



## Revue de presse du 16/06/2021

**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 :** Adrien Rousseau (Paris), Matthieu Delaye (Paris), Julien Vibert (Paris), Léah Mailly-Giacchetti (Paris), Adrien Procureur (Paris)

### Articles sélectionnés :

L'instant Fonda

#### **Sélection de Julien :**

**AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary Lu et al., Nature 594, 106–110 (2021)**

Les cancers de primitif inconnu (carcinoma of unknown primary, CUP) sont des tumeurs métastatiques pour lesquelles le primitif n'est pas identifié malgré des explorations cliniques, radiologiques et pathologiques poussées. Ils sont de par leur nature indéterminée difficiles à traiter, car il n'est pas possible de leur appliquer un traitement adapté au tissu d'origine. Classiquement le pronostic est très mauvais, avec des taux médians de survie de moins d'un an. Ces dernières années, beaucoup d'équipes ont tenté d'identifier le primitif à l'aide de la biologie moléculaire, en utilisant notamment le séquençage de l'ADN, de l'ARN ou le profil épigénétique pour cela, avec dans quelques cas de bons résultats permettant d'orienter le traitement par rapport au type de primitif prédit, cependant aucune étude n'a à ce jour démontré de bénéfice clinique de ces tests moléculaires, et surtout ces derniers sont difficilement accessibles en pratique clinique quotidienne.

Dans cet article, des chercheurs de Boston aux Etats-Unis ont développé un outil de prédiction de la tumeur primitive pour les CUPs basé sur l'analyse par intelligence artificielle de lames standard d'histologie utilisées en routine pour le diagnostic pathologique, en plus de la simple donnée du genre du patient. Ils ont entraîné un algorithme d'apprentissage machine pour la prédiction du type

de cancer et du caractère primitif ou métastatique, composé de réseaux de neurones adaptés à l'analyse d'images, sur plus de 20 000 lames standard histologiques (hématoxyline-éosine) correspondant à des diagnostics de tumeurs primitives ou métastatiques connus, puis ont validé et testé cet outil sur plus de 6000 échantillons (set de validation), et surtout sur un set de données venant de centres extérieurs : plus de 600 échantillons venant de 200 centres différents. Dans les deux cas, l'outil permettait une prédiction correcte dans plus de 80% des cas, et au moins 93% des trois premières prédictions pour chaque échantillon comprenait le bon diagnostic. Ainsi ils ont montré que leur outil n'était pas uniquement adapté à l'analyse d'images venant d'un même centre ou d'une même machine, mais qu'il pouvait être validement appliqué de façon externe à d'autres centres médicaux, ce qui est un point très important pour tout algorithme d'apprentissage machine. De façon intéressante, l'algorithme utilisé permettait également une certaine interprétabilité en montrant pour chaque lame les endroits où l'algorithme portait son « attention » (c'est le terme technique consacré), endroits qui correspondaient pour la plupart aux localisations des cellules tumorales. Après avoir donc validé la bonne performance de leur outil pour prédire le type de cancer et sa nature primitive ou métastatique sur des cancers de primitif connu, ils ont testé leur outil sur des lames histologiques de 317 cas de CUPs. Pour 61% des cas (82% en considérant les trois premières prédictions), le diagnostic prédit était en accord avec le diagnostic le plus probable selon les critères clinico-radio-pathologiques. Bien que le « vrai » diagnostic ne soit pas disponible par définition pour les CUPs, ces chiffres montrent une tendance certaine de l'algorithme à pointer vers un diagnostic le plus probable.

Cet outil offre donc un moyen d'orienter rapidement vers une tumeur primitive dans le cas des CUPs, en réduisant potentiellement le nombre d'examen complémentaires réalisés à la recherche du primitif. Le gros avantage de cet outil de prédiction du tissu d'origine notamment par rapport aux précédents utilisant la biologie moléculaire, est sa relative facilité d'usage car il ne requiert que des lames histologiques standard, ce qui pourrait en faire un bon outil d'aide au diagnostic utilisable en pratique dans un futur proche, en complément des critères cliniques, radiologiques et pathologiques standard.

## Recherche Clinique

**Sélection de Matthieu : Chun L. Gan et al. Outcomes of patients with solid tumour malignancies treated with first-line immuno-oncology agents who do not meet eligibility criteria for clinical trials. European Journal of Cancer.**

Cet essai canadien pose la question de l'efficacité en vraie vie de l'immunothérapie. En effet, les critères de sélection des essais cliniques rendent les populations de ces essais non représentatives de la population en vie réelle, pour laquelle l'efficacité et la tolérance n'est, de fait, pas connue. Plusieurs essais, notamment dans le cancer du rein, ou pour d'autres traitements oncologiques que l'immunothérapie ont montré que les patients de vie réelle avaient des survies qui différaient des données des essais.

Cette étude rassemble les données de patients de plusieurs cohortes prospectives de patients atteints de cancers du rein, du poumon et de mélanome. Dans ces cohortes, les auteurs ont cherché rétrospectivement pour chaque patient si, au moment de l'initiation de l'immunothérapie, il aurait été éligible ou non à un essai clinique (en prenant 7 des critères d'inclusions et d'exclusions les plus classiques : score PS, Karnofsky, insuffisance rénale, cytopénies profondes, métastases cérébrales ...). Ils ont ainsi constitué deux groupes de patients : celui des patients éligibles à un essai et celui des patients non éligibles, et ont comparés leur survie.

Sur les 1241 patients inclus, 395 (32%) n'auraient pas été éligibles à un essai. En combinants les 3 localisations de l'étude, la survie globale chez ces patients était de 10.2 mois contre 39.7 mois chez les patients éligibles. Le taux de réponse était différent entre les deux groupes de patients pour le cancer du rein mais pas pour le poumon ou le mélanome.

La différence en survie était retrouvée après ajustement sur les facteurs confondants, confirmant ou au moins renforçant l'idée que cette dernière n'est pas liée uniquement au fait que la population des patients non éligible est en moins bon état général et plus comorbide.

Ainsi, un tiers des patients recevant un traitement par immunothérapie en vraie ne correspond pas à la population des essais. Et la survie de ces patients diffère de celle des patients éligibles.

Ces données concordent avec celles d'autres essais. Bien que cela ait peu de valeur, la survie des patients du groupe non éligible aux essais était supérieure aux survies historiques des patients pour chacun des cancers étudiés, pouvant laisser penser que l'immunothérapie, peut apporter un bénéfice chez ces patients, en tout cas une partie d'entre eux.

On peut regretter l'absence de données de toxicité dans cette étude.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de cet essai : il est important de bien mesurer individuellement le rapport bénéfice/risque de ces traitements chez les patients comorbides ou altérés. Il est peut-être également temps de réfléchir aux critères d'inclusions des essais, qui excluent une partie importante des patients de vraie vie, et qui sont parfois choisis de manière « historique », automatique et pas toujours justifiés vu le profil de toxicité de la molécule étudiée. La population des insuffisants rénaux ou des patients avec métastase cérébrale en font souvent les frais...

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

**A bientôt !**