**Revue de presse du 28/01/2021**

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

**Articles sélectionnés :**

**Recherche Clinique**

**Sélection de Pauline : Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarch-E) Johnston et al. JCO**

**INTRODUCTION**

Près de 30% des patients pris en charge pour un cancer du sein RH+ HER2+ localisé à haut risque de récidive rechutent à distance, notamment dans les 5 premières années, sans progrès thérapeutique majeur concernant les traitements adjuvants depuis deux décennies.

**MÉTHODES**

L’essai de phase III monarchE a évalué en ouvert l’intérêt de l’ajout de l’abemaciclib, à l’hormonothérapie adjuvante conventionnelle, chez des patients à haut risque de récidive : ≥ 4 adénopathies axillaires (≥N2) ou 1-3 adénopathies axillaire(s) (N1) et au moins l’un des critères suivants : tumeur primitive ≥ 5 cm (≥T3), grade histologique = 3, Ki67 ≥ 20%.

L’étude s’adressait à des patientes ménopausées ou non, quel que soit le type de traitement complémentaire à la chirurgie proposé (radiothérapie, chimiothérapie (néo)adjuvante, hormonothérapie par inhibiteur de l’aromatase, stéroïdien ou non ou par anti-estrogènes, pour une durée totale de 5 à 10 ans.

Les patients randomisés (1:1) dans le bras abemaciclib + hormonothérapie recevait la thérapie ciblée pour 2 ans au maximum, à la dose de 150 mg deux fois par jour en continu.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie invasive (IDFS = survie sans rechute locorégionale, à distance, cancer du sein controlatéral, autre cancer primitif ou décès toute cause), les critères secondaires étaient la survie sans rechute à distance (DRFS) et la survie globale. Le cross-over n’était pas autorisé.

RÉSULTATS

Les résultats présentés dans cette publication sont issus d’une analyse intermédiaire planifiée, après la survenue de 80% des événements attendus sur le critère de jugement principal.

5637 patients ont été randomisés (2808 dans le bras abemaciclib + hormonothérapie et 2829 dans le bras contrôle).

L’âge médian à l’inclusion était de 51.0 ans et 56.5% des patientes étaient ménopausées. Plus de 95% des patients avait été traités par radiothérapie et chimiothérapie adjuvante et/ou néo-adjuvante. Les deux tiers étaient sous inhibiteur de l’aromatase et un tiers sous tamoxifène.

Avec un suivi médian de 15.5 mois, l’étude est positive sur son critère de jugement principal, l’IDFS en faveur du groupe recevant l’abemaciclib, avec une amélioration relative de 25% de l’IDFS à 2 ans et absolue de 3.5% (HR 0.75, IC95% 0.60-0.93, p=.01, taux d’IDFS à 2 ans respectifs de 92.2% et 88.7%). La plupart des événements étaient des rechutes à distance.

L’étude était également positive sur le critère de jugement secondaire de survie sans rechute à distance (HR 0.72, IC95% 0.56-0.92, p=.01, taux de survie médiane sans rechute à distance à deux ans = 93.6% (groupe abemaciclib) vs 90.3% (groupe contrôle)).

Tous les sous-groupes analysés semblaient bénéficier de l’ajout de l’inhibiteur de CDK4/6.

Les données de survie globale ne sont pas matures.

La tolérance de l’abemaciclib était superposable à celle observée dans les essais l’ayant évaluée dans le cancer du sein de stade avancé : diarrhée (82.2%), neutropénie (44.6% dont 0.3% de neutropénie fébrile), asthénie (38.4%). Quelques cas de maladie thromboembolique veineuse ont été rapportés (2.3% contre 0.5% dans le groupe contrôle), ainsi que 2.7% de pneumopathies interstitielles, contre 1.2% dans le groupe contrôle.

45.9% des patients ont fait l’expérience d’une toxicité de grade ≥ 3 dans le groupe abemaciclib contre 12.9% dans le groupe contrôle, avec respectivement 11 (0.4%) et 7 (0.25%) décès possiblement liés aux traitements

Le traitement par abemaciclib a dû être adapté pour 68.1% des patients (suspendu pour 56.9% et réduction de doses pour 41.2%) et arrêté dans 16.6% des cas pour toxicité. L’hormonothérapie avait également été arrêtée pour toxicité dans 6.2% des cas, contre 0.8% dans le groupe contrôle.

**DISCUSSION**

L’abemaciclib est le premier inhibiteur de CDK4/6 à démontrer un bénéfice en termes de survie sans récidive précoce, en association à l’hormonothérapie adjuvante, dans les cancers du sein luminaux localisés à haut risque, là où le palbociclib (essai PALLAS) a échoué. Le ribociclib est quant à lui à l’étude dans l’essai NATALEE (encore ouvert aux inclusion).

Les analyses ultérieures permettront d’évaluer si le bénéfice de l’ajout de l’abemaciclib se maintient au cours du temps, notamment en termes de rechute tardive et de survie globale.

**Sélection de Matthieu : Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. Rugo et al. JAMA oncol.**

Le margetuximab est un anticorps monoclonal anti-HER2. La différence par rapport au trastuzumab vient d’une modification du partie constante Fc, segment qui interagit avec la cellule immunitaire et est à l’origine de la réaction immune anti-tumorale, ADCC notamment.

L’idée de modifier ce segment vient de l’observation d’une différence de réponse au trastuzumab selon des polymorphismes de CD16A, qui participe de la liaison de la cellule immunitaire aux anticorps via la partie constante Fc.

Un essai de phase I étudiant le margetuximab avait montré des résultats intéressant avec notamment 3 patients long répondeurs.

Dans l’étude qui nous intéresse est étude de phase III chez des patients ayant un cancer du sein avancé HER2 +++ prétraité (2 traitements anti-HER2 dont le pertuzumab + 1 à 3 autres traitements systémiques hors hormonothérapie). Les résultats intermédiaires nous sont présentés ici.

Dans le bras expérimental, les patientes reçoivent un traitement par margetuximab associé à une chimiothérapie (capecitabine, eribulin,gemcitabine, or vinorelbine). Ce bras est comparé à un bras trastuzumab + chimiothérapie.

Le critère de jugement principal est séquentiel (PFS puis OS).

L’analyse porte sur 536 patientes. Ces dernières avaient toutes reçu des taxanes, du trastuzumab et pertuzumab, du TDM1 (90%). 50 % des patientes avaient reçu des anthracyclines.

On observe un bénéfice modeste en PFS dans le bras margetuximab (5,8 mois versus 4,9 mois, HR=0,76). Pas de différence en OS mais les données ne sont pas matures.

Les données de toxicité sont rassurantes. Les différences observées par rapport au trastuzumab sont des réactions plus fréquentes lors des injections (13% versus 3%).

Bien qu’il ne s’agisse que d’une analyse intermédiaire, les résultats ne sont pas bouleversant.

Le margetuximab n’est pas une révolution majeure dans le cancer du sein HER2 comme peut l’être le trastuzumab deruxtecan (pour rappel : PFS médiane à 16 mois dans la phase II que nous vous présentions il y a un an). Néanmoins, il apporte un léger bénéfice sans rajout de toxicité limitante et aura donc peut-être une place dans l’arsenal thérapeutique chez des patients non éligibles à des traitements plus toxiques.

Un point à creuser est la différence de bénéfice selon les polymorphismes de CD16A. Il semble que le bénéfice du margetuximab en terme de PFS varie selon le variant. Mais ces résultats seront à vérifier sur les données finales de l’étude.

L’intérêt de cet article est surtout celui de la preuve de concept ; la mise en évidence clinique que le travail sur une optimisation de la partie constante Fc est un moyen d’améliorer l’efficacité des anticorps monoclonaux.

Cet article souligne également de nouveau le rôle important du système immunitaire dans l’efficacité des traitements anti-HER2.

**Sélection d’Arnaud :**

Yamashita R, Long J, Longacre T, Peng L, Berry G, Martin B, Higgins J, Rubin DL, Shen J. *Deep learning model for the prediction of microsatellite instability in colorectal cancer: a diagnostic study*. Lancet Oncol. 2021

***DOI :****https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30535-0*

**Contexte :**

Rechercher le statut microsatellitaire est recommandé pour tout patient atteint d’un cancer colorectal et une instabilité (MSI) est retrouvée dans 12 à 15% des tumeurs, parmi ce pourcentage un tiers des patients sont porteurs du syndrome de Lynch.

L’instabilité microsatellitaire a un but pronostic, mais aussi maintenant thérapeutique avec la validation de l’immunothérapie, et notamment du Pembrolizumab pour ces patients.

Il existe 2 techniques pour rechercher ce statut, soit en immunohistochimie soit en biologie moléculaire par PCR. Cependant ces techniques sont couteuses et non forcément accessibles à tous à travers le monde.

Il a déjà été montré qu’il existe des caractéristiques morphologiques en anatomopathologie des tumeurs MSI.

MSInet est un algorithme de machine learning developpé par l’Université de Standford à partir de 100 lames d’anatomopathologie de leur base de donnée (50 MSI, 50 MSS)

L’objectif de cette étude est de vérifier les caractéristiques de cet outil diagnostique sur des lames colorées à l’hématoyline-eosine puis de comparer ses résultats contre ceux d’anatomopathologistes entrainés.

**Méthode :**

Les performances de MSInet ont été évaluées sur deux bases de deux données, l’une interne provenant de 15 patients de la base de données de Standford, l’autre externe à partir de 479 lames du Cancer génome Atlas.

Deux seuils ont été testés (OP1, et OP2) OP2 étant calculée pour maximiser la sensibilité du test, ce qui serait intéressant pour en faire un outil de dépistage.

Deux grossissements d’image ont été testés (20x, 40x).

Le statut MS des patients étaient caractérisées selon les méthodes standards (IHC ou biologie moléculaire).

Puis l’algorithme a été testé sur 40 lames de patients (20 MSI, 20 MSS) contre 5 anatomopathologistes entrainés à la recherche du statut microsatellitaire sur des lames colorés à l’hématoyline-eosine.

**Résultats :**



**Résultats AUC :** *(résultats significatifs)*

Validation interne (tout grossissement) AUC : 0.931

Validation externe (tout grossissement) AUC : 0.779

**Performances diagnostiques du test sur la base de données externe (cancer génome atlas).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **OP1 (tout grossissement)** | **OP2 (tout grossissement)** | **OP1 (40x)** | **OP2 (40x)** |
| **Sensibilité** | 30.7% | 76% | 43.1% | 76.5% |
| **Spécificité**  | 94.1% | 66.6% | 94.9% | 70.2% |
| **Valeur prédictive négative** | 88% | 93.7% | 89.9% | 94.1% |

*Tous les résultats sont significatifs.*

**Résultats contre 5 anatomopathologistes :**

Avec le seuil choisi pour OP2, MSInet avait signifactivement des résultats plus sensibles que les résultats des 5 anatomopathologistes (62% contre 85%, p<0.0005) avec une valeur prédictive négative supérieure également.

Une fois au courant des résultats du MSInet les anatomopathologistes avaient la possibilité de changer leur résultat, cependant cela n’a pas permis de montrer une amélioration de leur seconde analyse de manière significative. L’argument évoqué par les auteurs est le manque de confiance d’une partie des médecins dans l’intelligence artificielle.

**Conclusion :**

Un nouvel algorithme de machine Learning comme d’autres, dont certains déjà présentés dans la revue de presse. L’intérêt de celui-ci est d’avoir pu trouver un seuil permettent de favoriser la sensibilité et d’augmenter la valeur prédictive négative jusqu’à 94.1% dans les meilleures conditions.

Cela présenterait un intérêt majeur comme outil de dépistage pour savoir pour quel patient une analyse plus classique serait utile.

Il est évoqué dans l’article qu’une généralisation de cet outil permettrait de réduire de plus de 60% le nombre de patient à tester (en excluant ceux dont le statut MSS est certain) ce qui permettrait un bénéfice en temps et en argent, et d’autant plus dans les centres ou sa généralisation ne semble pas facilement accessible.

**L’instant Fonda**

**Sélection de Julien : Precise T cell recognition programs designed by transcriptionally linking multiple receptors Williams et al, Science 370, 1099-1104 (2020)**

Dans cette étude, une équipe de chercheurs de San Francisco utilise des techniques de biologie synthétique pour construire des lymphocytes T capables de cibler non pas un, mais plusieurs antigènes, et suivant des règles logiques prédéfinies.

Classiquement, un lymphocyte T est spécifique d'un antigène donné qu'il reconnaît grâce à son récepteur (TCR), ce qui va lui permettre dans le cadre de lymphocytes cytotoxiques de détruire la cellule porteuse de l'antigène. Ce principe de reconnaissance mono-antigénique est à la base des thérapies anticancéreuses actuelles ciblant des antigènes tumoraux, qu'elles soient cellulaires (CAR-T cells par exemple) ou par anticorps monoclonaux (anti-EGFR, anti-HER2...). Cependant la plupart des antigènes tumoraux utilisés comme cibles thérapeutiques ne sont pas complètement spécifiques des cellules tumorales et peuvent être présents dans des cellules normales, ce qui entraîne des effets secondaires "off-target" avec destruction de cellules normales. Une stratégie pour éviter cela serait de pouvoir concevoir un système permettant une reconnaissance de plusieurs antigènes simultanément, qui conditionnerait l'activation du signal selon des règles logiques prédéfinies. Par exemple, une cellule ne serait ciblée que si elle combine plusieurs antigènes donnés (règle AND), ou au contraire si elle n'exprime pas un antigène (règle NOT) en plus de certains autres.

Les auteurs démontrent qu'ils parviennent à programmer des lymphocytes T avec des règles de reconnaissance combinées ainsi : grâce à un système de récepteurs Notch synthétiques (synNotch receptors) qui couplent reconnaissance d'un antigène à l'activation transcriptionnelle d'un autre récepteur (par exemple un CAR), ils peuvent créer toutes sortes de circuits logiques de reconnaissances d'antigènes. Par exemple, en combinant un synNotch receptor anti-MET activant un TCR anti-MART1, ils démontrent une cytotoxicité de ces lymphocytes reprogrammés seulement vis-à-vis de cellules de mélanome exprimant les deux antigènes, alors que les mélanocytes normaux qui n'expriment que MART1 et pas MET, sont épargnés. Ainsi, la règle de reconnaissance ici est : présence de MART1 AND MER. Ensuite les auteurs démontrent un autre type de circuit incorporant une règle NOT : en intégrant un synNotch receptor qui active l'apoptose des cellules T en présence d'un antigène, cela permet de ne pas entraîner une destruction des cellules exprimant cet antigène. En l'occurrence, ils montrent un système où la règle de reconnaissance est : GFP AND CD19 NOT HER2, où les seules cellules tuées sont celles qui expriment GFP et CD19, mais n'expriment pas HER2, en effet les cellules exprimant les trois antigènes simultanément sont épargnées.

Les auteurs arrivent également à combiner jusqu'à 3 antigènes simultanément (y compris des antigènes intracellulaires présentés par le MHC), avec des règles AND et OR (présence d'un ou l'autre antigène), avec des montages en série où l'antigène 1 entraîne la reconnaissance de l'antigène 2 puis celle de l'antigène 3, ou en parallèle où l'antigène 1 et l'antigène 2 participent tous les deux à la reconnaissance de l'antigène 3 (par exemple en codant chacun pour une partie du récepteur CAR à l'antigène 3). Ils montrent également une activité in vivo des lymphocytes T reprogrammés selon ces règles logiques dans des modèles de souris.

Au total, les auteurs démontrent grâce à ce système très ingénieux de biologie synthétique qu'il est possible de combiner des règles logiques simples AND, OR et NOT avec jusqu'à trois antigènes différents, ce qui promet d'élargir considérablement les possibilités thérapeutiques en termes de reconnaissance spécifique des cellules tumorales par des lymphocytes T.

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

**A bientôt !**