

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

19^e colloque 2019

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :
comment les intégrer ?**

Les chemins du progrès thérapeutique en oncologie

Jean-Yves Blay

Centre Léon Bérard, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

Abstract

Les progrès thérapeutiques en oncologie clinique résultent de l'identification de nouvelles entités nosologiques caractérisées par des altérations moléculaires spécifiques, aboutissant d'une part à une reclassification nosologique en profondeur des différents cancers, et d'autre part servant de biomarqueurs thérapeutiques prédictifs. Ces avancées permettent de comprendre l'évolution sous-clonale des cancers ainsi que les résistances primaires et secondaires chez les patients. La médecine du futur en oncologie doit intégrer ces informations en routine mais la multiplicité des biomarqueurs les rend difficiles à intégrer dans des algorithmes simples. La bioinformatique et l'intelligence artificielle deviennent nécessaires à la décision clinique. Cette évolution des concepts et des classifications des maladies est indispensable pour un développement efficace des thérapeutiques ciblées. Pour autant, la qualité de la prise en charge en phase initiale de la maladie néoplasique reste l'une des clés de l'amélioration du pronostic vital de ces maladies. Sont présentés ici les récents succès de la médecine moléculaire du cancer et les stratégies envisageables pour les prochains développements.

UNE NOSOLOGIE ÉVOLUTIVE

La classification histologique des cancers, sur laquelle se base l'ensemble de nos recommandations de pratique clinique, est en train de se fragmenter. En effet, la biologie moléculaire, notamment les programmes de séquençage à haut débit du génome de la cellule tumorale, fragmente les entités histologiques réputées relativement homogènes dans leur comportement clinique en une myriade de maladies hétérogènes sur le plan moléculaire. Cette classification moléculaire des cancers s'associe à une caractérisation des sous-groupes immunologiques des cancers fragmentant encore davantage ces nouvelles entités nosologiques. Le cancer est peut être un ensemble de maladies rares,^[1-5] ce qui impacte notablement le développement de la recherche clinique. Celle-ci était essentiellement basée sur des phases III comparant les traitements sur de très grandes séries de patients ; désormais les essais s'adressent à des sous-groupes histologiques et moléculaires de cancers. De plus, la recherche clinique et la recherche de transfert ne progressent pas à la même vitesse. Par exemple, alors que les profils prédictifs du risque de rechute du cancer du sein en phase localisée ont été décrits au début des années 2000,^[6] l'essai Mindact EORTC n'a répondu à la question que 12 ans plus tard.^[7] Ainsi, pendant ces années de recherche clinique, l'évolution incessante des technologies et une abondante production scientifique ont encore cassé les cadres nosologiques. Dans ce contexte, l'enjeu est de faire coïncider de manière plus efficace le temps de la recherche clinique avec le temps de la recherche fondamentale.

RÉSEAUX EXPERTS ET TRAITEMENTS LOCORÉGIONAUX

La première révolution en oncologie est la qualité de la chirurgie. La qualité de la prise en charge en phase initiale de la maladie néoplasique est l'une des clés de l'amélioration du pronostic vital des patients ; les gains en survie par la simple adhésion rigoureuse aux recommandations de pratique clinique pour les traitements locorégionaux dépassent les bénéfices de nombreux nouveaux médicaments. L'Institut National du Cancer a souhaité identifier les cancers rares qui représentent 20 % de tous les cancers et 30 % de la mortalité. Un des objectifs était d'essayer d'améliorer la prise en charge de ces patients au sein de réseaux experts. Un travail a été conduit au cours des dix dernières années avec le Groupe Sarcome Français. Le réseau NetSARC a établi une base de données unique au monde, rassemblant l'ensemble des diagnostics de sarcomes sur le territoire français depuis 2010, avec une relecture anatomo-pathologique. L'analyse de cette base de données de près de 50.000 patients a montré que seulement un tiers des cas étaient présentés à des réunions de concertation disciplinaire. Or, quand les patients sont présentés à ces réunions de concertation pluridisciplinaire, une meilleure compliance aux recommandations de pratique clinique était observée (imagerie de la tumeur avant traitement/chirurgie, biopsie avant la première résection).^[8] Cette organisation de la prise en charge des patients a également eu un impact sur la qualité de la chirurgie, notamment quand ces patients étaient opérés dans les centres de référence.^[9] Ainsi, un gain de 40 % de survie a été observé dans les centres de référence, avec une prise en charge chirurgicale moins coûteuse car on réopérait beaucoup plus en dehors de ces centres. Ces bénéfices ont par exemple été montrés chez les patients porteurs de sarcomes rétropéritonéaux.^[10] De plus, la couverture du territoire national par le réseau expert a un impact favorable sur la réduction des inégalités : tous les patients, quelle que soit leur distance géographique au centre de référence, ont une espérance de vie similaire, sous réserve qu'ils soient pris en charge dans un centre de référence.^[11]

DEEP LEARNING ET MÉGADONNÉES

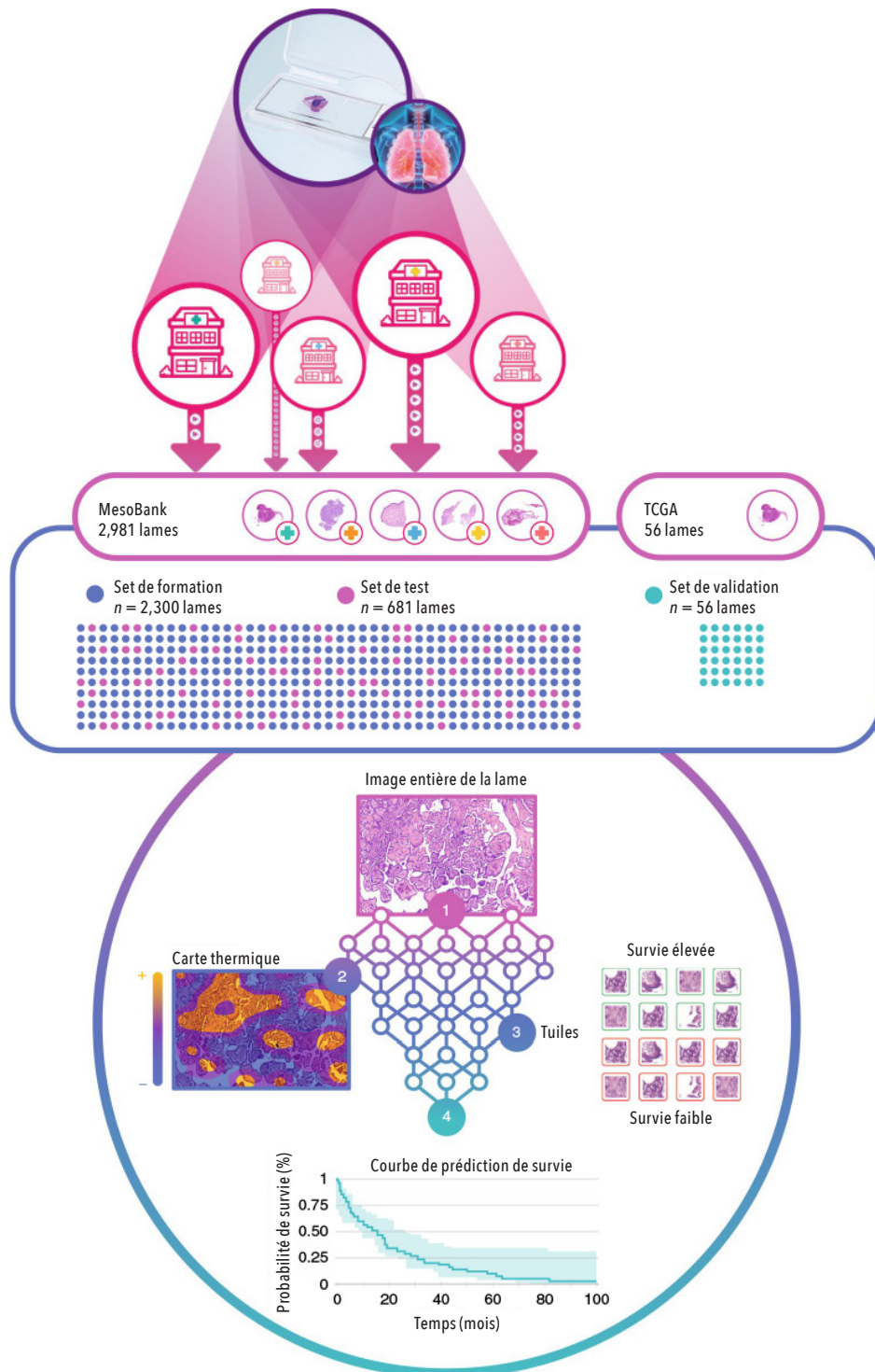
La troisième révolution en oncologie repose sur l'utilisation des mégadonnées générées par la bioinformatique et sur l'intelligence artificielle, qui deviennent des alliés pour aider à la décision clinique. Une des raisons pour laquelle le pronostic était moins bon lors d'une prise en charge en dehors des centres de référence était que le diagnostic était erroné. Peut-on améliorer la qualité du diagnostic avec des outils d'intelligence artificielle? Par exemple, est-ce que la lecture des lames par un ordinateur avec un algorithme de deep learning (**Figure 1**) permet d'améliorer nos performances diagnostiques ? Il semble que oui dans le cas du mésothéliome : les tuiles reconnues par un outil de deep learning ont permis d'affiner le diagnostic et le pronostic de patients porteurs de ce type de cancer.^[12] Ces outils devraient permettre non seulement d'affiner la classification moléculaire,

la classification pronostique, mais aussi d'affiner les groupes de patients qui vont rechuter, de repérer en particulier les sous-groupes moléculaires, et d'associer biologie moléculaire ou sous-groupes immunologiques avec l'analyse d'images.

Figure 1. Les modèles de deep learning permettent d'identifier de nouvelles caractéristiques prédictives de la survie des patients et conduisent à la découverte de nouveaux biomarqueurs. Un modèle d'apprentissage machine a permis de prédire la survie globale de patients porteurs de mésothéliome par l'analyse histologique d'une banque de lames d'histologie (MESOPATH/ MESOBANK).

Le modèle de lecture des lames par un ordinateur avec un algorithme de deep learning a été testé sur 681 lames de MESOBANK et validé d'après 56 diapositives de l'Atlas du génome du cancer. Un score prédictif a été attribué à chaque tuile d'intérêt, associée positivement ou négativement à la survie.

Traduit avec permission de Springer Nature : Référence [12] Nat Med 2019;25:1519-25. Courtiol et al. Deep learning-based classification of mesothelioma improves prediction of patient outcome. © 2019.



Au Centre Léon Bérard, les dossiers des patients sont informatisés depuis environ 25 ans, offrant une base de données de 300.000 patients. Cette importante base de données a permis d'une part de déterminer qu'environ 8 % des patients déclarent un deuxième cancer, et d'autre part d'établir un tableau précis décrivant les cancers associés, parfois très connus, parfois complètement méconnus. Ces mégadonnées ont aussi permis l'analyse des délais d'apparition d'un deuxième cancer, selon le sexe des patients, ou encore en fonction de l'application ou non d'une chimiothérapie (communication personnelle).

Aujourd'hui, la fragmentation des cadres nosologiques et la rareté de l'ensemble des maladies individuelles imposent de nouvelles stratégies statistiques pour démontrer l'efficacité de nouveaux médicaments. Il est probable que ces approches analytiques de *deep learning* et *data mining* vont pénétrer notre système de santé car elles permettent de mieux exploiter nos données.

LA MÉDECINE DE PRÉCISION

La médecine de précision résulte de la compréhension de la biologie de la maladie et des altérations génétiques qui jouent un rôle clé dans la progression de la maladie. On sait décrire ainsi, non seulement les altérations moléculaires partagées par l'ensemble des cellules tumorales mais également celles des sous-clones de cellules tumorales, présentant une réponse différente aux traitements, cytotoxique, radiothérapique ou par thérapie ciblée, et expliquant ainsi l'évolution des résistances primaires et secondaires chez les patients. Des mutations pilotes — ou *drivers* oncogéniques forts — ont été identifiées (par exemple *KIT*, *BRAF*,...) qui ont permis le développement de thérapies ciblées, mais ces dernières peuvent avoir un impact très différent selon les tumeurs.^[13] C'est un phénomène général ; toutes les études de caractérisation moléculaire réalisées, comme ProfILER sur une cohorte de 4000 patients,^[14] ont montré une très large diversité d'anomalies moléculaires et seulement 7 % des patients sont effectivement traités par thérapie ciblée. Des *drivers* oncogéniques forts ont été identifiés, mais ils ne concernent qu'un petit nombre de tumeurs. On ne sait donc pas encore comment définir avec précision, a priori, ce qu'est un *driver* fort permettant de prédire la performance d'une thérapeutique ciblée.^[15] Deux études en cours tentent d'apporter de nouveaux éléments de réponse. Les résultats de l'étude ProfILER 2 (NCT03163732), visant à évaluer la valeur ajoutée d'un grand panel de profilage moléculaire (370 gènes) par rapport à un panel de profilage moléculaire limité (70 gènes) dans les tumeurs solides, nous permettront de déterminer quelle est l'approche la plus performante pour la prise en charge des patients. Les premiers éléments de réponse seront disponibles au moment où le plan France Médecine Génomique 2025 fournira les premières données de séquençage génomique complet. Par ailleurs, l'étude MOST (NCT02029001) évalue l'avantage clinique d'un traitement ciblant les altérations moléculaires tumorales (sorafénib, évérolimus, nilotinib, pazopanib, olaparib, durvalumab+tremelimumab) chez des patients atteints de tumeurs solides évolutives localement avancées ou métastatiques. L'objectif de cette étude est de pouvoir donner un traitement aux patients lorsqu'on a une anomalie moléculaire et d'évaluer la performance du traitement en fonction de la réponse.

LE CONTEXTE À INTÉGRER

Si l'évolution de la médecine moléculaire nous offre une très grande puissance d'analyse, les traitements sont encore insuffisants. L'oncologie du futur doit comprendre une intégration de ces informations en routine mais la multiplicité de ces biomarqueurs (mutations, expression...) les rend difficiles à intégrer dans des algorithmes simples qui étaient la marque des processus de décision des dernières décennies. La recherche de transfert est au cœur du développement des futurs traitements et de l'identification des mécanismes de réponse et de résistance mis en place par les tumeurs. Le progrès ne peut venir que d'une confrontation étroite, voire une association entre les chercheurs fondamentaux et les chercheurs cliniciens. Ce type de collaboration porte parfois ses fruits : un programme de recherche a permis d'identifier une molécule, le NP-137, actuellement testée dans un essai clinique de phase I chez des patients atteints de tumeurs solides évolutives localement avancées ou métastatiques (NCT02977195). Le NP-137 est un anticorps monoclonal qui bloque la nétrine, un facteur de croissance qui interagit avec les récepteurs à dépendance et qui est surexprimé de manière

assez naturelle dans une large fraction des cancers. Les premiers résultats de cet essai sont encourageants et montrent des réponses de patients en monothérapie avec une toxicité limitée.

Aujourd'hui, les chemins du progrès thérapeutique en oncologie passent par de nombreux enjeux et un contexte à intégrer. Il est nécessaire de faire évoluer notre contexte administratif et légal afin de pouvoir progresser tous ensemble dans un monde qui se fragmente de plus en plus sur le plan des cadres nosologiques, mais où les opportunités offertes par la rencontre de la recherche fondamentale et de la recherche clinique n'ont jamais été aussi importantes.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] [Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 2008;455:1061-8.](#)
 - [2] [Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature 2014;513:202-9.](#)
 - [3] [Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature 2013;502:333-9.](#)
 - [4] [Liu Y, Zhang X, Han C, Wan G, Huang X, Ivan C et al. TP53 loss creates therapeutic vulnerability in colorectal cancer. Nature 2015;520:697-701.](#)
 - [5] [Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. Science 2006;314:268-74.](#)
 - [6] [van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002;415:530-6.](#)
 - [7] [Viale G, Slaets L, Bogaerts J, Rutgers E, van't Veer L, Piccart-Gebhart MJ et al. High concordance of protein \(by IHC\), gene \(by FISH; HER2 only\), and microarray readout \(by TargetPrint\) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. Ann Oncol 2014;25:816-23.](#)
 - [8] [Blay JY, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. Ann Oncol 2017;28:2852-9.](#)
 - [9] [Blay JY, Honore C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. Ann Oncol 2019;30:1143-53.](#)
 - [10] [Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. Ann Surg Oncol 2019;26:2286-93.](#)
 - [11] [Fayet Y, Coindre JM, Dalban C, Gouin F, De PG, Farsi F et al. Geographical Accessibility of the Referral Networks in France. Intermediate Results from the IGeAS Research Program. Int J Environ Res Public Health 2018;15.](#)
 - [12] [Courtiol P, Maussion C, Moarii M, Pronier E, Pilcer S, Sefta M et al. Deep learning-based classification of mesothelioma improves prediction of patient outcome. Nat Med 2019;25:1519-25.](#)
 - [13] [Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med 2015;373:726-36.](#)
 - [14] [Tredan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardiere A, Fayette J et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfilER trial. Ann Oncol 2019;30:757-65.](#)
 - [15] [Davoli T, Xu AW, Mengwasser KE, Sack LM, Yoon JC, Park PJ et al. Cumulative haploinsufficiency and triplosensitivity drive aneuploidy patterns and shape the cancer genome. Cell 2013;155:948-62.](#)
-