



2017

NOVEMBRE

Numéro 2

La Newsletter de la Société Française du Cancer



Edito

Pr Emmanuelle Charafe-Jauffret, Centre de Recherche en cancérologie de Marseille

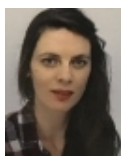
L'édition d'automne de notre Newsletter va succéder au beaujolais nouveau.....mais c'est un bon cru !

Il y est question de trois sujets assez divers, mais d'importance pour notre société, reflétant son hétérogénéité et sa richesse : tout d'abord un commentaire très bien documenté sur l'article publié par Giuliano en septembre dans JAMA sur l'actualisation à 10 ans de l'ACOSOG Z0011 montrant la persistance de la non-infériorité de l'absence de curage axillaire en cas de ganglion sentinelle oligo métastatique sur le contrôle local et la survie ; donc en pratique, un argument peut être supplémentaire de désescalade thérapeutique chirurgicale, mais qui doit évidemment être « contrôlé » et cantonné à certaines situations cliniques.

Le deuxième commentaire est plus translationnel, s'intéressant aux champs de l'immuno-oncologie dans le mélanome malin et de la réponse aux immunothérapies publié en mai 2017 dans Cancer Cell. Partant de la biologie assez fondamentale, ce travail montre l'effet d'une altération oncogénique intrinsèque des cellules cancéreuses sur la modulation des réponses immunes (infiltrat par cellules dendritiques et T cytotoxiques) en faveur du développement tumoral, et surtout met l'accent sur l'intérêt en clinique de la prise en compte de la qualité de l'infiltrat immunitaire sur la réponse aux anti-PD1 et anti-CTLA-4. Des perspectives thérapeutiques en émanent, utilisant le rétablissement des cellules dendritiques et cytotoxiques dans la tumeur, permettant d'augmenter la réponse à l'immunothérapie.

Enfin, il est question du meeting de l'association SUNRiSE (SolidTumor Cancer Stem Cell) qui a regroupé fin juin 2017 à Montpellier, scientifiques, médecins, et industriels autour de la thématique des cellules souches dans le cancer, notamment sous l'égide de la SFC. Cette dernière partie revient sur les temps forts du meeting qui a été un vrai succès.... Fort de ce succès, la SFC organise à Paris les 23 et 24 novembre prochains un cours dédié aux cellules souches dans le cancer, en essayant de couvrir les aspects chers à notre société, regroupant les intérêts biologiques, médicaux à la fois conceptuels et appliqués

En vous souhaitant bonne lecture



chimiothérapie) ayant un ou deux GS métastatique(s) sans rupture capsulaire. La randomisation était stratifiée sur l'âge, le statut hormonal tumoral, la taille tumorale et le nombre de GS

ont reçu une irradiation des aires ganglionnaires non préconisée. Ce pendant une analyse des modalités de radiothérapie externe a été publiée montrant des traitements de radiothérapie comparables entre les

Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis

Dr Cécile LOAEC, Institut
cancérologique de l'ouest - Nantes
Saint Herblain

Pourquoi se poser la question d'une abstention de curage axillaire dans la prise en charge du cancer du sein débutant y compris en cas de ganglion sentinelle métastatique ?

La chirurgie axillaire avec le développement de la technique du ganglion sentinelle (GS) est devenue un geste de stadification ganglionnaire du carcinome mammaire débutant. Aussi comme rappelé dans l'introduction par les auteurs, l'intérêt du curage axillaire (CA) dans le contrôle local du carcinome mammaire n'a jamais fait ses preuves d'autant moins à l'heure de la prise en charge médico chirurgicale avec la radiothérapie et les thérapies systémiques adjuvantes. Face à la morbidité certaine du curage axillaire, il est donc légitime de se poser la question de l'absence de supériorité du curage axillaire par rapport au GS seul en cas d'atteinte métastatique limitée des GS dans le cancer du sein débutant.

Comment se poser la question ?

Le groupe américain de l'ACOSOG (American College Of Surgeons Oncology Group) propose une étude prospectif multicentrique randomisée stratifiée incluant 891 patientes comparées en deux bras : GS seul et GS suivi d'un CA avec pour critère de jugement principal la survie globale et sans récurrence à 10 ans.

Étaient incluses toutes patientes prises en charge pour une tumeur maligne infiltrante du sein T1-12 (<5 cm) sans adénopathie axillaire clinique (N0) par chirurgie conservatrice première avec un projet de radiothérapie externe et de traitement systémique adjuvant (hormonothérapie et ou

métastatique(s).

Les résultats :

445 patientes dans le bras GS et CA et 446 patientes dans le bras GS seul ont été comparées. Le taux de radiothérapie externe observée était de 89 %. Le taux de traitement systémique adjuvant observé était de plus de 96%. Le nombre médian de GS prélevé était de 2 [1-4].

Une première analyse a été réalisée à 5 ans et publiée en 2011. Aucune différence significative de survie globale (91,8% dans le bras GS et CA versus 92,5% dans le bras GS seul) ni de survie sans récurrence (82,2% versus 83,9%) n'était observée.

L'actualisation du suivi à 10 ans a montré que le taux de survie globale restait comparable (83,6 % dans le bras GS et CA vs 86,3% dans le bras GS seul). La survie sans récurrence était également comparable dans les deux groupes (78,2% vs 80,2%).

À 5 ans, le taux de récurrences locorégionales était de 3,1% dans le bras GS et CA et de 1,6 % dans le groupe GS seul. L'actualisation des données a mis en évidence une récurrence axillaire supplémentaire dans le groupe GS seul aucune dans le groupe GS et CA.

Quelles sont les limites de cette étude ?

La principale critique faite depuis les premiers résultats publiés en 2011 était que le nombre de sujets à inclure n'avait pas été atteint (nombre de sujets à inclure : 1900 avec nombre de décès attendu 500). Les auteurs précisent avoir arrêté les inclusions avant d'atteindre le nombre de sujets à inclure du fait du faible taux d'événements observés (94 décès pour 500 attendu). En effet leur hypothèse de taux de mortalité à 5 ans de 80 % utilisée dans la méthodologie statistique ne s'est pas vérifiée avec un taux de survie globale à 5 ans de plus de 90 %.

D'autres limites peuvent être discutées: la radiothérapie adjuvante n'était pas strictement protocolisée. 19 % des patientes

deux bras. Aussi, la randomisation n'était pas stratifiée sur la taille de métastase des GS. Le taux de micrométastases était de 44,8% dans le groupe GS seul et de 37,5 % dans le groupe GS et CA (p=0,046). Enfin, bien que précisé dans les objectifs secondaires de l'étude, la publication ne rapporte pas les données concernant l'impact de l'abstention du CA sur la morbidité à long terme. Une première évaluation relativement précoce (3 ans après la fin des inclusions) de la morbidité chirurgicale en fonction du geste axillaire avait été publiée en 2007 montrant d'avantage de complications post opératoires immédiates et de lymphœdème dans le groupe GS et CA.

Ces résultats peuvent-ils changer nos pratiques ?

Ces dernières années, certaines recommandations ou avis d'experts français et internationaux ont statué sur l'abstention du CA en cas de GS métastatique (s) (ASCO en 2016, NCCN en 2017, Japanese Breast cancer society en 2015, Saint Gallen Breast Cancer conference 2017, Saint Paul de Vence 2015). Tous précisent que l'abstention du CA en cas de GS métastatique(s) ne s'envisage que dans certaines situations bien précises de cancer du sein.

L'actualisation à 10 ans ne montre toujours pas d'infériorité à ne pas proposer de CA aux patientes ayant un ou deux GS métastatiques comparé à la réalisation d'un CA que ce soit sur la survie globale ou la survie sans récurrence en cas de tumeur maligne du sein T1T2 N0 traitée par chirurgie conservatrice et traitement adjuvant (RTE et traitement systémique).

En cas d'envahissement limité du GS, l'absence de CA complémentaire permet un excellent contrôle local et une survie comparable au CA pour des patientes sélectionnées.

The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA Giuliano A et al. Jama 2017; 318 (10) : 918-926

la voie WNT/ β -caténine dans les cellules de mélanome métastatique

d'une altération oncogénique intrinsèque aux cellules



Activation de la voie WNT/ β -caténine, ou comment une altération oncogénique induit l'exclusion des cellules dendritiques, chefs d'orchestre de la réponse immunitaire

Dr Jenny Valladeau-Guilemond et Margaux Hubert, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

Un article de l'équipe de Thomas Gajewski (Université de Chicago, USA), publié en 2017 dans la revue *Cancer Cell* [1], et qui complète un travail initial paru dans la revue *Nature* en 2015 [2], apporte un éclairage nouveau dans le domaine des immunothérapies anti-tumorales en montrant l'impact d'une altération oncogénique sur le remodelage du paysage immunitaire de la tumeur et sur l'acquisition de capacités de résistance aux immunothérapies.

Après le développement de thérapies ciblées comme les inhibiteurs de l'oncogène BRAF, à l'origine de réponses rapides et spectaculaires chez les patients atteints de mélanome métastatique mais systématiquement suivies de rechutes, la prise en charge de ces pathologies a plus récemment connu une nouvelle révolution grâce aux progrès réalisés dans le domaine de l'immunothérapie anti-tumorale. En effet, les anticorps monoclonaux bloquant les points de contrôle immunitaire (immune checkpoints ; ICP), en particulier CTLA-4 et PD-1/PD-L1, représentent une avancée thérapeutique majeure et ceci quel que soit le statut mutationnel de la tumeur. Plusieurs de ces anticorps ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des mélanomes métastatiques mais également de certains cancers du poumon non à petites cellules ou des cancers du rein métastatiques. Cependant, seule une fraction des patients répond à ces traitements, indiquant l'absolue nécessité d'identifier les mécanismes de résistance primaire aux immunothérapies actuelles afin d'augmenter la proportion de patients répondeurs et le nombre

et l'absence d'infiltrat lymphocytaire T. Les auteurs montraient également que l'activation constitutive de la voie WNT/ β -caténine, connue pour être associée à l'agressivité de ces cancers, induisait la résistance aux traitements par anti-PD-1 et anti-CTLA4 dans un modèle de mélanome murin (BrafV600E/Pten-/-/CAT-STA). Au sein des cellules tumorales, l'activation de la voie WNT/ β -caténine induisait l'augmentation de l'expression du facteur de transcription ATF3, répresseur transcriptionnel du gène *ccl4* codant pour une chimiokine favorisant le recrutement d'une sous-population de cellules dendritiques (DC) appelées DC Batf3. Le rôle de ces cellules dans l'activation d'une réponse immunitaire cytotoxique et dans la réponse aux anti-ICP avait été démontré dans plusieurs modèles tumoraux murins, mais ce papier démontrait pour la première fois leur implication dans le recrutement des lymphocytes T CD8 dans les tumeurs et la mise en place d'une réponse immunitaire anti-tumorale efficace.

En parallèle des traitements par anti-ICP, les immunothérapies anti-tumorales ont également progressé dans le développement des CAR T-cells, des lymphocytes T prélevés au patient puis génétiquement modifiés pour reconnaître et détruire les cellules tumorales après leur ré-injection. C'est donc tout naturellement que l'équipe de T. Gajewski a très récemment utilisé les modèles tumoraux murins présentant une activation de la voie WNT/ β -caténine afin d'analyser la réponse à ce type de thérapies. Dans leur publication parue dans *Cancer Cell* en mai 2017, les auteurs apportent cette fois de nouveaux éléments quant au rôle des DC Batf3 dans le recrutement des lymphocytes T CD8 au sein du micro-environnement tumoral, qu'ils soient aussi bien endogènes que modifiés génétiquement puis ré-injectés in vivo [1]. Des expériences de microscopie intra-vitale mettent en évidence l'altération de la mobilité, de la vitesse et des capacités migratoires de lymphocytes T CD8 préalablement activés in vitro puis transférés dans des souris porteuses de mélanome. Ceci aboutit à la réduction drastique des contacts entre cellules tumorales et lymphocytes T effecteurs qui échouent alors à

cancéreuses sur la modulation des réponses immunitaires en faveur du développement tumoral. Bien que la mutation de la voie WNT/ β -caténine ne concerne environ que 50% des patients atteints de mélanomes métastatiques et non-répondeurs aux anti-ICP, il serait intéressant d'évaluer si d'autres altérations oncogéniques influencent ou non l'infiltration des tumeurs par les DC Batf3 et les lymphocytes T CD8 et plus globalement le phénotype inflammatoire des tumeurs. Certaines études in vivo renforcent d'ailleurs le concept d'exclusion des cellules immunitaires par altération de voies oncogéniques. A titre d'exemple, l'activation de la voie STAT3 dans les mélanomes ou les cancers de la prostate, mais également des mutations dans le gène de l'isocitrate déshydrogénase (IDH) dans des gliomes de bas grade ont été associées à une diminution de la production des chimiokines impliquées dans le recrutement de lymphocytes T CD8 et de l'induction de la réponse T cytotoxique [4;5]. Enfin si ces études apportent la première démonstration du rôle des DC Batf3 dans le recrutement intra-tumoral des lymphocytes cyto-toxiques et la mise en place de réponses immunitaires efficaces, elles mettent aussi en lumière leur rôle qui semble crucial dans la réponse aux immunothérapies reposant sur l'injection de CAR T-cells.

Ces travaux ont donc un intérêt tout particulier en clinique puisqu'ils alertent sur la nécessité de prendre en compte la qualité de l'infiltration immunitaire des tumeurs avant la mise en place de tout traitement d'immunothérapies. De nouvelles stratégies thérapeutiques, visant à rétablir la présence de ces DC dans les tumeurs, pourraient ainsi permettre l'infiltration locale par les lymphocytes T et donc la conversion des tumeurs « froides » en tumeurs « chaudes » et in fine augmenter considérablement le nombre de patients répondeurs aux immunothérapies actuellement utilisées.

Référence

1. Spranger S, Dai D, Horton B, Gajewski TF. Tumor-Residing Batf3 Dendritic Cells Are Required for Effector T Cell Trafficking and Adoptive T Cell Therapy. *Cancer Cell*. 2017 May 8;31(5):711-723.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2017.04.003. PMID: 28486109.

de cancers pouvant être traités par anti-ICP. L'un des facteurs clés dans cette réponse semble être le phénotype dit « chaud » ou « froid » des tumeurs, c'est-à-dire la présence ou l'absence d'un infiltrat de lymphocytes T dans le micro-environnement tumoral. En effet, une large majorité des patients répondeurs présentent, avant leur traitement par anti-ICP, une tumeur dite « chaude », infiltrée par des lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8), témoignant d'une activité immunitaire préexistante [3].

Les auteurs de la publication ont cherché à comprendre les mécanismes moléculaires pouvant expliquer la présence ou l'absence de cette réponse lymphocytaire T au sein du micro-environnement tumoral et ainsi permettre le développement de stratégies thérapeutiques pour les patients présentant des tumeurs peu infiltrées (tumeurs « froides »). Leur travail initial publié dans la revue Nature en 2015 [2] avait pour but d'identifier des mutations ou altérations génétiques associées à l'absence d'infiltrat immunitaire. Ils avaient alors démontré, chez la moitié des patients non répondeurs, une corrélation entre l'activation de

contrôler le développement tumoral via leur action cytotoxique. D'un point de vue mécanistique, l'activation de la voie WNT/ β -caténine au sein des cellules tumorales altère la migration des lymphocytes T CD8 en empêchant la production par les DC Batf3 des chimiokines ligands de CXCR3 (CXCR3-L), récepteur présent à la surface des lymphocytes T et permettant leur recrutement. L'injection intratumorale de DC Batf3 productrices de CXCR3-L permet de restaurer l'infiltration des tumeurs par les lymphocytes T CD8, la réponse efficace aux anti-PD1 et anti-CTLA-4 ainsi que l'inhibition complète du développement tumoral via la stratégie de transfert de CAR T-cells. Chez l'Homme, cette étude va encore plus loin en utilisant des données publiques de séquençage de tumeurs (TCGA) pour démontrer la corrélation entre le score d'expression des DC Batf3 dans les mélanomes métastatiques et l'expression des chimiokines CXCR3-L ou l'infiltration de ces tumeurs par les lymphocytes T CD8.

L'ensemble de ces résultats démontre donc tout d'abord l'effet

2. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. Nature. 2015 Jul 9;523(7559):231-5. doi: 10.1038/nature14404. Epub 2015 May 11. PMID: 25970248.
3. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature. 2017 Jan 18;541(7637):321-330. doi: 10.1038/nature21349. Review. PMID: 28102259.
4. Spranger S, Gajewski TF. Tumor-intrinsic oncogene pathways mediating immune avoidance. Oncoimmunology. 2015 Aug 31;5(3):e1086862. eCollection 2016 Mar. Review. PMID: 27141343.
5. Kohanbash G, Carrera DA, Shrivastav S, Ahn BJ, Jahan N, Mazor T, Chheda ZS, Downey KM, Watchmaker PB, Bepler C, Warta R, Amankulor NA, Herold-Mende C, Costello JF, Okada H. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8+ T cell accumulation in gliomas. J Clin Invest. 2017 Apr 3;127(4):1425-1437. doi: 10.1172/JCI90644. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28319047.



Quoi de neuf sur les Cellules souches cancéreuses ?

Dr Christophe Ginestier, Centre de Recherche en cancérologie de Marseille

Dans le but de débattre autour des dernières avancées sur les cellules souches cancéreuses (CSC), le 2eme SUNRiSE meeting a eu lieu à Genopolys (Montpellier, France) au début de l'été dernier (26-27 Juin 2017). Ce congrès a rassemblé 130 participants, incluant 7 interventions d'experts de classe internationale, 18 présentations orales et 27 posters. Ce meeting a été le théâtre de débats passionnés sur l'origine des CSCs et les nouvelles stratégies de ciblage thérapeutique de cette population de cellule responsable de la progression tumorale. Une session sur les

Il a clairement expliqué le lien entre les propriétés intrinsèques des CSC et leur capacité à résister aux thérapies conventionnelles et initier la dissémination métastatique. Il a également rappelé l'importance de la niche tumorale dans la programmation des CSCs. Sa dernière étude souligne notamment le rôle des cellules immunes (MDSC, Myeloid-derived suppressor cells) dans la régulation des CSC du cancer du sein. Le rôle du micro-environnement immun sur les capacités tumorigènes des CSC est une thématique émergente. On retiendra notamment les présentations du Dr Ilaria Malanchi (The Francis Crick Institute, London, UK) sur le rôle des neutrophiles dans l'établissement de la niche pré-métastatique capable de favoriser la nidation des CSC mammaires, et celle du Dr Jonathan Patcher (Verastem Inc, Boston, USA) sur l'importance de FAK dans l'échappement à l'immuno-surveillance des CSCs. J. Patcher a notamment présenté ces derniers résultats sur la combinaison d'un anti-FAK avec un anti-PDL1 pour l'élimination des CSC dans le cancer du pancréas et

Parmi les stratégies innovantes présentées pour le ciblage thérapeutique des CSCs, on peut retenir une approche de thérapie différenciatrice dans le cancer colorectal utilisant des rétinoïdes (Dr Joerg Huelsken, EPFL, Suisse) ou le ciblage du métabolisme du fer dans les CSC mammaires (Dr Raphael Rodriguez, Institut Curie, France). Plusieurs présentations ont également souligné la radio-résistance des CSCs notamment dans le glioblastome. L'inhibition du récepteur MET a notamment été présentée comme une approche intéressante pour la radio-sensibilisation des CSC du glioblastome (Dr Francesca De Bacco, CCI, Candiolo, Italie). La conférence de clôture a été réalisée par le Pr Jeremy Rich (UCSD, San Diego, USA) qui a parfaitement conclu sur les nouvelles perspectives dans le domaine des CSCs. En prenant l'exemple du glioblastome, il a montré comment une meilleure connaissance des voies de régulations intrinsèques des CSCs peut nous mettre sur la piste de nouvelles approches thérapeutiques efficaces. Il a souligné l'importance de valider l'ensemble

concepts émergents a également permis d'aborder les nouvelles pistes de recherche prometteuses sur le décryptage de leurs propriétés intrinsèques. Lors de la conférence d'ouverture, le Pr. Max Wicha (University of Michigan, Ann Arbor, USA) a introduit le concept d'hétérogénéité intra-tumorale et rappelé que la majorité des tumeurs solides étaient organisées de façon hiérarchique avec les CSCs au sommet de cette organisation.

de l'ovaire. L'ensemble des thématiques introduites par le Pr. Max Wicha ont été reprises au cours du congrès avec un accent majeur sur le ciblage thérapeutique des CSCs. Plusieurs stratégies de criblage à haut-débit de banques de composés chimiques avec pour but le ciblage des CSC sont notamment en cours de développement (Stemtek Therapeutics, Prestwick Chemical).

des études sur les CSCs dans des modèles in vivo (PDXs, GEMMs) en rappelant que la définition d'une CSC et une définition fonctionnelle basée sur son activité tumorigène. Il a enfin encouragé la recherche dans le domaine des CSCs qui suscitent des attentes fortes en clinique. De nombreux essais cliniques sont notamment en cours de développement avec des résultats intermédiaires encourageants.

Conseil Scientifique :

Présidente : Emmanuelle Charafe-Jauffret

Membres : Bernard Asselain, Jacques-Olivier Bay, Jean-Marc Classe, Marie-Christine Etienne Grimaldi, Jean-Christophe Faivre, Florence Joly, Patricia Kanouche, Christophe Letourneau, Daniel Olive, Laurent Quero, Jean-Marc Pascussi, Thierry Petit, Philippe Pourquier, Alain Puisieux, Sophia Rivera, Jacques Robert, Benoît Rousseau, Pierre Saintigny, Pierre Soubeyran, Marie Wislez



Société Française du Cancer

Hôpital Saint Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS Cedex 10
Tél. : 33 0 6 17 44 70 76
e-mail : info@sfc.asso.fr
site : <http://sfc.asso.fr>

[Cliquez sur ce lien pour vous désabonner](#)