**Revue de presse du 27/10/2020**

**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.

Elle est publiée chaque mois sur le site de l’AERIO.

Bonne découverte !

**Participants : Julien Vuibert (Paris), Adrien Procureur (Paris), Iona Campo-Lebrun (Paris), Arnaud Saillant (Poitiers), Matthieu Delaye (Paris), Adrien Rousseau (Paris), Léah Mailly-Giacchetti (Paris)**

**Articles sélectionnés :**

**Recherche Clinique**

**Sélection d’Iona : CLAP : Camrelizumab et Apatinib chez les patientes avec un cancer du col localement avancé ou métastatique (JCO 14/10/2020)**

**Contexte :**

- Traitement en 1ère ligne du cancer du col localement avancé ou métastatique :

paclitaxel–cisplatine + bevacizumab avec ORR 48%, PFS médiane 8,2 mois et OS médiane 17 mois (phase III trial GOG-240).

- Pas de recommandation sur le traitement de 1er choix si récidive après une 1ère ligne : chimiothérapie par docetaxel, vinorelbine, topotecan, gemcitabine … (ORR 15%, mPFS 2 à 5mois, mOS 6,5 à 9,5 mois) ou immunothérapie avec le pembrolizumab autorisé par la FDA si PDL1+, soit chez 50 à 88% des carcinomes épidermoïdes du col, avec ORR 14,3%, mPFS 2,1 mois (phase II, KEYNOTE-158).

- Hypothèse d’une meilleure réponse après échec de la 1ère ligne en associant l’immunothérapie à un anti-angiogénique. Ont été choisi pour cette étude réalisée en Chine, le camrelizumab, un anticorps monoclonal anti-PD1 autorisé en Chine pour les lymphomes hodgkinien, et apatinib, un TKI anti-VEGFR2 autorisé en Chine pour les cancers gastrique.

**Méthode :**

- Etude de phase 2, en ouvert, multicentrique, à un seul bras, évaluant l’efficacité et la tolérance de camrelizumab associé à apatinib chez 45 patientes avec un cancer du col avancé ayant progressé, après au moins une ligne de traitement systémique.

- 8% étaient métastatique au diagnostic ; 98% avaient eu de la radiothérapie ; 58% avaient reçu 2 lignes ou plus de chimiothérapie ; 93% ont eu des platines et paclitaxel, 22% du bevacizumab.

- Le critère de jugement principal était le taux de réponse objectif selon RECIST 1.1.

- La survie globale, survie sans progression, durée de réponse et tolérance étaient évalués comme critères de jugement secondaire.

**Résultats :**

- Le suivi médian était de 11,3 mois.

- CJP : le taux de réponse objectif était de 55,6% (2 réponses complètes, 23 réponses partielles), obtenu en 1,9 mois.

- Analyses en sous-groupe du CJP : ORR 77,8% si SCC vs 28,6% si ADK ; pas de différence si PDL1 + ou-.

- CJS : la PFS médiane était de 8,8 mois avec une différence entre PDL1+ et – (5,2 mois si PDL1-, non atteinte si PDL1+). L’OS et la durée de réponse n’ont pas été atteints lors de l’analyse des données.

- Tolérance : 71% des patientes ont eu des EI de grade 3 ou 4, dont chez > 20% de l’HTA, anémie et fatigue. Pas de décès par toxicité. 33% d’EI auto-immun : hypothyroidie et rash cutané principalement.

Toxicité importante d’apatinib à la dose testée : 93.3% ont nécessité une ou plusieurs interruptions du traitement et 73.3% une réductions de dose.

**Discussion :**

L’étude montre une efficacité de l’association immunothérapie et anti-angiogénique en 2ème ligne du cancer du col mais a pour limite majeure le faible nombre de patientes traitées par Bevacizumab en 1ère ligne (car non recommandé en Chine).

De plus, les résultats sont discordants avec l’étude de phase 2 « atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer » (publication du JITC en oct2020) incluant 10 patientes traitées par au moins une ligne avec bevacizumab, ayant pour résultats un ORR de 0% (DCR de 60%, mPFS 2.9 mois, mOS 8.9 mois). Cependant dans cette étude, le taux des ADK étaient de 45% et celui des PDL1 CPS >1 de 37,5%.

Les résultats très encourageants de l’étude CLAP pourraient donc en partie s’expliquer par le fait que les patientes n’aient pas été traitées précédemment par anti-angiogénique et n’y soient pas encore résistantes.

Des études sur l’association immunothérapie et anti-angiogénique dès la1ère ligne sont en cours dans les cancers du col métastatique ou récidivant (BEATcc : atezolizumab – cisplatine - paclitaxel - bevacizumab ; KEYNOTE-826 : pembrolizumab – chimiotherapie+- bevacizumab ).

**L’instant Fonda**

**Sélection de Julien :**

**Mechanics of a multilayer epithelium instruct tumour architecture and function Fiore et al, *Nature* 585, 433–439 (2020)**

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 transfecté 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 activation 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 propensité 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 d’Adrien R :**

**Bear et al., Challenges and Opportunities for Pancreatic Cancer Immunotherapy, Cancer Cell (2020),** <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.08.004>

Revue de la littérature des nouvelles stratégies pour tenter de surmonter les échecs de l’immunothérapie dans d’adénocarcinome du pancréas, une maladie à l’environnement particulièrement immunosuppressif.

L’adénocarcinome pancréatique est une maladie au pronostic faible (9% d’OS à 5ans), avec peu d’options thérapeutiques, dont l’incidence est en hausse et qui devrait d’ici 2030 devenir la seconde cause de mortalité par cancer.

A l’exception des <1% de tumeurs MSI, les cancers du pancréas sont des tumeurs froides, avec une charge mutationnelle faible, un microenvironnement tumoral pauvre en TCD8 et immunosuppresseur. Pour l’instant les mono ou bithérapies d’inhibiteurs de checkpoints et les combinaisons avec chimiothérapies n’ont pas réussies à montrer une activité clinique.

Mécanismes de résistances :

Au niveau génétique, les mutations de KRAS (G12D) sont quasi-ubiquitaires, tandis que l’inactivation de TP53, CDKN2A et SMAD4 sont présentes dans plus de 50% des cas.

La mutation de KRAS jouerait un rôle important dans la mise en place de l’immunosuppression. mKRAS augmente l’autophagocytose des cellules présentant de CMH-I et régule l’expression de CD47 et PDL1. Il existe également plus fréquement une infiltration par des macrophages immunosuppression, des cellules myéloides immunosuppressives (MDSC) et des lymphocytes T régulateurs.

Dans les modèles murins, les souris mKRAS voient leurs taux de cellules dendritiques de type I (importante pour l’activation des T effecteurs) décroitrent.

Il existe également une expression drivée par mKRAS de GM-CSF et CXCL1 qui encourage l’infiltration du microenvironnement par des MDSC. D’autres signaux sont promus par mKRAS comme CCL4, COX2, IL-6, pSTAT3 qui entrainent une inflammation chronique du stroma.

Résistance primaire aux ICI :

La résistance primaire aux ICI est due à une immunité antitumoral préexistante trop faible. Elle s’explique par plusieurs facteurs : faible charge mutationnelle limitant les cibles antigéniques, faibles expression du CMH-I et le microenvironnement tumoral hautement immunosuppressif.

Des agents inhibant l’autophagie pour restaurer l’expression tumorale du CMH-I ou des anticorps agonistes de CD40 pour augmenter l’immunité T ont montré des résultats in vitro.

**Quelques idées d’approches innovantes**

Ciblage de mKRAS :

Cette cible est idéale, car driver de la tumeur et spécifique à celle-ci. Plus de 90% des tumeurs de pancréas sont concernées, et quasi-exclusivement pour des mutations du codon G12.

L’inactivation de TP53 concerne quant à elle 70% des cas.

Des cancer vaccine tentent de cibles ces 2 altérations. Pour l’instant les études échouent par manque de puissance mais également par il est difficile de définir l’épitope HLA de ces patients. Des études précliniques sont en cours montrent que certains types d’HLA pourraient être ciblables

Activation de l’immunité innée par chimio ou radiothérapie :

Les cellules immunitaires innées expriment des recepteurs comme TLR ou cGAS, qui détectent des paternes associées à des pathogènes ou des dommages (PAMPs et DAMPs). Cette détection entraine la sécrétion de cytokines et interférons proinflammatoires qui activent le système adaptatif anti-tumoral.

Par exemple, l’activation de la voie cGAS-STING par de l’ADP tumoral cytosolique est critique pour l’activation des T effecteurs. Des approches précliniques sont en cours pour tenter d’activer cette voie en combinaison aux traitements anticancéreux.

La radio et chimiothérapie a une synergie avec l’immunothérapie par l’augmentation du CMH-I, de la présentation croisée d’antigène et l’activation des lymphocytes T.

Pour autant, les schémas d’administrations classiques de ces technologies ne sont pas forcément adaptés. En effet, dans les modèles pré-cliniques des chimiothérapies métronomiques ou moins dosées semblent être préférables, tandis que la radiothérapie hypofractionnée semblent être plus prometteuses.

Enfin, ces approches ne résolvent pas le problème de la pénétration du microenvironnement tumoral, comme en atteste l’absence de résultat observé pour l’effet abscopal de la radiothérapie dans les cancers du pancréas.

Cancer vaccine :

Les cancer vaccines augmente le répertoire des TCR comprenant la réponse antitumorale médiée par les lymphocytes T.

Les phases précoces ont obtenues des succès variables en fonction des cibles utilisées.

Un des espoirs pourrait être d’utiliser cette thérapie dans un schéma adjuvant. En effet, dans des souris, un vaccin ciblant mKRAS a montré une amélioration de la survie quand la tumeur était « jeune », alors que chez les souris plus âgées avec des tumeurs plus évoluées, le microenvironnement tumoral est bien mieux établi.

Les phases précoces combinant ICI et des vaccins à base de peptides d’allele-HLA de mKRAS ont montrés des résultats intéressants, mais la phase III était négative.

GVAX sont des cellules tumorales allogéniques sécrétant GM-CSF. In vitro, cela induit une réponse des T effecteurs dirigée contre la mésothéline, augmentation l’infiltration de lymphocytes T et l’activation de la voi PD-1/PD-L1. Une phase I récente a montré une augmentation de la survie dans un sousgroupe de patient traité par GVAX, Ipilimumab et un vaccin ciblant la mésothéline, pour un cancer du pancréas avancé.

Agonisme de CD40 :

Les agonistes de CD40 déclenchent la réponse T dépendante antitumorale via l’activation des cellules dendritiques de type 1 et les macrophages antitumoraux.

Seuls, ils ont montrés des régressions tumorales, mais transitoires du fait d’un échec d’activation de l’immunité adapatative.

En revanche, associés à de la chimiothérapie ils ont pu restaurer l’immunité dépendante des cDC1, remodeler le microenvironnement avec une plus grande expression de PD-L1, moins de cellules immunosuppressives et plus de T effecteurs.

Une phase I où les patients étaient traités par Gemcitabine/nab-paclitaxel/agonistesCD40 et nivolumab a montré un contrôle de la maladie de 83% sur 24 sujets, motivant le lancement d’une phase II.

Le timing d’administration de la chimiothérapie semble capital, car les effets observés sur les différentes cellules diffèrent si elle est administrée avant, pendant ou après. Elle semble même délétère (plus de toxicité) si administrée dans les 3 jours qui suivent l’agoniste.

L’association d’un ICI avec un agoniste CD40 sans chimiothérapie semble également prometteur et mérite d’être exploré.

CAR-T Cells :

En plus de cumuler les tares des autres tumeurs solides entravant les CAR-T cells, les cancers du pancréas présentent la difficulté d’un manque d’antigène à cibler.

Ciblage des cellules myéloïdes :

Les auteurs de la revue pensent que l’immunosuppression myéloïde est le principal frein immunitaire du cancer du pancréas. Son microenvironnement est très riche en macrophages liés à la tumeur et en MDSC.

Dans les modèles murins, l’inhibition de CCR2 et CSF-1R entraine la déplétion en macrophage, améliore l’infiltration de lymphocytes T, reprogramme les macrophages. Les résultats dans les phases précoces étaient encourageants, mais la phase II du Cabiralizumab (anti CSF-1R) avec du nivolumab et de la chimio n’a pas amélioré la PFS. Les études murines ont observé comme mécanisme de résistance le recrutement compensation de MDSC par l’augmentation de fibroblastes sécrétant des chimiokines.

Ainsi, le double blocage CXCR2 et CCR2 pour inhiber concomitamment les TAM et MDSC a montré des résultats encourageant chez les souris.

Ciblage du stroma :

 Le stroma tumoral contient des fibroblastes, du collagene de la fibronectine et d’acide hyaluronique. Les cellules stellaires pancréatiques sont le type de fibroblaste dominant, et promeuvent la progression tumorale. L’inhibition de la voie Hedgehog diminue ces fibroblastes et augmente la pénétration de la chimiothérapie chez la souris.

Des haluronidase, enzymes clivants l’acide hyaluronique ont été testés en combinaison avec la chimio, mais phase III était négative.

D’autres cibles sont actuellement testées : FAK, VDR (vitamine D receptor) et FAP.

**L’instant soins de support/soins palliatifs**

**Sélection de Matthieu : 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. Escher et al. Palliative medicine.**

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.

Si, 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 ces services 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 certains nombres 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’issu 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 pris 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 (actualités 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.

**L’instant radiothérapie**

**Sélection d’Arnaud :**

**Strict bladder filling and rectal emptying during prostate SBRT: Does it make a dosimetric or clinical difference?**

**Journal : Radiation Oncology**

<https://doi.org/10.1186/s13014-020-01681-6>

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

Pour les respecter les patients sont invités à boire 1h avant la séance et à utiliser des laxatifs.

Ces consignes visent à éloigner de manière mécanique ses 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 volumes de la vessie et du rectum ainsi que les doses reçues étaient calculées sur le scanner de centrage puis sur chaque CBCT réalisé avant une séance de traitement pour tous les patients.

Puis il était 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 5ème 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.

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 genito-urinaires ou digestifs précoces (<30j) ou retardés (>30j).

**Discussions :**

Ces résultats montrent des variations assez importantes des volumes des organes à risque malgré les consignes classiques expliquées au patient, 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.

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

**A bientôt !**