**Revue de presse du 22/06/2020**

**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 : Pauline Corbeaux (Lyon), Juliette Logeart (Paris) , Adrien Rousseau (Paris) , Matthieu Delaye (Paris), Frédérique Ortiz (Bordeaux) , Adrien Procureur (Paris)**

**Articles sélectionnés :**

**Matthieu: Annals of Oncology**

**Millstein J, Budden T, Goode EL, Anglesio MS, Talhouk A, Intermaggio MP, et al. Prognostic gene expression signature for high-grade serous ovarian cancer. Ann Oncol. 27 mai 2020**

Cet article s’intéresse aux facteurs pronostiques du cancer de l’ovaire.

Les éléments pronostiques validés jusque-là étaient le stade FIGO, la maladie résiduelle post opératoire, le statut BRCA 1 et 2 et la score d’infiltration lymphocytaire.

Ici, l’équipe de chercheur cherchent à construire un outil pronostique utilisant une signature génétique. (analyse somatique)

Ils s’appuient sur des études mettant en évidence une association entre certains gènes et le pronostic.

Aucune étude de grande amplitude n’a permis jusqu’ici de construire un outil pertinent.

La population d’étude est constituée de 4071 patientes issues de 22 études dans lesquelles une pièce tumorale était disponible. Les patientes avaient un cancer de l’ovaire de stade III ou IV pour la plupart et recevaient un traitement de chimiothérapie par Carboplatine + Paclitaxel +/- en post opératoire pour la plupart. Pas d’inhibiteur de Parp mentionné dans cette étude.

Ils procèdent en deux étapes :

1) Construction d’une signature génique : sélection de gènes candidats à partir de meta-analyses des études sur la valeur pronostique de certains gènes + ajout d’autres gènes selon des considérations physiopathologiques.

Dans une partie de la population sélectionnée : étude de l’association entre les gènes de la signature et le pronostic pour construire la signature.

2) Validation de cet outil dans une seconde partie de la population.

L’étude montre que de nombreux gènes sont associés au pronostic.

5 gènes ont une corrélation particulièrement importante : TAP1, ZFHX4, CXCL9, FBN1, and PTGER3.

Les gènes associés participent à de nombreuses voies, de l’immunité, du métabolisme …

Certaines anomalies seraient ciblables en thérapeutique comme la voie MYC qui est surreprésentée chez les patients qui quintile avec le pronostic le plus péjoratif.

La signature a une AUC aux alentours de 0,70 ce qui rend sa capacité prédictive légèrement supérieure à l’âge et au stade seuls.

Ces résultats sont validés par une analyse de sensibilité et un ajustement selon les facteurs confondants.

Ainsi donc, cette étude conduit à la création d’un outil intéressant pour la pratique clinique et la recherche. De plus, elle met en évidence certaines voies ciblables en thérapeutiques.

Cette étude de vaste amplitude et à la méthodologie solide a l’avantage de s’appuyer sur la pièce opératoire, ce qui rend la méthode généralisable en pratique courante.

En revanche, on peut reproche l’absence d’utilisation d’inhibiteur de PARP ainsi que le pouvoir discriminant finalement assez faible de la signature par rapport aux facteurs pronostiques déjà décrits.

Un score mixe (génétique + clinique) pourrait être intéressant.

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

**Shitara et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer.**

Contexte :

15-20% des cancers gastriques et de la jonction œsogastriques ont une surexpression de l’HER2 (Asie de l’est+++).

L’association Chimiothérapie + Trastuzumab (Anticorps anti-HER2) est recommandé en 1ere ligne (cf phase 3 ToGA)

Le Trastuzumab-deruxtecan est un anticorps conjugué comportant un anticorps anti-HER2, un tetrapeptide clivable de lien, et un inhibiteur de topo-isomérase 1. Le tetrapeptide est stable dans le sang mais est clivé après internalisation par des enzymes lysosomales surexprimées dans les cellules cancéreuses.

Cette molécule a montré d’excellents résultats dans le cancer du sein HER2 positif en n-ième ligne, et est approuvé comme traitement aux USA et au Japon dans cette indication.

La molécule a un ratio chimiothérapie- anticorps à 8 🡪 Un haut niveau d’expression de HER2 n’est pas nécessaire, ce qui est avantageux dans le cancer gastrique où l’expression d’HER2 est souvent hétérogène.

Méthode :

Etude de phase 2 multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en ouvert.

Evaluation du trastuzumab deruxtecan vs chimiothérapie chez des patients ayant un ADK gastrique ou de la jonction oesogastrique avancé surexprimant HER2 en progression après au moins 2 lignes de traitement.

Critères d’inclusion :

* ADK gastrique ou jonction oesogastrique localement avancé ou métastatique
* Ayant reçu au moins 2 lignes de traitement, comportant un fluoropyrimidine, un sel de platine, et du trastuzumab.
* Age > 20 ans
* ECOG 0-1

Critères d’exclusion :

* Pneumopathie interstitielle

2 cohortes : maladie avec niveau d’HER2 haut (3+ ou 2+ et FISH+) et bas niveau (2+ et FISH- ou 1+). Cette analyse se concentre sur la 1ere cohorte

Ratio 2:1

Stratification sur le pays (Japon ou Corée du Sud), ECOG, statut HER2

CJP : réponse objective selon RECIST 1.1 (revue centralisée)

CJS : OS, durée de réponse, PFS, réponse confirmée ‘réponse persistante plus de 4 semaines) et tolérance.

Résultats :

187 patients traités : 125 bras trastuzumab deruxtecan, 62 bras chimiothérapie (55 irinotecan, 7 paclitaxel).

Médiane de 2 traitements avant la randomisation (2 à 9)

Réponse objective chez 51% des patients du bras trastuzumab deruxtecan, vs 14% dans le bras chimiothérapie (p<0,001). Réponse confirmée objective 43% vs 12%, dont 10 patients avec RC objective dans le bras trastuzumab deruxtecan.

Durée médiane de réponse de 11.3 mois vs 3.9 mois.

OS plus longue dans le bras trastuzumab deruxtecan (median, 12.5 vs. 8.4 months; HR 0.59; 95% CI, 0.39 à 0.88; P=0.01)

OS à 6 mois : 80% vs 66%, OS à 1 an : 52% vs 29%

PFS 5,6 mois vs 3,5 mois.

Tolérance : Effets secondaires les plus fréquents : cytopénies avec neutropénie (51% pour le trastuzumab deruxtecan, 24% dans le bras CT), anémie (38% et 23% respectivement), leucopénie (21% et 11% respectivement).

A noter : 12 pneumopathies interstitielles dans le bras trastuzumab deruxtecan (grade 1 ou 2 chez 9 patients, 3 ou 4 chez 3), dont 1 décès !

Conclusion/discussion :

Traitement très prometteur avec une belle réponse objective et prolongée.

Contrairement aux cancers du sein HER2, hormis en 1ere ligne, les inhibiteurs HER2 n’ont jusqu’ici pas montré de bénéfice (pas d’efficacité du trastuzumab en association en 2e ligne, pas d’efficacité du pertuzumab ni du TDM1).

Une attention particulière sera à porter sur la toxicité pulmonaire du traitement.

**Adrien : JAMA**

**Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. The FIRE-SCLC Cohort Study**. **Rusthoven et al**

Dans de nombreux essais, radiothérapie stérotaxique est bien établie pour le traitement des métastases cérébrales. Bien que l’encéphale in toto procure un meilleur contrôle local, la survie est similaire avec la stéréotaxie. La meilleure tolérance de cette dernière l’a imposée comme une technique de choix. Mais les carcinomes bronchiques a petite cellule étaient exclu des essais, et l’encéphale in toto reste la technique de prédilection dans ce domaine.

Etude de cohorte, multicentrique, rétrospective, regroupant des CBPC traités par stéréotaxie, sans irradiation cérébrale préalable. Comparaison avec une cohorte historique de patients traités par encéphale in toto en première ligne.

710 patients entre 1994 et 2018 ont reçus de la stéréo en première ligne. Principalement des hommes de plus de 65 ans en très bon état général. La survie médiane était de 8,7 mois, 11 mois si une métastase unique. Les facteurs associés avec une meilleure survie était un meilleur score de Karnosky, peu de métastases cérébrales, des métastases synchrones, un âge jeune, le sexe féminin, et une année de traitement récente.

La survie médiane sans progression neurologique était de 8,1 mois.

Il y avait 5% de radionécrose et pas de décès toxique. 33% des patients ont eu une stéréo de rattrapage, et 16,1% un encéphale in toto de rattrapage. La mortalité neurologique était de 12,4%.

La cohorte de comparaison comportait 219 patients, traités entre 2003 et 2015. Ils avaient un plus mauvais état général, plus de métastases cérébrales, un age plus jeune, et des traitements plus récents.

En analyse multivariée, il y avait un bénéfice en OS de la stéréotaxie (8,5 vs 5,2 mois). Le contrôle local, en multivarié, était meilleure avec l’encéphale in toto.

Une analyse appariée sur 187 patients dans chaque groupe, sur différentes caractéristiques, retrouvait un bénéfice plus modéré mais toujours significatif pour la stéréotaxie (6,5 vs 5,2 mois).

Cette étude présente le défaut d’avoir un caractère rétrospectif, de ne pas avoir de groupe contrôle. La cohorte historique présente des caractéristiques pronostiques défavorables par rapport à la cohorte stéréo. De plus, la large étendue temporelle provoque une hétérogénéité des techniques utilisées, ce qui se traduit par une meilleure survie des patients ayant eu des stéréos récents notamment.

Pour autant, il s’agit d’une large population, dont les données sont rassurantes et en accord avec celles des autres localisations sur les traitements des métastases cérébrales par stéréotaxie.

**Pauline : Journal of Clinical Oncology (JCO)**

**Palma et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of**

**Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial**

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 oligométastatique 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 étaient traitées par stéréotaxie. Les patients du groupe contrôle pouvait 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 représentées 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 davantage 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 grades ≥ 2 dans le groupe stéréotaxie (29% vs 9%, p=0,03), avec 3 décès rapportés dans le groupe stéréotaxie comme possiblement, probablement ou certainement relié 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).

[1] : Palma DA, Olson R, Harrow S, et al: Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): A randomised, phase 2, open-label trial. Lancet 393:2051-2058, 2019

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

**A bientôt !**