**Revue de presse du 16/01/2020**

**Principe :** L’équipe de la revue de presse se réunit une fois par mois.

Chaque membre se voit attribuer une revue et y sélectionne un article de son choix, qu’il a trouvé important, original, novateur …

La revue de presse n’a pas vocation à être exhaustive, mais à faire découvrir des articles et à amener discussion et réflexion.

Bonne découverte !

**Participants : Adrien Procureur, Léah Mailly-Giacchetti, Matthieu Delaye, Juliette Logeart**

**Articles sélectionnés :**

**Matthieu :**

**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 ration 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’issu 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 traitement 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. Seuls 3 patients 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 relevé, 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 ay niveau pulmonaire.

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

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

**Juliette: JAMA Oncology**

**Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer.**

Contexte : en dehors du risque estimé de récurrence avant traitement adjuvant (T, N), on ne peut pas définir quels patients sont à haut risque de rechute après traitement adjuvant standard.

Plusieurs études ont montré que le taux d'ADN circulant post-chirurgie dans les stades précoces était associé à un haut risque de rechute

Pas de série publiée sur la signification de la détection d'un ADN circulant post-chimiothérapie.

Objectif : déterminer si des analyses de l'ADN circulant post-chirurgie et post-chimiothérapie peut donner une indication en temps réel de l'efficacité du traitement adjuvant dans les cancers du côlon stade III.

Méthode : cohorte vie réelle, multicentrique, en Australie

96 patients éligibles avec cancer du côlon nouvellement diagnostiqué et devant recevoir 24 semaines de traitement adjuvant entre novembre 2014 et mai 2017.

Identification d’une cible sur la biopsie afin de pouvoir différencier l’ADN tumoral circulant pas la suite.

Dosage ADN circulant 4-10 semaines après chirurgie, 6 semaines après chimiothérapie.

Durée médiane de suivi : 28.9 mois

Médecins en aveugle des taux d'ADN circulant

Résultats :

- ADN circulant détectable chez 20/96 (21%) des patients en post-chirurgie

--> RFS (recurrence free survival) inférieure (HR : 3,8)

- ADN circulant détectable chez 15/88 (17%) en post-chimio : 17% si au moins 12 semaines de chimio, 15% après 24 semaines

--> RFS très inférieure (HR : 6,8)

- 24 patients ont rechuté, dont 10 patients avec ADN circulant + (42%), temps médian de rechute à 51 jours chez patient ADN +

Comparaison avec l’ACE : 12 patients avait le dosage d’ACE positif après chimiothérapie. 6 avaient l’ADN tumoral positif : 5 rechutes

6 avaient ADN circulant négatif : 1 seule rechute

Commentaire :

L’ADN tumoral circulant pourrait donc être un marqueur permettant de monitorer et d’adapter les traitements adjuvant.

Il n’y a pas de calcul de performance dans cet essai, mais néanmoins cette méthode semble plus fiable que le dosage de l’ACE.

Vont donc se construire des essais où les modalités de la prise en charge vont varier selon ces dosages.

Du fait de la demi-vie courte de l’ADN tumoral, des dosages en extemporanés peuvent également être réalisés et inciter le chirurgien à compléter son geste si positif.

**Adrien : 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-il 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 hauts risques. Les patientes devaient remplir un questionnaire sur leur prise de compléments. 1607 patients ont été inclus, 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 hémato 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 confondant n’ont pas été pris en compte.

Par exemple, la prise de Fer et/ou de B12 sont 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 sélections et de classement (biais de mémorisation, biais de non déclaration...).

En effet, les patientes admissent dans un essai clinique sont plus prompt à ne pas associée 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 modestes 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-carotènes 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.

**Leah : Annals of Oncology**

**Etude CARRIE : Randomized, double blind, placebo-controlled phase II study of Istiratumab plus nab-paclitaxel and Gemcitabine vs nab-paclitaxel and gemcitabine in front line metastatic pancreatic cancer**

IGF/IGFR est connu pour son important rôle dans la régulation de la croissance cellulaire et notamment son rôle dans l’oncogénèse, par activation de la voie PI3K/AKT/mTor et Ras/Raf/MAPK (voie des MEK).

Des taux élevé d’IGFL et/ou IGRF-1R ont été observé dans certains cancers particulièrement agressifs et chimio-résistants (ovaires++, pancréas++, Ewing, Sein, Prostate et mélanome).

GAMMA, étude de phase III comparait l’ajout d’un anti-IGFR1 à la chimiothérapie en première ligne de cancers du pancréas métastatiques (sur l’appui d’une phase II particulièrement prometteuse), mais essai arrêté en cours devant l’inefficacité et la futilité des premiers résultats.

L’hypothèse principale est la compensation d’IGF par activation d’une autre voie, notamment Erb3 activant également la voie Akt/mTor dont le ligand est l’héréguline (HRG).

Istiratumab est un anticorps bi-spécifique anti-IGFR1 et anti-Erb3.

Une étude in vivo associant Istiratumab à la chimiothérapie chez des souris surexprimant IGFR1 et HRG, montrait une réactivation de la chimio-sensibilité des cellules cancéreuses.

 Dans l’étude CARRIE, les patients inclus sont des cancers du pancréas métastatiques non traités en phase métastatique avec des taux élevé d’IGFR1 circulant.

Le CJP est la PFS dans toute la cohorte et la PFS chez les patients surexprimant IGF1R et HRG.

Difficultés d’inclusion, et seuls 88 patients ont été inclus avec des caractéristiques semblables dans les 2 bras (sauf une proportion de patients ayant reçu un traitement adjuvant plus important dans le bras contrôle), 60% de la population avait des taux élevé des deux marqueurs.

Malheureusement des résultats très décevant, PFS de 3,6 mois versus 7,3 pour la cohorte entière (HR 1, 88, p= 0,026), PFS de 4,1 mois versus 7,3mois dans la population doublement positive mais de manière non statistiquement significative.

Résultats négatifs également pour les critères secondaires qui étaient l’OS, le taux de réponse, taux de contrôle de la maladie.

L’étude de tolérance montrait des taux environ identiques d’EI de grade 3 dans les 2 bras, plus de thrombopénie et d’hyperglycémie dans le bras control.

La négativité de ces résultats n’est encore pas vraiment élucidée (manque de puissance ? taux élevé d’IGF1R facteur de mauvais pronostic ?).

L’hypothèse principale est l’activation d’une autre voie pro-oncogène compensatrice qui accélérerait la progression.

IGF1 est-elle finalement une voie driver ?

Ou alors l’Istiratumab n’est pas le bon médicament ?

Pour conclure les efforts de recherche de biomarqueurs prédictifs de réponse ou pronostic doivent continuer en élaborant des méthodes particulièrement rapides au vu du pronostic des patients.

**Intéressé par la revue de presse ? N’hésite pas à contacter l’AERIO.**

**A bientôt !**