**Revue de presse du 23/07/2020**

**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 : Arnaud Saillant (Poitiers), Adrien Rousseau (Paris), Adrien Procureur (Paris), Pauline Corbeaux (Lyon), Léah Mailly-Giacchetti (Paris), Matthieu Delaye (Paris).**

**Articles sélectionnés :**

**Recherche Clinique**

**Pauline : JAMA**

**Association of chemotherapy with survival in elderlyp atients with multiple comorbidties and estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer** *Tamirisa et al, JAMA oncol, Juillet 2020*

**INTRODUCTION**

* Peu de données sur l’impact de la chimiothérapie adjuvante chez les patents > 70 ans, souvent comorbides (exclusion des essais thérapeutiques)
* reçoivent souvent moins de traitements adjuvants 🡪 risque de sous-traitement
* challenge = proposer un traitement optimal en respectant les risques liés aux comorbidités et la qualité de vie 🡪 recommandations = évaluation au cas par cas

🡪 Objectif de l’étude = évaluer si la chimiothérapie adjuvante est associée à la survie globale chez les patients comorbides pris en charge pour un cancer du sein du sein RH+, N+ ayant bénéficié d’une chirurgie du sein avec curage axillaire

**METHODES**

*Population à l’étude*

* Cohorte rétrospective issue d’une base de données nationale Etats-Unienne
* Inclusion des patients de 70 ans et plus, pris en charge pour un cancer du sein N+, RH+/HER2-, ayant bénéficié d’une chirurgie du sein première et d’un curage axillaire, et considérés comme comorbides sévère (score de Charlson/Deyo 2-3, correspondant à des comorbidités sévères requérant une prise en charge médicale pouvant altérer l’état de santé général ou la qualité de vie)

*Statistiques*

* Analyse par score de « propension » : prise en compte de covariables associées à la probabilité de recevoir de la chimiothérapie (âge, score de Charlson/Deyo, type d’institution, mode de vie rural/urbain, stade T, N, hormonothérapie, radiothérapie)

**RESULTATS**

* 1592 patients inclus, âge médian 77.5 ans, 350 (22.0%) ont reçu de la chimiothérapie adjuvante
* En comparaison aux patients n’ayant pas reçu de chimiothérapie, ceux en ayant eu étaient significativement plus jeunes (74 vs 78 ans, p < .001), avaient une maladie de grade plus élevé (grade 3 = 33.1% vs 24.3%, p = .002), une tumeur plus grande (pT3/T4 = 20.6% vs 14.7%, p = .005), un envahissement ganglionnaire plus important (pN3 = 21.4% vs 6.5%, p < .001) et étaient davantage traités par radiothérapie (p < .001) et hormonothérapie (p = .01) adjuvants
* La survie globale médiane était de 59.5 mois, atteignant 78.9 mois dans le groupe de patients traités par chimiothérapie contre 54.9 mois dans le groupe sans chimiothérapie (p < .001)
* 592 patients ont pu être inclus dans l’analyse par score de « propension ». Dans cette cohorte, après un suivi médian de 43.1 mois, la survie globale n’était pas statistiquement différente entre les deux groupes : elle atteignait 78.9 mois dans le groupe chimiothérapie vs 62.7 mois dans le groupe sans chimiothérapie (p = .073)
* Dans cette cohorte, l’analyse multivariée a mis en évidence un bénéfice en survie globale après ajustement sur les facteurs pronostiques identifiés en faveur de la chimiothérapie (HR 0.67, IC95% 0.48-0.93, p = .02). Les facteurs de mauvais pronostic identifiés étaient : score de Charlson/Deyo 2-3 (HR 1.94), stades T et N avancés (pT4 vs pT1, HR 3.51, p < .001 pN3 vs pN1, HR 1.71, p = .04). Les facteurs associés à un meilleur pronostic étaient l’hormonothérapie (HR 0.47, p < .001) et la radiothérapie (HR 0.61, p = .006) adjuvantes

**DISCUSSION**

Limites de l’étude :

* Le fait que peu de patients aient reçu une chimiothérapie adjuvante et que ces patients étaient plus jeunes et recevaient davantage les autres traitements adjuvants disponibles suggère qu’un certain nombre de variables non mesurables ont pu influencer les cliniciens dans leur choix de chimiothérapie adjuvante et biaiser les résultats
* La base de donnée ne permettait pas de distinguer les cancers luminaux A des luminaux B (elle n’incluait pas le Ki67 ni le pourcentage de positivité des récepteurs hormonaux

🡪Des études prospectives pour validation d’outils prédictifs sont nécessaires

**Adrien R : Annals of oncology**

**Deep learning radiomic nomogram can predict the number of lymph node metastasis in locally advanced gastric cancer: an international multicenter study**. *Dong et al.*

Le cancer de l’estomac localement avancé est une problématique fréquente dans le monde, particulièrement en Asie. A ce stade, un envahissement lymphatique n’est pas rare. La présence de cet envahissement est importante à prendre en compte, pour une éventuelle thérapie néo-adjuvante et pour l’étendue du curage (qui pourrait avoir une valeur thérapeutique).

Cette étendue est généralement évaluée par scanner TAP. Or sa précision est imparfaite, de l’ordre de 50 à 70%.

La radiomique est une discipline émergente, qui part de l’hypothèse que l’imagerie d’un patient est un phénotype de ses caractéristiques, et qu’elle est interprétable tel un biomarqueur. En pratique, cela consiste à collecter un grand nombre de données radiologiques, d’en extraire des informations quantitatives (un écart type de pixel dans un tissu tumoral délinéé par exemple) et d’analyser ses données sur des populations d’apprentissage. A terme l’objectif est de trouver des patterns prédictifs de survie par exemple.

Dans cet article, les auteurs ont voulu produire un nomogramme radiomique, soit une représentation graphique d’un modèle qui combinerait des signatures radiomique et des caractéristiques cliniques qui pourrait prédire le stade ganglionnaire. Ces signatures radiomique sont développées via des réseaux neuronaux convolutifs de deep learning.

Les réseaux neuronaux convolutifs sont une organisation en réseau d’algorithmes qui s’inspire des connexions des cortex visuels biologiques. Le deep learning est une classe d’algorithme d’apprentissage automatique, qui est censée être capable d’apprendre des représentations à partir d’observation de données.

Dans cette étude, 679 patients atteints d’un cancer gastrique localement avancé (pT2-4NxM0) ont été inclus de manière rétrospective. Ils devaient avoir eu un curage D2 d’au moins 16 ganglions, pas de thérapies néo-adjuvante et une tumeur facile à délinéer sur un scanner datant de moins de 2 semaines.

Ils ont été divisés en plusieurs cohortes multicentriques. Le gold standard du stade N était l’anatomopathologie du curage.

Les tumeurs ont été délinées manuellement par un premier radiologue expérimenté. 30 scanners au hasard ont été délinéés par un second radiologue pour pouvoir évaluer la reproductibilité inter-opérateur.

Les caractéristiques de radiomique ont été extraites avec la main ou par deep learning. Les signatures ont été construites en utilisant la méthode des clusters hiérarchiques. Le nomogramme a été construire avec une analyse multivariée de régression linéaire entre les signatures radiomiques et les caractéristiques cliniques.

En terme de résultats, la signature radiomique veineuse et artériel, le stade N clinique étaient associés avec le stade N pathologique, alors que le stade T, la taille tumorale, le sexe et le CA19-9 ne l’étaient pas. Ainsi, ces trois paramètres ont été inclus dans le nomogramme.

La corrélation entre le score du nomogramme et le stade N pathologique était compris entre 0.62 et 0.71, ce qui est meilleure que la prédiction clinique.

Le score du nonomgramme clinique permettait également de diviser en 2 groupes les patients et de prédire leur survie globale avec un C index de 0.65.

Ces résultats sont encourageants et un tel outil pourrait être utilisé dans des études prospectives pour évaluer son intérêt dans une prise en charge. Il reste toutefois des zones à explorer, puis que le type histologique et l’ethnie n’étaient pas pris en compte dans ce modele. De plus, l’écho-endoscopie n’étaient pas utilisé dans la stadification, alors qu’elle pourrait améliorer la performance de la stadification clinique.

Enfin, l’absence de chimiothérapie néoadjuvante, qui est un standard dans cette indication, rend l’applicabilité de ces résultats discutable.

**Arnaud : NEJM**

**Oral Relugolix for androgen-Deprivation therapy in Advanced Prostate Cancer (NEJM)** *Neal et al.*

**Contexte :**

Le traitement des cancers de prostate localement avancé ou métastatique nécessite une suppression androgénique à moyen ou long terme.

Décrit par l’article Deux possibilités existent actuellement :

1/ Les analogues de la LHRH, avec les soucis suivants :

- L’effet flair-up initial (nécessite l’ajout d’un antiadrogene initialement)

- Le délai d’action assez lent

- Le manque d’action sur la FSH

- Un « echappement » de la testostérone au long cours.

2/ Les antagonistes de la GnRH dont le principal défaut est la tolérance cutanée avec l’induration au point d’injection chez quasiment 1 patient sur 2, et l’injection mensuelle obligatoire.

**L’étude :**

L’objectif principal de l’étude est de montrer la non-infériorité sur la suppression andogrénique du RELUGOLIX (un antagoniste de la GnRH oral en une prise par jour) versus la Leuprolide (DCI Eliguard) un analogue de la LHRH et défini comme le traitement de référence, administré par SC tous les 3 mois.

Demi vie du relugolix : 25h.

Jugement sur une testostéronémie < 50 ng/dL à 48 semaines de traitements.

Nombreux objectifs secondaires :

- Testostérone à J4, J15

- PSA à J15

- FSH à la semaine 24

- Testostérone à 90j de l’arrêt du traitement

Inclusion de 934 patient avec Randomisation 2 : 1.

50% de patient en récidive biologique après traitement initial

30% localement avancé

20% métastatique d’emblée.

**Résultats :**

Testostérone < 50 ng/dL :

- 96.7% pour le Relugolix vs 88.8 pour le Leuprolide, soit une différence de 7.9 % (p< 0.0001)

Avec résultats significatifs pour la non-infériorité mais aussi pour la supériorité

(Changement d’objectif prévu initialement lors du design de l’étude).

Ensemble des analyses secondaires significatives à savoir :

- Une diminution de la testostérone + rapide dès J4 pour le relugolix

- Une diminution du PSA plus rapide à J15 pour le relugolix

- Une réduction de la FSH plus importante pour le relugolix

- Une ré-augmentation de la testostérone + rapide à l’arret du traitement.

- Une diminution de 54% de l’incidence des effets cardio-vasculaires majeurs non létaux.

**Conclusion :**

Une étude montrant la supériorité de la suppression androgénique du Relugolix par voie orale au bout de 48 semaines.

Analyses secondaires assez intéressantes avec un délai d’action plus rapide, une action sur le FSH, moins d’effets CV, et une ré ascension plus rapide de la testostérone.

Tolérance quasi identique, + de diarrhées tout de même à noter.

Une grande partie des résultats est explicable par le mécanisme d’action (antagoniste direct) et la voie orale.

Observance de 99% dans l’étude de la voie orale, à voir en vie réelle.

Ce qui est dommage :

- Pas d’étude d’OS ou de PFS, étude basée sur le dosage de la testostérone uniquement.

- Une partie du résultat s’explique par le mécanisme d’action, Relugolix testé contre un analogue de la LHRH alors des antagonistes existent déjà en SC.

- Traitement 4 à 5 x plus cher que ce qui existe déjà avec un ASMR discutable.

**Léah : 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 sont un contexte particulier avec une réserve ovarienne souvent moins bonne, un 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 ne sont pas rassurés quant à une grossesse chez leur patiente BRCA.

 ⁃ Étude rétrospective multicentrique internationale

 ⁃ Suivi à 10 ans

 ⁃ 1252 patientes incluses, 195 ont eu au moins 1 grossesse

 ⁃ Les patientes du groupe grossesses étaient plus jeune (50% <30 ans alors que 50% avait 36-40A dans le groupe absence de grossesse), étaient mutée 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 hormononothérapie 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 10ans: 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 terme 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 précédente études 19% versus 10%

**L’instant Fonda**

**Adrien P : Cancer Cell**

**MYC Drives Temporal Evolution of Small Cell Lung Cancer Subtypes by Reprogramming Neuroendocrine Fate”** *Ireland et al.*

Les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules (CBPC ou SCLC en anglais) ont longtemps été considérés comme une seule et même entité, bien distincte des autres tumeurs bronchiques. Cependant, des travaux récents de Poirier et al. et de Rudin et al. nous ont démontré qu’il existait en réalité au moins 4 grands sous-types de CBPC. Malgré des caractéristiques phénotypiques proches, ces sous-types présentent un profil épigénétique ainsi que des cibles thérapeutiques bien particuliers. Nous dirigeons nous enfin vers une médecine personnalisée des CBPC ?

Dans la continuité de ces découvertes, le numéro du 13 juillet 2020 de « Cancer Cell. » a choisi comme article phare celui d’AS Ireland et al. qui s’est consacré à l’étude du rôle du gène *MYC* dans l’évolution des CBPC au cours du temps à partir de modèles murins génétiquement modifiés.

Les CBPC se distinguent des autres types tumoraux par la perte conjointe de TP53 et de Rb, qui engage alors de manière quasi permanente les cellules tumorales dans un cycle cellulaire effréné. Il n’est pas rare de voir 90 voire 100 % des cellules de CBPC exprimer la protéine Ki67. Une autre caractéristique commune aux CBPC est la dérégulation de l’axe de MYC via l’expression mutuellement exclusive de l’un des gènes suivants : MYCL, MYC ou MYCN. Enfin, l’axe NOTCH (dont l’activité est tantôt pro, tantôt-anti tumorale selon le type de cancer) semble aussi avoir un rôle très particulier sur l’évolution des CBPC.

Jusqu’à présent, 4 sous-types, avec un profil transcriptionnel et des vulnérabilités différentes, ont été décrits. Ils sont nommés selon leur facteur de transcription exclusif : ASCL1 (SCLC-A), NEUROD1 (SCLC-N), POU2F3 (SCLC-P) et YAP1 (SCLC-Y).

Les auteurs ont étudié via une analyse par RNA-seq (classique puis en *single-cell*) les caractéristiques transcriptionnelles d’une lignée tumorales exprimant MYC en comparaison d’une lignée contrôle exprimant MYCL (mutuellement exclusive de MYC). Les cellules provenaient de modèles murins qui avaient inhalé un vecteur viral, puis qui étaient sacrifiés les 4 à 21 jours suivants.

Finalement, l’analyse différentielle de ces deux lignées au cours du temps a apporté les conclusions suivantes :

* L’expression de MYC (contrairement à MYCL) favorise la moindre expression des marqueurs neuroendocrines.
* L’expression de MYC augmente l’expression des protéines impliquées dans la voie NOTCH, qui a alors un effet pro-tumorale sur les sous-types SCLC-N, SCLC-Y (à l’inverse du sous-type SCLC-A).
* L’expression de MYC entraine l’expression des protéines de la voie Hippo/Yap1 et de celles impliquées dans la transition épithélio-mésenchymateuse. Ce changement phénotypique favorise la progression et l’invasion tumorale.
* MYC permet la transition du sous-type SCLC-A vers les sous-types SCLC-N et SCLC-Y.
* Le sous-type SCLC-P (POU2F3) ne semble pas dérivé des sous-types précédents (cellule originelle inconnue) mais reste dépendant de l’expression de MYC.
* Plusieurs sous-types de SCLC co-existent chez un même individu et leur apparition est la conséquence de l’activation de MYC. Cette transition semble s’effectuer en seulement 10 à 24 jours !

Au total, l’expression de MYC permet au CBPC d’évoluer de manière stéréotypée en plusieurs sous-types avec des vulnérabilités différentes. Il s’agit donc d’après les auteurs d’une « cible mouvante ». Cette particularité explique les échecs des différentes thérapies ciblées déjà testées, car celles-ci n’étaient actives que sur une fraction de la maladie (anticorps anti-DLL3 pour SCLC-A, anti-BCL2 pour les SCLC-P etc.). Seule la chimiothérapie permet une action globale, mais son efficacité est seulement transitoire. Pour progresser sur le traitement des CBPC, il faut tenir compte de ces constatations et revoir notre stratégie thérapeutique en prenant en considération cette plasticité transcriptionnelle. Deux approches pourraient-être imaginées : combiner plusieurs thérapies ciblées visant chacune un sous-type et/ou bloquer la plasticité transcriptionnelle via l’inhibition de MYC en combinaison d’un traitement non ciblé (comme la chimiothérapie).

Une fois de plus, l’apport du *single cell sequencing*, permet de mieux appréhender la carcinogenèse et l’évolution naturelle des cancers. Cet article change radicalement notre vision du CBPC. Une partie de l’hétérogénéité intra-tumorale du SCLC semble non aléatoire et médiée par MYC. Cette vision plus fidèle de la réalité nous pousse à revoir notre conception des traitements antitumoraux, afin de tenir compte de ces phénomènes insoupçonnés.

**Matthieu: Nature reviews.**

**A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment.***Grisaru-Tal et al.*

L’éosinophile est une cellule immunitaire, principalement stimulée par l’IL-5, qui joue un rôle dans l’immunité anti-parasitaire et dans la réaction allergique. Il agit directement via une action anti-cellulaire mais également indirectement via la sécrétion de médiateurs qui stimulent la réaction immunitaire.

De plus de plus de données évoquent l’implication des éosinophiles (sanguins périphériques ou du microenvironnement péri-tumoral) dans la réponse ou la tolérance tumorale.

Cette review (très) exhaustive reprend les données biologiques *in vitro*, *in vivo* et les données cliniques publiées.

La constatation majeure est qu’il existe des données discordantes sur le rôle des éosinophiles sur les cellules tumorales. Il existe en effet des données en faveur d’un rôle pro-tumoral des éosinophiles, mais également des données inverses en faveur d’un rôle anti-tumoral.

La première explication vient du fait que la mise en évidence et le compte des éosinophiles n’est pas standardisé, de même que les protocoles des études sont très variables. Ces deux points rendent les comparaisons entre études et les conclusions générales difficiles à tirer.

La seconde explication est que l’éosinophile peut remplir des rôles différents pro ou anti-tumoraux en fonction du contexte, notamment des signaux reçus et également des cellules auprès desquelles il co-agit.

S’il est difficile de résumer la quantité de données présentes dans cet article, certains points remarquables sont à souligner, notamment les interactions entre les éosinophiles et les autres cellules.

Premièrement, les fibroblastes du microenvironnement péri-tumoral semblent pouvoir stimuler les éosinophiles et entrainer leur polarisation et leur interaction avec la cellule tumorale.

Deuxièmement, l’EDX, qui est produit par les éosinophiles semble être est un substrat de HER2, ce qui pourrait expliquer l’effet pro-tumoral des éosinophiles mis en évidence dans certains modèles de carcinome mammaire.

Troisièmement : Dans des modèles de déplétion en cellules immunitaires, l’éosinophile semble être nécessaire à l’action anti-tumorale des LT-CD8 et serait donc un co-acteur de la réponse cellulaire anti-tumorale, en tout cas sous certaines conditions.

En clinique, dans une étude rétrospective, le compte éosinophilique total été montré comme étant un facteur associé positivement à la survie globale des patients traité par anti-CTLA4 pour un mélanome métastatique. Si on peut évoquer le fait que l’hyperéosinophilie ne peut être que le témoin d’une activation immunitaire, des modèles murins montrent qu’en cas de déplétion éosinophilique l’effet anti-tumoral des anti-CTLA-4 est moindre, argumentant pour un véritable rôle des éosinophiles dans la réponse au traitement.

Enfin, il est à noter que concernant les traitements déplétant les éosinophiles utilisés en allergologie, les données concernant la survenue de cancer chez ces patients sont rassurantes. Mais peu de données à long terme sont encore disponibles actuellement.

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

**A bientôt !**