus grand risque de rechute et de décès ! (Avec des RR oscillant entre 1,4 et 4,1).

Cela était le cas lors de la prise de vitamine B12, du Fer, de la vitamine A et des Caroténoïdes.

Une tendance non significative a été aussi retrouvée avec la vitamine C, la vitamine E et la coenzyme Q10.

Ces effets délétères étaient significatifs pour les patientes consommant ces suppléments avant et pendant la chimiothérapie. Ces tendances n'étaient cependant pas retrouvées pour les compléments multi-vitaminiques.

Ces résultats doivent être nuancés par plusieurs limites.

D'une part, plusieurs facteurs pronostiques confondants n'ont pas été pris en compte.

Par exemple, la prise de Fer et/ou de B12 est fréquemment associée à l'existence d'une anémie, facteur pronostique indépendant de survie dans cette population.

Il en est de même pour la présence d'un syndrome inflammatoire.

D'autre part, malgré le caractère prospectif de cette étude, elle reste exposée à de nombreux biais de sélection et de classement (biais de mémorisation, biais de non-déclaration...).

En effet, les patientes admises dans un essai clinique sont plus promptes à ne pas associer la prise de compléments avec le traitement protocolaire (environ 45% des patientes en prenaient dans cette étude, contre 60% habituellement).

Nous pouvons aussi suspecter une moindre observance de l'hormonothérapie chez les patientes consommant ces types de compléments.

C'est d'autant plus vrai que l'effet semble surtout porter sur les patientes RH+ (RR = 1,7 NS).

Enfin, pour les suppléments purs, les effectifs restaient mo-

destes et donc plus sensibles au hasard.

Malgré la présence de moindres effectifs et de plusieurs biais potentiels, cette étude rejoint les données d'autres essais où l'association de la chimiothérapie ou de la radiothérapie avec les antioxydants étaient associés à une moindre survie (bêta-ca-

rotènes et la radiothérapie des tumeurs ORL, vitamine C haute dose et vitamine B12 au cours des chimiothérapies...).

En résumé, cette étude de grande ampleur et à la méthodologie plutôt robuste tend à confirmer l'effet négatif des antioxydants à forte dose chez les

patientes en cours de chimiothérapie (en adjuvant d'autant plus). La consommation de préparations multivitaminées n'était pas associée avec ce sur-risque, probablement en raison d'un moindre dosage des principes actifs.

## SÉLECTION DE MATTHIEU : REVUE DE PRESSE DU 27/10/2020

### **Physicians' predictions of long-term survival and functional outcomes do not influence the decision to admit patients with advanced disease to intensive care: A prospective study. Palliative medicine. Escher et al.**



La décision d'admission en réanimation d'un patient ayant une maladie chronique et a fortiori un cancer est difficile et fait l'objet de nombreux travaux de recherche.

S'il y a quelques décennies, il était difficile d'admettre un patient avec un cancer métastatique en réanimation, ça n'est plus le cas aujourd'hui et le constat est plutôt d'une augmentation du nombre de patients admis dans ces services, et notamment de patients admis dans les derniers mois / dernières semaines de leur vie.

Cette étude, réalisée dans les hôpitaux universitaires de Genève, s'intéresse aux critères qui ont fait admettre un patient ou non en réanimation.

Le design est le suivant : à chaque avis demandé au réanimateur au sujet d'un patient hospitalisé en médecine (ayant un cancer ou non), que cet avis ait abouti

ou non à une admission en réanimation, un questionnaire est réalisé auprès du réanimateur et du médecin de salle pour recueillir un certain nombre de données comme : la probabilité de survie qu'ils estiment si admission en réanimation ou si non admission en réanimation, la probabilité de survie à 6 mois du patient, la probabilité de retrouver son état général antérieur à l'issue de l'hospitalisation et de retrouver son état cognitif antérieur.

Les résultats sur 200 patients étaient les suivants : les facteurs associés à une admission en réanimation étaient l'âge du patient et la probabilité estimée de survie au séjour en réanimation. La présence d'une pathologie chronique, la survie estimée à 6 mois et les probabilités de retrouver un état cognitif ou général antérieur n'étaient pas prises en compte.

La décision d'admission ou non en réanimation est une problématique excessivement complexe, qui doit être faite au cas par cas. De nombreux facteurs peuvent entrer en compte, y compris (actualité oblige) des facteurs organisationnels selon le contexte sanitaire.

Cette étude n'est le reflet des pratiques que d'une seule équipe mais souligne le fait que les critères retenus pour décider d'une admission sont souvent des critères à très courte échéance et que les effets à long terme ne sont pas pris en compte, alors qu'ils sont peut-être d'une importance centrale pour les patients.

Elle pousse à continuer le travail de réflexion sur ce sujet et également à continuer d'essayer de s'améliorer dans le dialogue avec le patient pour mieux cerner, et au plus tôt, son avis concernant les limites à fixer.

# PHARMACOLOGIE/ THÉRAPEUTIQUE

## SÉLECTION DE LÉAH : REVUE DE PRESSE DU 21/09/2020

### **The Lancet Oncology: Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Marabelle A.**

#### Contexte

Le Tumor mutational burden (TMB) correspond à la charge de mutations somatiques par mégabase dans un tissu tumoral. L'hypothèse avancée par plusieurs équipes serait une association entre le TMB et la réponse tumorale sous immunothérapie (anti-PD(L)1, anti-CTLA4) par l'augmentation de production de néoantigènes par la tumeur permettant ainsi une augmentation de la réactivité avec les lymphocytes T (LT).

Cette association serait d'autant plus importante que la charge mutationnelle est élevée.

Le TMB serait donc un biomarqueur pronostique important de la réponse à l'immunothérapie.

Le seuil de charge élevée n'est pas consensuel, certaines études le mettant à 200 mutations par exome, d'autres à 10 par mégabase.

Plusieurs études ont fait l'objet de cette association, cependant elles ne concernaient qu'un seul type de cancer.

Ici, les auteurs ont fait une analyse exploratoire de la KEYNOTE

158 afin de prouver l'association entre un TMB élevé et la réponse tumorale au Pembrolizumab dans 10 localisations tumorales différentes.

#### Matériel et méthode

La KEYNOTE 158 est une phase II étudiant la réponse au Pembrolizumab en monothérapie dans 10 cohortes de cancer solides (anal, biliaire, poumons neuroendocrines, appendice, colon, rectum, pancréas, endomètre, col, vulve, CBPC, mésothéliome, carcinome papillaire ou folliculaire thyroïde, carcinome des glandes salivaires). Le critère de jugement principal était la réponse objective.

Il faut noter que les patients avec une atteinte cérébrale active (méningite carcinomateuse ou métastases cérébrales) étaient exclus de l'étude, ainsi que les patients ayant reçu une immunothérapie ou une thérapie ciblée dans les 4 semaines.

Le seuil pour définir un taux élevé de mutation (high tTMB) était de 10 par mégabase en utilisant un séquençage de la totalité de

l'exome, en accord avec les recommandations de la FDA visant à unifier les standards dans les essais.

L'analyse portait sur les patients ayant reçu au moins une dose de Pembrolizumab, avec un tTMB évaluable et inclus avant 26 semaines de la fermeture de l'essai. La population a été analysée en deux groupes : tTMB élevé et les tTMB non élevé. Une analyse de tolérance a été effectuée dans le groupe tTMB high.

#### Résultats

1050 patients inclus avant les 26 semaines avant fermeture de l'essai. 790 (75%) avaient un tTMB évaluable dont 13% soit 102 avaient un tTMB high.

105 patients ont été inclus dans l'analyse de tolérance (tous tTMB high).

La tumeur la plus représentée dans le groupe tTMB high était le cancer à petites cellules (33%) devant le cancer anal, du col et de l'endomètre. A noter qu'il n'y avait pas de cancer des voies biliaires dans le groupe high tTMB, et 1% de mésothéliome.



29% (IC95 21-39) du groupe tTMB high ont eu une réponse objective, 4% une réponse complète. La durée de réponse moyenne n'a pas été atteinte dans ce groupe. Nous noterons qu'il n'y avait pas de différence de réponse objective chez les patients high tTMB en fonction de leur statut PDL1.

A 2 ans, 67% (IC95 46-69) des patients avec high tTMB étaient toujours en réponse, 58% (IC95 41-72) dans le groupe non high tTMB. L'analyse par sous type de tumeur montre une réponse inverse (meilleure dans le groupe non high tTMB) pour les cancers anaux et les mésothéliomes.

Il n'y a pas de différence significative dans la PFS dans les deux groupes (PFS médiane 2,1 mois pour les 2) ni pour l'OS (OS médiane 11,7 mois pour le groupe high et 12,8 mois pour le groupe non high).

La tolérance était bonne, avec très peu d'effets secondaires de grade 3 ou plus (15% des 105 patients du groupe tolérance).

### Discussion/conclusion

Donc meilleure réponse objective sous immunothérapie pour les tumeurs solides avec un taux élevé de charge mutationnelle.

Cette amélioration n'est pas retrouvée sur des critères plus pertinents en clinique comme la PFS ni l'OS. Cependant, la lecture des courbes de l'article montre une tendance à une amélioration de l'OS à partir de 3 ans de suivi dans le groupe à charge mutationnelle élevée.

On ne peut donc pas conclure sur la certitude d'un high TMB comme marqueur pronostique de réponse à l'immunothérapie actuellement. Ce biomarqueur pourrait être un bon facteur prédictif à moduler avec d'autres

biomarqueurs et en fonction du type de tumeur : il semble, par exemple, que sa validité soit plus solide dans les cancers bronchiques à petites cellules et les cancers du col.

Au vu des résultats des précédentes études et de la tendance à une meilleure survie à partir de 3 ans, un high TMB pourrait être un marqueur prédictif de long répondeur à l'immunothérapie ? Nous pouvons noter en revanche, qu'il n'y a pas d'augmentation du taux d'effets indésirables ni de leur sévérité, chez les patients avec forte charge mutationnelle sous Pembrolizumab.



# FONDAMENTAL

**SÉLECTION DE JULIEN : 27/10/2020**

**Nature: Mechanics of a multilayer epithelium instruct tumour architecture and function Fiore et al.**



Cette étude réalisée par des chercheurs des universités de New York et Princeton s'intéresse aux propriétés biophysiques de la formation et de l'architecture de deux types de cancers issus de l'épithélium de la peau : les carcinomes baso-cellulaires (basal cell carcinomas, BCC) et les carcinomes épidermoïdes (squamous cell carcinomas, SCC). Ces deux tumeurs ont classiquement des caractéristiques morphologiques différentes et spécifiques, ainsi qu'une propension aux métastases beaucoup plus marquée au sein des SCC, alors que quasi inexistante pour les BCC.

Il est connu que des altérations génétiques différentes sous-tendent l'hétérogénéité entre ces deux types de cancers dermatologiques, cependant les mécanismes exacts menant à ces caractéristiques morphologiques spécifiques ne sont pas encore bien définis. Pour reproduire et étudier la formation de ces tumeurs, les chercheurs ont utilisé des modèles d'embryons murins où ils ont sélectivement transféré des cellules embryonnaires de la peau avec soit une altération génétique menant à l'activation de la voie Sonic Hedgehog (SmoM2) pour le modèle de BCC, soit à une mutation de HRas entraînant une activa-

tion de la voie RAS/MAPK pour le modèle de SCC. Ils ont confirmé l'adéquation de leurs modèles en observant la formation de tumeurs morphologiquement similaires aux cancers attendus.

A l'aide de multiples outils expérimentaux (incluant l'usage de microscopes à force atomique pour mesurer les forces présentes) et de simulations basées sur des modélisations des forces physiques à l'œuvre dans les interactions cellulaires, les chercheurs montrent de façon convaincante que l'architecture tissulaire mise en place autour de chacun de ces deux types de cancers est spécifique à certains mécanismes impliquant notamment la membrane basale de l'épiderme et la couche superficielle des cellules épidermiques.

Une des caractéristiques morphologiques que les auteurs définissent et calculent pour différencier les deux types de cancers est l'indice S, qui est équivalent au ratio de la profondeur d'invasion et du rayon de courbure de la masse tumorale. Cet index est élevé dans les BCC et faible dans les SCC.

Pour résumer, le modèle biophysique qui ressort de cet article est le suivant : dans les BCC, la membrane basale est beaucoup plus élastique et moins tendue

que dans les SCC, du fait de la production plus importante de composants de cette membrane localement et donc de son renouvellement plus rapide, ce qui entraîne pour les BCC une plus grande facilité à créer des architectures en "bourgeon" ("buds"), avec un développement plus profond et un rayon de courbure faible (index S élevé), mais pas de propension à rompre et dépasser cette membrane basale pour envahir le derme sous-jacent. Au contraire dans les SCC, la membrane basale est beaucoup plus rigide, et la couche superficielle de l'épiderme beaucoup plus riche en kératine, ce qui contraint grandement le développement de la masse tumorale qui forme plutôt une architecture en "plis" ("folds"), avec par conséquent une plus grande tension sur la membrane basale, ce qui explique une probabilité plus importante de rupture de cette membrane et le caractère invasif des SCC.

Au total, même si cet article ne permet pas d'expliquer tous les mécanismes liant les altérations génétiques des cellules tumorales aux propriétés tissulaires des cellules sus-jacentes et de la membrane basale, il éclaire d'un œil nouveau le rôle que jouent les forces biophysiques à l'œuvre dans le processus de

développement de la masse tumorale et de son architecture tissulaire, ainsi que de ses potentielles propriétés d'invasion. On sait que dans certains systèmes biologiques, les forces mécaniques peuvent entraîner de façon directe des changements au niveau de l'expression

des gènes, il est donc intéressant et nécessaire d'étudier et d'incorporer dans nos modèles d'oncogenèse les propriétés biophysiques et mécaniques, en plus des altérations génétiques et épigénétiques classiquement étudiées au premier plan. D'un point de vue plus pragmatique,

il serait intéressant de voir si dans le futur certaines stratégies thérapeutiques pourraient jouer sur la modification des propriétés biophysiques des tissus environnant la tumeur pour influencer son développement et son caractère invasif.

## SÉLECTION DE PAULINE : 21/09/2020

### **Annals of Oncology: NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. Laskin et al.**



Cette revue de la littérature fait état des connaissances actuelles sur les fusions de NRG1 en oncologie, de la biologie aux perspectives thérapeutiques.

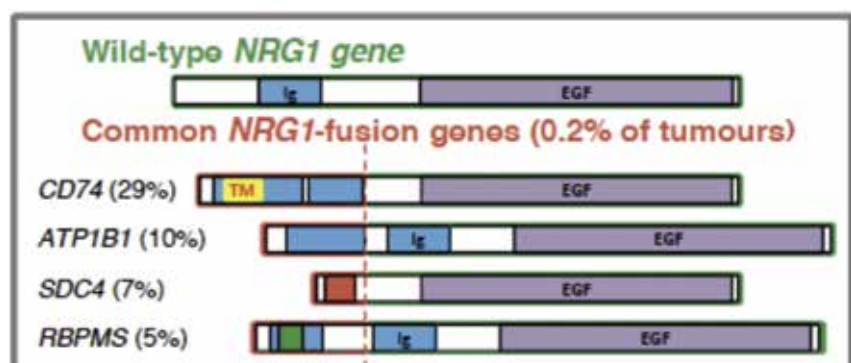
#### Biologie et fusions de NRG1

NRG1 est le gène codant pour la neuréguline-1 (NRG1). A l'état physiologique, cette protéine joue un rôle fondamental dans le développement embryonnaire du système nerveux et du cœur. Il s'agit d'une protéine transmembranaire qui possède un domaine extracellulaire EGF-like, capable de se lier à ERBB3 et d'induire la formation d'hétérodimères (le plus souvent avec ErbB2) ou d'homodimères, mais aussi de se lier à ErbB1 et à ErbB4. Cela conduit à l'activation de voies de signalisation et de prolifération cellulaire, comme PI3K-AKT et MAPK. La plupart des isoformes NRG1 constituent à l'état sauvage des précurseurs ancrés dans la membrane cellulaire qui sont clivés par des protéases pour libérer la forme mature et soluble de NRG1 en extracellulaire. NRG1 est alors capable de mener une action paracrine en se liant aux récepteurs de la famille ErbB sur des cellules à distance.

La première translocation de NRG1, impliquant le partenaire de fusion CD74, a été identifiée en 2014 dans l'adénocarcinome bronchique. La majorité des fusions de NRG1 s'accompagnent de la formation d'une protéine chimérique, dont les sites de clivages par les protéases sont altérés, supprimés ou déplacés. La protéine fusionnée devient un moins bon substrat pour les protéases, et s'accumule à la surface cellulaire. Ainsi, le domaine EGF-like de NRG1 est responsable d'une signalisation non contrôlée juxtacrine, voire autocrine. Le cas plus rare de la fusion avec WRN

ne génère pas de protéine chimérique, mais dérégule le promoteur de NRG1, conduisant à la surexpression de la protéine NRG1.

Les translocations de NRG1 ont par la suite été identifiées dans d'autres tumeurs solides, avec des partenaires de fusion variés (POMK dans les cancers colorectaux, APP et CDH6 dans les adénocarcinomes pancréatiques, ATP1B1 dans les cholangiocarcinomes, CLU dans les cancers de l'ovaire, etc). CD74 reste cependant le principal partenaire de fusion décrit, retrouvé dans près d'un tiers des cas.

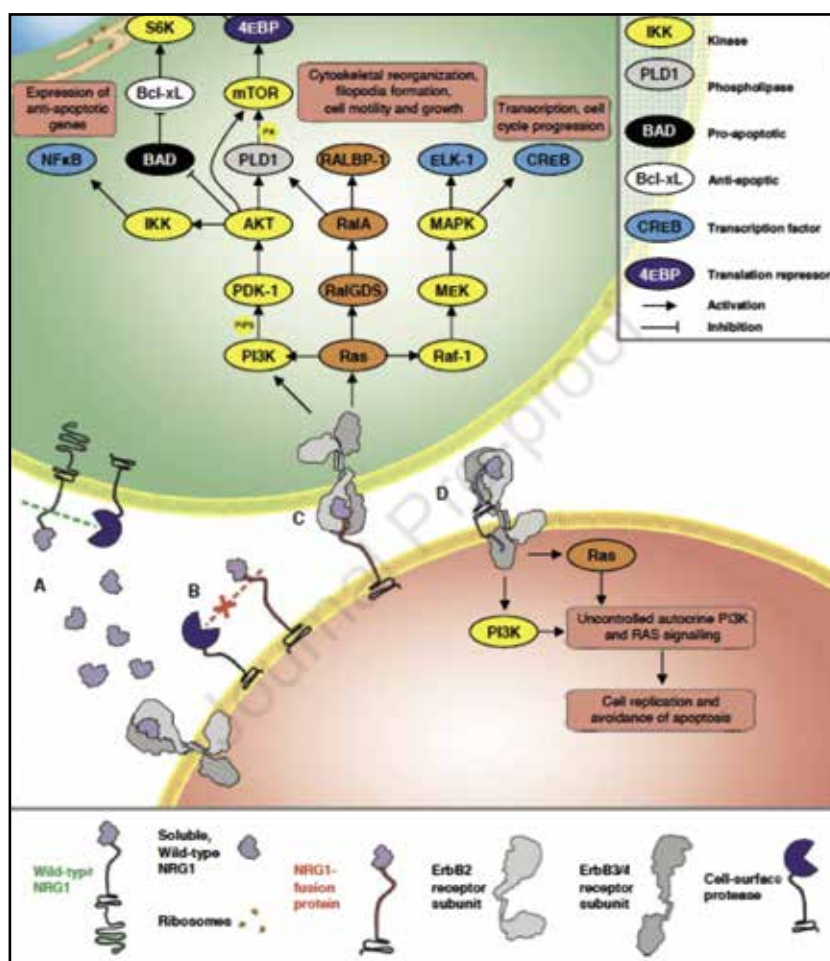


## Rôle des fusions de NRG1 dans l'oncogénèse

Comme décrit précédemment, l'activation non contrôlée des voies de signalisation comme PI3K-AKT et MAPK par la protéine NRG1 chimérique conduit à la prolifération cellulaire et à l'expression de facteurs anti-apoptotiques comme NF- $\kappa$ B. La signalisation via ErbB3 semble jouer le rôle oncogénique le plus important, alors que celui de ErbB1 (EGFR) est moindre. Le rôle d'ErbB4 est quant à lui mal défini.

Il a été observé que les cellules porteuses d'une fusion NRG1 avaient acquis des propriétés pro-tumorales telles que la migration cellulaire (via l'expression de FAK et Src) et l'induction d'une transition épithélio-mésenchymateuse.

La fusion CD74-NRG1 confère également aux cellules ciblées des propriétés proches de celles des cellules souches, comme la sphérisation cellulaire, par l'intermédiaire de l'expression des facteurs NF- $\kappa$ B et IGF2.



## Prévalence et caractéristiques des patients porteurs d'une fusion NRG1

Les fusions de NRG1 sont rares parmi l'ensemble des cancers (<1%). La plus forte prévalence est observée pour le cancer bronchique non à petites cellules, et en particulier pour le sous-type des adénocarcinomes invasifs mucineux (anciennement carcinomes bronchio-alvéolaires mucineux, IMA en anglais (invasive mucinous adenocarcinomas)). Pour ce type histologique rare, une fusion NRG1 a été identifiée dans 7 à 30% des cas. La prévalence rapportée pour les autres tumeurs varie de 0.13 à 0.55% pour les adénocarcinomes pancréatiques, de 0.01 à 0.04% pour les cancers du sein

et atteint jusqu'à 0.49% dans les cancers de la tête et du cou, 0.3% dans les cancers de prostate, 0.24% dans les cancers de l'ovaire, 0.20% dans les cancers bronchiques à petites cellules et 0.19% dans les cancers du rein à cellulaires claires.

La principale mutation conductrice décrite dans les adénocarcinomes invasifs mucineux bronchopulmonaires reste la mutation KRAS (28-87% des cas). Elle n'est pas retrouvée dans la majorité des cas avec fusion de NRG1. Cependant, ces deux altérations moléculaires ne semblent pas mutuellement exclusives puisqu'elles ont été

identifiées simultanément dans certains cas. En revanche, les adénocarcinomes invasifs mucineux ne présentent habituellement pas de mutation pour le récepteur de l'EGF, ni de réarrangement ALK.

Dans la plupart des cas d'adénocarcinomes invasifs mucineux avec fusion NRG1, les patients étaient des femmes, non fumeuses. Si la majorité des travaux ont été réalisés dans des populations asiatiques, des études plus récentes sur des populations caucasiennes retrouvent des prévalences similaires.

La signification pronostique des fusions NRG1 est à ce jour mal connue. Dans certaines séries, la survie globale des patients porteurs de cette fusion était infé-

rieure à ceux qui ne la portaient pas, alors que d'autres études n'ont pas retrouvé de telles différences. En revanche, l'acquisition de caractéristiques proches

de celles des cellules souches peut laisser suggérer que cette altération moléculaire confère un mauvais pronostic tumoral.

## Thérapeutiques ciblées potentielles de la voie NRG1/ErbB

Les perspectives thérapeutiques se concentrent autour des thérapies ciblées contre les récepteurs ErbB. En premier lieu, l'afatinib, pan-inhibiteur irréversible d'ErbB a fait l'objet de plusieurs case reports dans l'adénocarcinome invasif mucineux bronchopulmonaire, dans les autres adénocarcinomes bronchiques, dans l'adénocarcinome du pancréas, dans le cholangiocarcinome et dans le cancer de l'ovaire. Cependant, les signaux d'activité clinique n'ont pas été unanimes, avec plusieurs cas rapportés de résistance pri-

maire. Des anticorps monoclonaux ont également été évalués au travers de case reports et d'essais baskets, comme le zenocutuzumab, un anticorps bis-spécifique anti-ErbB2 et ErbB3. Les études en cours évaluent à la fois de nouvelles thérapies ciblées anti-ErbB et des molécules déjà approuvées dans d'autres indications. Ainsi, une étude phase 2 fait intervenir le tarloxotinib, un pan-inhibiteur des récepteurs ErbB ; une étude de phase 1/2 évalue le zenocutuzumab et des essais de phase 1 impliquent des molécules ciblant

spécifiquement ErbB3 (patritumab, seribantumab). Parmi les thérapies ciblées bien connues et déjà utilisées dans d'autres indications, on peut citer en plus de l'afatinib, le lapatinib, le trastuzumab et le pertuzumab.

La faible prévalence de cette altération moléculaire complexifie cependant les études thérapeutiques. Ainsi, un registre multicentrique des tumeurs thoraciques a été mis en place afin de fournir une plateforme de données partagées pouvant alimenter les études.

## Conclusion

Les fusions NRG1 dont le partenaire principal est CD74 constituent des altérations moléculaires conductrices rares, retrouvées dans < 1% des tumeurs solides. Cependant, leur prévalence est variable selon les types tumoraux et représente près d'un tiers des cas d'adénocarcinomes invasifs mucineux bronchopulmonaires. Les molécules d'intérêt sont représentées par les thérapies ciblant ErbB. Le développement de plateformes moléculaires et l'inclusion dans les essais de type basket et agnostiques sont essentiels, à l'instar des tumeurs avec fusions de NTRK.

# INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

**SÉLECTION D'ADRIEN R. : REVUE DE PRESSE DU 24/08/2020**

**Nature Cancer: Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations. Kather et al.**



Cette étude d'une équipe européenne présente l'expérimentation d'un algorithme d'apprentissage automatique, *deep learning*, qui a analysé la morphologie de lames histologiques pour en prédire des caractéristiques telles que des altérations moléculaires.

Ces anomalies sont normalement détectées par biologie moléculaire, dont les tests sont coûteux et actuellement saturés de demandes.

Les auteurs posent l'hypothèse de base que les altérations moléculaires se traduisent en un phénotype morphologique, qu'il est possible d'analyser via une coupe histologique colorée à l'hématéine et à l'éosine. Des démonstrations de ce lien ont déjà été réalisées pour des situations singulières, tel que le statut MSI dans le cancer colorectal.

La première étape de l'expérience est la recherche d'un lien génotype-phénotype dans une quinzaine de tumeurs pour de nombreuses altérations d'intérêts. Dans un second temps, il est question d'évaluer si un algorithme de *deep learning* est capable d'inférer l'altération à partir d'une photo de l'histologie.

Tout d'abord l'algorithme a été entraîné sur 500 photos de

coupes de patients, où ils les classaient. Puis il a été testé dans la prédiction du statut MSI de cancers colorectaux, sur des patients puisés dans la cohorte du *Cancer Genome Atlas*. L'algorithme le plus performant à ce test a été retenu, son AUC pour ce test était de 0,89.

Il a ensuite été mis en application pour des centaines d'altérations moléculaires dans 14 types de tumeurs.

Dans 13 des 14 localisations (l'exception était le carcinome rénal chromophile), au moins une altération génétique a été jugée comme capable d'être inférée sur le plan histologique. C'est pour le cancer colorectal et le cancer de l'estomac que le plus grand nombre de mutations était détectable.

De manière générale, l'AUC des 8 plus fréquentes mutations se situait entre 0,6 et 0,78 selon les localisations.

La performance de détection était meilleure pour les gènes « driver » (TP53, KRAS, EGFR, BRCA, PIK3..) que pour les autres.

Le modèle a ensuite été mis à l'épreuve pour étudier de nombreux paramètres : infiltration lymphocytaire, prolifération cellulaire, propriétés de cellules souches, statuts des récepteurs

hormonaux, etc. avec des résultats parfois impressionnants (AUC>0,8).

Une validation sur une population externe a été réalisée, en évaluant le statut BRAF et de méthylation des îlots CpG dans le cancer colorectal. Les résultats étaient des AUC de respectivement 0,77 et 0,66.

Les résultats de cet algorithme, capable de tenir sur une application mobile, permettant de prédire des altérations moléculaires à partir d'une simple photographie de lame histologique, ouvre de nombreuses possibilités, que ce soit pour mieux classer des sous-types de patients dans des études thérapeutiques, que pour désengorger le flux des tests moléculaires classiques.

Attention cependant à ne pas se perdre dans la masse de données (16 pages d'*extended Data* rien que dans la publication originale !). Les meilleurs résultats seulement sont présentés sur des milliers de combinaisons testées. Il est donc nécessaire de regarder au cas par cas les valeurs d'AUC avant d'appliquer les résultats.

Une amélioration de ces dernières est, cela dit, envisageable en entraînant les algorithmes sur de plus grandes cohortes.

## Nature Cancer: Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. Yu Fu et al.

Autre étude européenne qui utilise du *deep learning* pour corréler des images de lames histologiques de 28 tumeurs avec des données de génomique, de transcriptomique et de survie.

Le principe est ici d'analyser des images d'histologie, d'en tirer des paramètres quantitatifs. Ces patrons sont appris par l'algorithme qui s'en sert pour classer les images en tumorales ou non. Une fois appris, ces représentations sont détournées pour quantifier des associations avec d'autres caractéristiques comme les altérations génomiques, par la méthode de *transfer learning*.

L'algorithme choisi a été construit à partir d'un réseau neuronal convolutif, et a été mis à l'épreuve sur plus de 17000 images de coupes issues de la cohorte du *Cancer Genome Atlas*.

Sur les 14 types de tumeurs, l'AUC moyenne de la classification tu-

moral/normal était de 0,99. Celle de la discrimination des 42 types de tissu était de 0,98.

L'algorithme repère également des associations avec des duplications du génome, des gains ou perte de bras chromosomique, des mutations « driver », l'infiltration lymphocytaire...

Les résultats sont de qualité variable. On peut noter toutefois la possibilité de prédire une quarantaine de mutations « driver », certaines avec une grande précision : AUC à 0,92 pour BRAF dans les cancers de la thyroïde et une AUC à 0,92 également pour PTEN dans les cancers de l'endomètre.

Une association entre les caractéristiques computationnelles histologiques et la survie globale était également retrouvée avec une corrélation de 0,6. Et dans 10 des 16 types de cancers, cela fait mieux que les grades et sous-types histologiques classiques.

Les auteurs ont procédé à une validation sur une cohorte externe de cancer du sein. La plupart des altérations génomiques étaient retrouvées, avec une légère baisse de précision.

En revanche, il existait de très importantes erreurs de classement de classification, que les auteurs expliquent par la qualité JPEG des images de validation.

Encore une fois, l'article contient de nombreux résultats selon les combinaisons, qu'il convient d'interpréter séparément.

En comparaison avec la méthode de *Kather et al.*, celle-ci semble permettre de classifier de plus grands types de tissus et de détecter de plus nombreuses caractéristiques, dont des informations pronostiques. En revanche elle détecte moins d'altérations moléculaires avec, semble-t-il, une moins grande précision, et utilise un algorithme plus lourd et complexe.

## Nature Cancer: Deep learning links histology, molecular signatures and prognosis in cancer. Coudray et al.

Ecrit par 2 biostatisticiens New-Yorkais, cette lettre contextualise et résume les 2 articles que nous venons de citer.

Alors que l'intelligence artificielle n'obtenait dans le domaine de l'anatomopathologie que des résultats mineurs dans des domaines très restreints, ces deux études viennent donner un énorme élan à la discipline !

Publiée simultanément par deux équipes indépendantes, avec des méthodes différentes (l'équipe de Kather entraîne un algorithme spécifiquement pour la recherche

d'altération moléculaire, tandis que celle de Yu Fu fait découvrir des patrons à l'algorithme puis les met en application dans divers champs) permet d'établir de nombreux liens entre la morphologie histologique et des expressions moléculaires, génétiques et chromosomiques. Et ceci quel que soit le type de cancer. Cela valide complètement cette approche (tout comme la radiomique à plus grande échelle !).

Si le tour de force a de quoi impressionner, il faut néanmoins tempérer nos ardeurs, car les

relations avec des performances suffisamment élevées pour avoir une application clinique restent des exceptions. La majorité des relations testées obtiennent des résultats moyens.

Cependant, cela donne envie d'élargir les bases de données afin de pouvoir faire s'entraîner de nouveaux algorithmes pour améliorer leur performance.

Et, qui sait, dans quelques temps, il suffira peut-être d'une simple photo et d'un smartphone pour obtenir un panel de biologie moléculaire en quelques minutes !

**Tu souhaites rejoindre la revue de presse ? Envoie un mail à l'AERIO et on t'aiguillera !**

Une offre de services  
complète pour votre  
pratique, pour vos  
patients et pour  
l'oncologie  
de demain



## Contributions en oncologie

Les thématiques des **Infirmières de Pratique Avancée**, de l'**HAD** ou de l'**hôpital à distance** vous intéressent? Venez découvrir des expériences et échanger avec vos confrères

**OT ONCOTECH**  
*Pour écrire le futur de l'oncologie*

Découvrez un espace de  
réflexion à la croisée de  
l'oncologie et des nouvelles  
technologies

Enquête des pratiques sur  
la gestion de la prophylaxie  
de la neutropénie fébrile

AFSOS avec le soutien  
institutionnel de Mylan

Des outils et services à  
disposition de vos patients

Construisons ensemble l'hôpital de demain :  
Rejoignez-nous sur **Viatriis Connect** pour découvrir  
nos services ou contactez votre délégué Viatriis





# ZIEXTENZO®

pegfilgrastim

## Le choix de la longue durée



Études  
de phase III



624  
patients  
inclus



Production  
Européenne  
(Autriche)



### INDICATION THÉRAPEUTIQUE DE ZIEXTENZO® (1) :

Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DE ZIEXTENZO® (2) :

- Médicament de Liste I.
- Prescription initiale hospitalière trimestrielle.
- Remboursé Sécurité Sociale à 100 % et agréé à l'usage des Collectivités.

**ZIEXTENZO®**  
Longue durée d'action pegfilgrastim

G-CSF humain recombinant péglylé 6mg  
Solution injectable en seringue pré-remplie

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicament&txtCaracteres=ZIEXTENZO>

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ZIEXTENZO®

(2) HAS, Avis de la Commission de la Transparence ZIEXTENZO® du 05/12/2018.