**Revue de presse du 29/04/2020**

**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 Rousseau, Léah Mailly-Giacchetti, Matthieu Delaye, Juliette Logeart**

**Articles sélectionnés :**

**Leah : JAMA oncology**

**Kichenadasse, Ganessan, et al. "Association between body mass index and overall survival with immune checkpoint inhibitor therapy for advanced non–small cell lung cancer." *JAMA oncology* 6.4 (2020): 512-518.**

Etude post-hoc de 4 essais (POPLAR et OAK, randomisés de phase 3 et BIRCH et FIR phase 2 à un bras) étudiant l’Atézolizumab en 1ère ou Enième ligne dans les NSCLC avancés.

Contexte : Avec l’avènement de l’immunothérapie, la recherche de biomarqueurs prédictifs de réponse semble essentiel. L’obésité est aujourd’hui un problème majeur de santé publique et mondial. En oncologie le paradoxe de l’obésité est de plus en plus étudié avec d’une part un sur-risque de développer certains cancers mais d’autre part une protection vis à vis d’autres cancers et une meilleure réponse à certains traitements : plusieurs études évaluant l’impact de l’obésité sur la réponse à l’immunothérapie dans le mélanome avancé démontrent une PFS et une OS significativement augmentée. Dans le NSCLC, un IMC élevé semble être un facteur indépendant de meilleure survie après une chirurgie, une chimiothérapie par Paclitaxel-Carboplatine et une radiothérapie sur métastases osseuses. Ici les auteurs étudient donc l’obésité comme marqueur prédictif de long répondeur sous immunothérapie dans les NSCLC.

Résultats :

* 1434 patients recevant Atézolizumab inclus avec les 4 études, dont 34% étaient en surpoids (IMC >25) et 7% étaient obèse (IMC >30). Les patients en insuffisance pondérale étaient exclus.
* Résultats sur OS significatifs avec HR de 0,64 chez les obèses et HR de 0,81 chez les patients en surpoids. Ces résultats restent significatifs lors de l’ajustement sur les facteurs confondants.
* Les résultats en analyse multivariée montrent une association presque linéaire entre l’augmentation de l’OS et l’intensité d’expression de PDL-1 par les cellules : HR de 0,36 chez les patients obèses avec un PDL-1 exprimé >50% des cellules, et HR de 0,69 pour les patients en surpoids.
* Les résultats en PFS ne montrent pas de différence entre les obèses et les patients en surpoids, mais l’ensemble des 2 groupes de patients présente un bénéfice en comparaison au groupe de patient de poids normal : HR de 0,88. Dans cette analyse on retrouve également de meilleurs résultats chez les patients exprimant fortement PDL-1
* 639 patients traités par Docétaxel (essai POPLAR et OAK) : pas de différence significative en l’OS et la PFS en fonction de l’IMC des patients, y compris dans l’analyse en sous-groupe en fonction de l’expression de PDL-1.
* Les patients obèses et en surpoids ne présentaient pas plus d’effets secondaires sous immunothérapie, en dehors des effets secondaires cutanés

Conclusion/ Discussion :

* Résultats encourageant quant à l’association obésité/ long répondeur sous immunothérapie dans le NSCLC d’autant plus forte que la tumeur exprime fortement PDL1.
* Ces résultats sont concordants avec les hypothèses physiopathologiques évoquant une dysfonction immunitaire induite par l’obésité et l’augmentation de l’expression de PDL1 dans le tissu environnant de la tumeur et dans les tissus adipeux. Et concordant avec les études précédemment menées dans le mélanome avancé.
* Il faut cependant souligner qu’ici l’obésité est définie uniquement sur l’IMC des patients, aucune mesure invasive n’a été réalisée. Quid des patients obèses sarcopéniques ? Qui représenteraient une majorité de nos patients hospitalisés. De plus les mesures de poids et taille ont été effectué à l’initiation du traitement par immunothérapie, hors la perte de poids et notamment de masse musculaire en cours de traitement n’est parfois pas négligeable. Enfin cette étude est une analyse post hoc d’essai de phase III et phase II donc avec des patients sélectionnés.

**Adrien : New England Journal of Medicine (NEJM)**

**Agnelli et al. NEJM 2020, Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer***.*

Les recommandations actuelles préconisent l’utilisation des HBPM pour le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse chez le patient atteint d’un cancer, et récemment, l’utilisation de l’Edoxaban ou du Rivoraxaban. Ces derniers avaient montré une efficacité similaire aux héparines mais un sur risque de saignements digestifs et urinaires.

Le mois dernier, le NEJM publiait un essai de phase III démontrant la non-infériorité de l’Apixaban dans le traitement de la MTEV chez le cancéreux après 6 mois d’HBPM, sans majoration du risque de saignement digestif.

L’étude du jour porte sur l’essai Caravaggio, une phase III multicentrique, randomisée, contrôlée de non-infériorité qui compare l’Apixaban à la Dalteparine.

La population source est constituée de patients avec un cancer actif ou diagnostiqué il y a moins de 2 ans, qui se sont vus diagnostiquer une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire. Les tumeurs cérébrales primitives ou secondaires, les tumeurs cutanées non mélanocytaires et les leucémies aigues n’étaient pas inclues.

L’apixaban était donné à 10mgx2/j la première semaine puis 5mgx2/j.

Le critère de jugement était la survenue d’une récidive, et le critère de sureté principal était la survenue d’un saignement majeur (baisse de 2 points d’Hb, nécessité de transfusion d’au moins 2CGR, localisation menaçant le pronostic vital). Ces critères étaient évalués par un comité d’adjudication en aveugle. Les patients ont été suivis pendant 7 mois.

1170 patients ont été randomisés, la quasi-totalité avait un cancer actif, et la majorité était en récidive ou phase métastatique, et en cours de traitement.

Il y avait 5,6% de récidive avec l’Apixaban contre 7,9% de récidive avec la Dalteparin, la non-infériorité étant donc atteinte.

Pour la sureté, il y avait 3,8% de saignement majeur avec l’Apixaban contre 4% pour la Dalteprain. En revanche, le risque de saignement mineur était plus grand avec l’Apixaban (9% contre 6%), l’augmentation étant causées par des hématuries et des épistaxis.

Cet essai montre donc la non-infériorité de l’Apixaban dans le traitement immédiat de la MTEV chez des patients avec cancer actif. De manière intéressante, l’Apixaban n’augmente pas le risque de saignements digestifs, alors que près d’un tiers des patients de l’étude avaient un cancer digestif. C’est un critère qui le démarque du Rivaroxaban et de l’Edoxaban. On regrettera en revanche le caractère ouvert de l’essai, avec l’absence de double placebo alors que le diagnostic de MTEV peut être soumis à la subjectivité du radiologue.

Le traitement de la MTEV chez les patients atteints de cancers est en plein bouleversement, et c’est tant mieux.

Les contre-indications, en lien avec le sur risque de saignement, varient selon les études et il faudra être attentif aux recommandations précises des sociétés savantes sur le sujet.

Les anticoagulants oraux direct on l’avantage de la prise per os qui évite l’injection SC, mais augmente le risque d’interaction médicamenteuse.

Ce sont des traitements que les oncologues vont devoir apprendre à manier.

L’arrivée sur le marché d’antidotes devrait aider à la sécurisation de ces traitements.

**De Bono et al. NEJM 2020, Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer**

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 entrainent généralement une sensibilité aux inhibiteurs de PARP, par mécanisme de létalité synthétique.

Au premier plan des anomalies retrouvés 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 analysés, 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 étaient 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’Abiraterone seul précédemment était comparable. 65% des patients avaient reçus 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 réponse 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 crossover vers l’Olaparib.

En termes de tolérance, il y avait plus de toxicité 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 signification est BRCA2 (mais petits effectifs pour les autres mutations)

Cette étude montre un bénéfice de l’Olaparib dans les cancers de la prostate métastatique résistant 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-groupe de cette étude insinue que le bénéfice de ce traitement serait surtout chez les patients BRCA2 précédemment traités par 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.

**Matthieu : Journal of the National Cancer Institute (JNCI)**

**Mohiuddin JJ et al. Association of antibiotic exposure with survival and toxicity in patients with melanoma receiving immunotherapy. J Natl Cancer Inst. 15 avr 2020**

Plusieurs études ont montré que la prise d’antibiotique avant ou pendant l’immunothérapie était associée à des moins bonnes réponses à cette dernière, notamment dans le mélanome.

Ici il s’agit d’une étude rétrospective sur 568 patients pris en charge dans un seul centre pour un mélanome de stade III ou IV donc recevant l’immunothérapie en néo adjuvant/adjuvant ou en phase métastatique.

Ils comparaient la survie des patients selon s’ils avaient reçu une antibiothérapie dans les trois mois avant l’initiation de l’immunothérapie.

Ils retrouvent les résultats vus dans d’autres études : à savoir que les patients ayant reçu une antibiothérapie dans les 3 mois ont une moins bonne OS (HR :1,81) que les autres patients.

Cela est vrai pour les pénicillines, les céphalosporines et les fluoroquinolones. Les autres antibiotiques avaient de très faibles effectifs.

Ces résultats sont confortés par l’analyse de sensibilité qui enlève le biais d’une infection grave traitée par antibiotique et qui grèverait le pronostic du patient.

Cette étude apporte des nouveautés car c’est la première à inclure des patients en prise en charge (néo)adjuvante.

Elle étudie également le taux de colite immuno-induites : elles sont plus nombreuses chez les patients ayant reçu des antibiotiques.

Le lien entre antibiotique et immunothérapie, c’est le microbiote.

De nombreux travaux mettent en avant l’importance du microbiote dans la réponse à l’immunothérapie et l’antibiothérapie est responsable d’un bouleversement de ce dernier.

Quel impact en pratique ?

Utilisation de probiotiques avec l’immunothérapie (essais en cours), usage d’autant plus raisonné des antibiotiques chez ces patients (dans l’étude, la plupart des antibiotiques étaient mis pour des infections cutanées ou pour couvrir le geste de chirurgie), choix thérapeutiques selon analyse du microbiote du patient etc

**Zhang SX. Proportion of Patients in Phase 1 Oncology Trials Receiving Treatments that are Ultimately Approved. J Natl Cancer Inst. 1 avr 2020 :**

Cette équipe a repris les données de tous les essais de phase 1 publiés entre 2005 et 2010 (32582 patients)

Ils ont regardé quel pourcentage de patients avait reçu un traitement finalement approuvé par la FDA (ou recommandations NCCN) et aux doses approuvées.

Seuls 1,2% des patients avaient reçu un traitement à la dose finalement approuvé par la FDA (et 3,6% si on prend les recommandations NCCN).

Sachant que le taux d’effet secondaire sévère dans les essais de phase I est rapporté entre 10 et 19%, si l’on considère l’essai de phase I comme un traitement : il aurait un mauvais rapport bénéfice risque.

Evidemment ces résultats ne représentent qu’un résultat de données statistiques.

Il n’est pas regardé le bénéfice en survie ou en symptômes.

Il n’est pas non plus regardé le bénéfice en termes de progrès thérapeutique pour les patients qui bénéficient des traitements innovants une fois validés.

Mais il rappelle tout de même qu’à l’échelon individuel, l’inclusion dans un essai de phase I offre un bénéfice incertain. Et cela ne doit pas être occulté lors de la proposition d’inclusion d’un patient.

**Juliette: Journal of clinical oncology (JCO)**

**Ball M.W. et al. Growth Rates of Genetically Defined Renal Tumors: Implications for Active Surveillance and Intervention. J Clin Oncol. 2020 Apr 10;38(11):1146-1153.**

**Objectif :** Etudier la vitesse de croissance de tumeurs rénales dans le cadre de cancer génétique (VHL, MET, FLCN ou BAP1) en surveillance active et leur association avec des caractéristiques génétiques et cliniques.

**Résultats** : 292 patients avec 435 tumeurs

- la vitesse de croissance tumorale est significativement différente selon l'altération génétique : BAP1 (0,6 cm/an) puis VHL (0,37 cm/an), MET (0,15 cm/an) et FLCN (0,10cm/an)

- les tumeurs chez un même patient ont le même profil de croissance

- les patients jeunes ont une vitesse de croissance tumorale significativement plus rapide que les patients âgés.

**Implications cliniques** : Surveillance plus rapprochée des patients avec une perte de BAP1, à l'inverse, on peut espacer celle des patients avec une amplification de MET ou une perte de FLCN. Surveillance plus rapprochée des patients jeunes également.

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

**A bientôt !**