



Revue de presse du 05/05/2021

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 : Julien Vibert (Paris), Iona Campo-Lebrun (Paris), Julie Chartier (Paris), Léah Mailly-Giacchetti (Paris), Matthieu Delaye (Paris), Adrien Rousseau (Paris), Pauline Corbeaux (Lyon)

Articles sélectionnés :

L'instant Fonda

Sélection de Julien : Identification of bacteria-derived HLA-bound peptides in melanoma Kalaora et al., Nature 592, 138–143 (2021)

Ces dernières années ont vu plusieurs travaux démontrer le rôle important du microbiote dans le développement du cancer et notamment dans la réponse immunitaire dirigée contre lui. Il est particulièrement intéressant de noter que des bactéries ont pu être mises en évidence au sein de tumeurs humaines, notamment dans le cancer du pancréas. Dans cette étude menée par une équipe de chercheurs d'Israël et des Etats-Unis, on découvre un des mécanismes potentiels pouvant expliquer les interactions notées entre microbiote et cancer.

Les chercheurs se sont posé la question de savoir d'abord quelles étaient les bactéries présentes dans des prélèvements de tumeurs humaines, en l'occurrence 17 métastases de 9 patients différents atteints de mélanome. Pour cela, ils ont utilisé la méthode de séquençage de l'ARN ribosomal 16S et ont mis en évidence la présence de 41 espèces différentes de bactéries dans ces échantillons, dont certaines étaient communes à plusieurs métastases du même patient voire à des métastases de patients différents, montrant une interaction probablement préférentielle entre ces bactéries particulières et le mélanome. Ensuite, les chercheurs se sont intéressés aux peptides présentés par les complexes HLA-I et HLA-II dans ces échantillons de mélanome, à la recherche de potentiels antigènes tumoraux responsables d'une réponse immunitaire. A l'aide d'une technique d'immunopeptidomique, ils ont retrouvé 248 et 35 peptides uniques associés au HLA-I et HLA-II, respectivement, de provenance bactérienne. Certains de ces peptides étaient retrouvés dans

plusieurs échantillons différents y compris de patients différents. Les peptides bactériens étaient préférentiellement présentés par certains allèles HLA, probablement à cause de leur plus grande hydrophobicité par rapport à des peptides humains.

Pour déterminer quelles cellules présentaient ces peptides à leur surface, les chercheurs ont séparé les cellules immunitaires et tumorales des prélèvements et après avoir refait les mêmes analyses, ils ont montré que les peptides bactériens pouvaient être présentés directement par les cellules tumorales, pas seulement par les cellules immunitaires. Ensuite, ils ont utilisé différentes techniques dont de la microscopie électronique pour montrer la présence de bactéries au sein des cellules tumorales, ainsi que leur capacité à envahir activement le cytoplasme de ces dernières. Aussi, en inactivant la présentation par le système du HLA dans des cellules tumorales, ils ont montré une suppression de la présentation des peptides bactériens à la surface de ces cellules.

Enfin, les auteurs ont clairement montré que certains de ces peptides bactériens sont immunogènes, c'est-à-dire qu'ils sont capables d'induire une réponse immunitaire, en tout cas in vitro avec activation de lymphocytes T isolés de la tumeur.

Cette étude est importante sur plusieurs plans, notamment elle démontre un phénomène jusque-là inconnu mais qui pourrait expliquer certaines des interactions notées entre cancer et microbiote : des bactéries peuvent non seulement entrer à l'intérieur des cellules tumorales, mais des peptides dérivés de ces bactéries peuvent également être présentés à la surface des cellules tumorales par le HLA pour déclencher une réponse immunitaire. Sur le plan thérapeutique ceci pourrait être exploité par les immunothérapies, car ces peptides bactériens, s'ils ne sont pas présentés par des cellules non tumorales, pourraient servir de néoantigènes spécifiques aux cellules tumorales, représentant ainsi des cibles idéales pour les cellules immunitaires sans risque de toxicité pour les cellules normales. Cela reste bien entendu à démontrer, mais la voie est ouverte à cette nouvelle stratégie thérapeutique.

Recherche Clinique

Sélection de Pauline : Sacituzumab Govitecan in metastatic triple-negative breast cancer – étude ASCENT. Bardia et al. NEJM

Introduction :

Le sacituzumab govitecan est un anticorps conjugué composé d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 antiTrop-2, couplé au SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) par un linker hydrolysable. Trop-2 (de son vrai nom TACSTD2 pour Tumor-associated calcium signal transducer 2) est une protéine transmembranaire exprimée dans de nombreux types tumoraux, dont les cancers du sein (> 90% d'entre eux).

Le sacituzumab govitecan a d'abord été évalué dans l'essai basket de phase 1-2 IMMU-132-01, qui comportait une importante cohorte de patientes avec un cancer du sein triple négatif (108). Les résultats prometteurs ont conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché américain accélérée en avril 2020.

Méthodes :

Cet essai randomisé de phase 3 comparait le sacituzumab govitecan (10 mg/kg en IV à J1 et J8 de cycles de 21 jours) à la monochimiothérapie au choix de l'investigateur (eribuline, vinorelbine, capécitabine ou gemcitabine) chez des patient atteints d'un cancer du sein triple-négatif de stade avancé (localement avancé non résecable ou métastatique) en rechute ou réfractaire malgré au moins deux lignes antérieures de chimiothérapies. Les patients devaient avoir reçu au moins une ligne ayant comporté un taxane, que ce soit dans le cadre de la maladie métastatique ou localisée. Les patients ayant des métastases cérébrales pouvaient être inclus. Cependant, le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression évaluée parmi les patients sans métastases cérébrale à l'inclusion.

Résultats :

Au total 529 patients ont été incluses entre Novembre 2017 et Septembre 2019 dans 88 centres, selon un ratio 1/1, dont 61 patients avec des métastases cérébrales. L'âge médian était de 54 ans. Environ 30% des patients avaient une tumeurs secondairement triple-négative.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée avant l'accomplissement de l'ensemble des inclusions prévues au protocole, après un suivi médian de 17.7 mois, en raison du bénéfice marqué sur le critère de jugement principal du traitement expérimental : la PFS médiane était de 5.6 mois contre 1.7 mois dans le groupe contrôle (HR 0.43, IC95% 0.32-0.52). Un bénéfice en termes de survie globale était également retrouvé : la médiane d'OS était de 12.1 mois dans le groupe sacituzumab govitecan contre 6.7 mois dans le groupe monochimiothérapie (HR 0.48, IC95% 0.38 – 0.59).

Le bénéfice en termes de PFS et d'OS était retrouvé dans tous les sous-groupes prédéfini : patients âgé de plus de 65 ans, prétraités par anti-PD(L)1, dont la tumeur était secondairement triple-négative, avec métastases hépatiques.

Le taux de réponse objective était de 35% dans le groupe sacituzumab govitecan contre 5% sous chimiothérapie, la médiane de durée de réponse de 6.3 mois contre 3.6 mois et la médiane de délai de réponse de 1.5 mois dans les deux groupes.

Dans l'ensemble de la population incluse, la PFS médiane atteignait 4.8 mois contre 1.7 mois sous monochimiothérapie (HR 0.43, IC95% 0.35 – 0.54) et la médiane de survie globale était respectivement de 11.8 et 6.9 mois (HR 0.51, IC95% 0.41 – 0.62).

Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sous sacituzumab govitecan était la neutropénie (63% contre 43% dans le groupe contrôle), les diarrhées (59% contre 12%), les nausées (57% contre 26%), l'alopecie (46% contre 16%), l'asthénie (45% contre 30%) et l'anémie (34% contre 24%). Les effets indésirables de grade 3 et plus les plus fréquents étaient la neutropénie (51%), les diarrhées (10%), la leucopénie (10%), la neutropénie fébrile (6%) et l'anémie (8%). La neutropénie avait été facilement contrôlé par la diminution de doses du traitement, son report ou le recours aux G-CSF (utilisé chez 49% des patientes). La survenue d'événements indésirables a rarement conduit à l'arrêt du traitement (5%, comme dans le groupe chimiothérapie) et aucun décès rapporté au traitement n'a été rapporté dans le groupe sacituzumab govitecan.

Discussion :

L'essai ASCENT a permis de confirmer l'efficacité du sacituzumab govitecan dans le cancer du sein triple-négatif avancé réfractaire aux autres traitements, avec un bénéfice net en termes de survie sans progression et de survie globale. Cet anticorps conjugué « first-in-class » semble cependant plus

toxique que la monochimiothérapie du groupe contrôle, notamment sur le plan digestif et hématologique, ce qui pourrait s'expliquer par un effet « bystander », du fait de la perméabilité des membranes cellulaires au SN-38 libéré de l'anticorps. En revanche, ces toxicités semblent aisément contrôlables, notamment grâce au recours aux G-CSF et potentiellement aux anti-diarrhéiques prescrits de manière prophylactique ou préemptive. Il conviendra également d'être prudent quant aux interactions médicamenteuses en cas de polymorphisme UGT1A1.

Suite aux résultats de l'essai de phase II IMMU-132-01, le sacituzumab govitécan avait obtenu en avril 2020 l'approbation accélérée de la FDA pour le traitement des cancers du sein triple négatif métastatique en récurrence et l'ATU nominative a été obtenue fin 2020 en France suite à la communication à l'ESMO des résultats de l'essai de phase III (Bardia A et al., abstr. LBA17). Cependant, nous sommes actuellement confrontés à des tensions d'approvisionnement qui ne permettent plus les néo-prescriptions.

En revanche, d'autres études évaluent cet anticorps conjugué dans les cancers du sein triple négatifs en situation néoadjuvante (NeoSTAR), adjuvante (GBG102-SASCIA) mais aussi dans les cancers du sein RH+/HER2- métastatiques en rechute (TROPiCS-02) et en combinaison avec l'immunothérapie ou les inhibiteurs de PARP.

Sélection Julie : Atezolizumab, Bevacizumab, Chemotherapy for Newly diagnosed Stage III or IV ovarian cancer : placebo-controlled randomised phase III Trial (Imagyn 050/GOG 3015/ENGOT-OV39) Journal of Clinical Oncology. Kathleen N.Moore et al. May 4, 2021.

Contexte : Le traitement standard des cancers ovariens avancés stades III ou IV consiste à l'heure actuelle en une chirurgie de cytoréduction et une chimiothérapie par platine et taxanes +/- Bevacizumab. Le pronostic demeurant précaire pour les tumeurs chimiorésistantes et sans réponse aux PARP inhibiteurs, l'arsenal thérapeutique actuel laisse de la place pour de nouvelles molécules. Objectifs : Parmi les cancers ovariens nouvellement diagnostiqués au stade III ou IV, avec un statut PLDL1 positif ou négatif, cet essai évalue l'intérêt à l'ajout d'un inhibiteur de checkpoint par Atezolizumab en supplément du traitement standard. Le critère principal étudie la PFS et la survie globale dans la population globale et dans la population PDL1+ (>1%). Les critères secondaires regroupent la réponse complète ou partielle RECIST, la durée de la réponse, la fréquence et sévérité des effets indésirables.

Méthode : Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé, en double aveugle contre placebo, international, randomisant 1301 patients dans 2 bras : 651 patients dans le groupe Atezolizumab et 650 patients dans le groupe placebo, les 2 groupes recevant une chimiothérapie +/- Bevacizumab. Etaient exclus les patients avec tumeur borderline ou non épithéliale, ceux avec une récurrence de cancer de l'ovaire après chirurgie seule et ceux présentant des contre-indications à l'Atezolizumab ou au Bevacizumab.

Résultats : Les résultats présentés correspondent aux premiers résultats de l'essai Imagyn 050. Dans l'analyse en ITT, la différence de PFS était non significative avec 19,5mois dans le groupe Atezolizumab contre 18,4mois dans le groupe Placebo (HR=0,92, p=0,28). Dans le sous-groupe PDL1+, la PFS était de 20,8mois dans le groupe Atezolizumab contre 18,5mois dans le groupe placebo (HR=0,80, p=0,038). Les données concernant la survie globale n'étaient pas encore disponibles. Les taux de réponse RECIST étaient similaires entre les groupes : 93% dans le groupe Atezolizumab vs

89% dans le groupe placebo pour l'analyse ITT ; 92% dans le groupe Atezolizumab vs 90% dans le groupe placebo chez les PDL1+. Dans l'étude ad hoc, s'intéressant au sous-groupe PDL1+>5%, la PFS n'était pas atteinte dans le groupe Atezolizumab mais la différence entre les 2 bras restait non significative du fait d'une puissance insuffisante dans ce sous-groupe.

Effets indésirables : Les effets indésirables liés à l'Atezolizumab concernaient essentiellement des grades I et II avec cependant 1 cas de grade V. Les discontinuations de traitement pour effets indésirables étaient légèrement plus importantes dans le groupe Atezolizumab avec 26% d'arrêt contre 22% dans le groupe placebo. A noter que l'ajout de l'Atezolizumab n'influçait pas dans cette étude les effets indésirables intrinsèques au Bevacizumab (effets indésirables similaires dans les 2 groupes).

Discussion/Perspectives : Cette étude suggère l'absence d'efficacité de l'ajout de l'Atezolizumab dans les cancers ovariens stades III et IV nouvellement diagnostiqués sans considération du sous-type moléculaire. Le test HRD avec étude de la répartition du statut BRCA muté/non muté entre les deux groupes, actuellement en cours, pourrait avoir influçé les résultats de cette étude. Par ailleurs, des études complémentaires s'intéressant à l'ajout de l'Atezolizumab dans le sous-groupe de cancers PDL1>5% avec une puissance plus importante seraient judicieuses.

Sélection de Iona : EWOC-1 : efficacy and safety of first-line single-agent carboplatin vs carboplatin plus paclitaxel for vulnerable older adult women with ovarian cancer. JAMA oncology avril 2021

Environ 20 000 cancers de l'ovaire sont diagnostiqués chaque année, dont plus de la moitié chez des femmes âgées de plus de 65ans. Un âge avancé est associé à une augmentation du risque de progression et décès. Entre 80 et 85 ans, la survie à 1 an est de 33%. La toxicité des traitements augmente aussi avec l'âge. Le traitement standard des cancers de l'ovaire avancé, stade FIGO III et IV, est une chirurgie de debulking et 6 cycles de chimiothérapie toutes les 3 semaines par carboplatine-paclitaxel +/- suivi par un entretetien par bevacizumab ou inhibiteur de PARP. Les patientes de plus de 75ans ont moins de probabilité de recevoir une chimiothérapie standard et sont souvent sous-traitées, avec des schémas à dose réduites d'emblée ou sans taxanes, sur argument d'une surtoxicité du fait de leurs fragilités.

L'étude de phase II EWOC-1, réalisée en ouvert, randomisée en 3 bras équilibré, compare le traitement standard (carboplatine AUC 5 – paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines) à 2 schémas de chimiothérapie fréquemment réalisés chez les patientes âgées fragiles : carboplatine ACU 5 ou 6 monothérapie (toujours débutée AUC 5 dans l'étude) et carboplatine AUC2 – paclitaxel 60mg/m² hebdomadaire. Une stratification sur le pays et la chirurgie de debulking était réalisée. La population étudiée était des femmes de plus de 70ans avec une espérance de vie de plus de 3 mois, pas de défaillance d'organe, un cancer de l'ovaire stade FIGO III ou IV en 1ère ligne et un score Geriatrie Vulnerability Score (GVS) de 3 à 5/5. Le score GVS, définis lors d'études précédentes, est basé sur 5 facteurs (IADL, ADL, HADS, Albumine et Lymphopénie) et est associé à une moins bonne survie globale, une augmentation des toxicités et moins de traitements complet réalisé lorsqu'il est égale ou supérieur à 3. Le CJP choisi était la réalisation d'un traitement complet. Les CJS étaient la PFS, OS, et la tolérance. L'étude était réalisée selon la méthode en 2 étapes Bryant et Day pour réaliser un suivi accru de la tolérance dans cette population fragile, par le comité indépendant IMDC. Devant

une toxicité importante dans chaque bras dès la première analyse de tolérance à 65 patients, une analyse intermédiaire précoce est demandée par le comité après que 30 patients de plus est arrêté ou complété le traitement. Après la 2ème analyse, l'IMDC décide un arrêt du recrutement jusqu'à ce que 116 patients aient pu compléter leurs traitements. Lors de la 3ème analyse, il recommande si reprise du recrutement, d'un arrêt du bras monothérapie du fait d'un manque d'efficacité et l'exclusion des patients GVS 3 qui semble plus bénéficié du traitement standard que de la combinaison hebdomadaire. L'étude est arrêtée prématurément après inclusion de 120 patientes de dec 2013 à avr 2017, pour un NSN calculé à 240. L'analyse finale est réalisée en avril 2019, soit après un suivi médian de 12,7 mois. Malgré le manque de puissance, les résultats sur le CJP montre une réalisation complète du traitement supérieur avec un traitement standard ou combinaison hebdomadaire versus le carboplatine en monothérapie (65% vs 60% vs 48% respectivement). En effet, un arrêt du traitement pour progression ou décès à lieu dans 30% des cas dans le groupe monothérapie versus 8% dans le groupe traitement standard et 5% dans le groupe combinaison hebdomadaire. L'analyse des critères secondaires sur l'OS et PFS montre aussi une meilleure efficacité du traitement standard (PFS 12,5 mois, OS non atteinte) et par combinaison hebdomadaire (PFS 8,3 mois, OS 17,3 mois) que par monothérapie (PFS 4,8 mois, OS 7,4 mois). Le nombre de patientes arrêtant le traitement pour toxicité un peu moins important avec la monothérapie qu'avec la chimiothérapie standard, ou hebdomadaire (15%, 20%, 23% respectivement). Cependant, plus de toxicités sont rapporté avec le traitement par monothérapie ou la combinaison hebdomadaire qu'avec le traitement standard (58% vs 43%). On observe d'avantage d'anémie et thrombopénie grade 3 avec la monothérapie et plus de neutropénie et toxicités digestives avec les combinaisons.

Cette étude pose la question du sous-traitement programmé des personnes âgées fragiles, censé améliorer la réalisation du traitement en diminuant les toxicités. Contrairement aux idées reçues, on observe plus de traitement sont complété avec le traitement de référence et la combinaison hebdomadaire qu'avec un traitement par carboplatine en monothérapie, avec une meilleure efficacité attendue mais aussi une aussi bonne voir meilleure tolérance. Cependant, du fait des trop faibles effectif de chaque groupe, les 3 bras ne sont pas égales sur les caractéristiques de la population avec un bras monothérapie plus grave et plus fragile (52% GVS 4 et 5 vs 40% ; 40% FIGO IV vs 33%). Cela peut être un facteur confondant. Le manque de puissance de l'étude ne permet pas l'évaluation de la différence des 3 groupes de traitement mais permet de réfléchir sur l'absence potentielle de bénéfice d'un sous-traitement des personnes âgées fragiles par rapport à un traitement standard.

Sélection de Matthieu : Artificial intelligence-assisted amphiregulin and epiregulin immunohistochemistry predicts panitumumab benefit in RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Williams C JM, et al. Clin Can Res. Apr 2021

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR ont été une avancée importante dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique. Plusieurs facteurs prédictifs de réponses ou d'absence de réponse ont été identifiés, principalement la présence de mutation –RAS mais également la localisation du primitif colique. Cependant, il reste une variabilité importante de réponse à ces thérapeutiques avec un besoin de développement de nouveaux biomarqueurs.

EREG et AREG (epireguline et amphireguline respectivement) sont des ligands de l'EGFR, avec une sécrétion paracrine. Dans plusieurs études, leur expression, mise en évidence par PCR, avait été montrée comme prédictive de réponse aux anti-EGFR chez les patients RAS-sauvages. Néanmoins, du fait de la difficulté de mise en pratique de cette méthode et d'une variabilité selon certaines modalités techniques, ce biomarqueur n'est pas entré en pratique courante.

Depuis, se sont développées des techniques d'immuno-histochimie, moins coûteuses et très simples à intégrer à la pratique courante. C'est ce que présente cet article.

Il s'agit d'une étude ancillaire de l'essai Piccolo qui comparait l'ajout de Panitumumab à l'Irinotecan seul chez des patients ayant un cancer colorectal après échec d'un traitement à base de 5-Fu avec ou sans Oxaliplatine. Un marquage immuno-histochimique était réalisé sur les pièces de biopsie de 313 des 460 patients de l'étude. Un système automatisé de lecture des lames basé sur l'intelligence artificielle était entraîné via comparaison aux lames lues par les anatomopathologistes. Les seuils optimaux pour considérer la positivité étaient fixés grâce à la comparaison aux données de PCR, également réalisée chez un certain nombre de patients.

Une fois l'IA entraînée et les seuils fixés, la capacité de prédiction d'un marquage positif pour EREG et AREG était étudiée : le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS).

Les résultats sont positifs : il y avait une différence en PFS entre les patients IHC+ (Marquage simultané de AREG et EREG) versus les IHC- dans le bras irinotecan + panitumumab (8 mois versus 3,2 mois). Cette différence n'était pas retrouvée dans le bras irinotecan seul. Le marquage est donc prédictif de réponse aux anti-EGFR. Les résultats ne sont, en revanche, pas significatifs pour la survie globale.

La capacité de prédiction de la double positivité en IHC était maintenue après ajustement sur les autres facteurs prédictifs.

On retrouvait des résultats du même ordre pour l'expression seule d'EREG ou d'AREG, mais ces derniers n'étaient pas toujours significatifs.

Ainsi, cette étude présente un nouveau biomarqueur intéressant, prédictif de réponse aux anti-EGFR.

L'étude a des limites : traitements non standard actuellement et résultats non significatifs en OS.

L'immuno-histochimie est une méthode peu coûteuse et facilement applicable à la pratique courante. La lecture automatisée par IA, en plus d'apporter une image très actuelle et marketing à l'étude, rend l'analyse standardisable et rapide, à condition d'avoir le matériel et logiciel adéquats dans chaque laboratoire.

L'analyse pourrait être particulièrement intéressante dans la population des patients ayant une tumeur du colon droit RAS sauvage, chez qui la place des anti-EGFR est actuellement discutable.

Intéressé par la revue de presse ? N'hésitez pas à contacter l'AERIO.

A bientôt !

