

Cancérologie. Les faits marquants

Cancerology. Important topics

Olivier Keravel*, Jérôme Benoit**

* Eiffelvet, Paris; ** Service de radio-oncologie, Oncovet, Villeneuve-d'Ascq.

POINTS FORTS

C'est au cours de l'année 2023 que les oncologues vétérinaires ont pu utiliser pour la 1^{re} fois dans leur pratique quotidienne un inhibiteur des points de contrôle, famille médicamenteuse ayant d'ores et déjà révolutionné l'immunothérapie en oncologie humaine.

Après plusieurs années de recherche, un accès en routine à certaines modalités de biopsie liquide a été possible en 2023. Les indications potentielles sont nombreuses et devront être précisées.

Enfin, c'est aussi en 2023 que la radiothérapie stéréotaxique a pris son essor. Reste à clarifier les indications respectives des différentes modalités de radiothérapie pour nos patients, clients et confrères.

HIGHLIGHTS

It was during the year 2023 that veterinary oncologists were able to use for the first time in their daily practice a checkpoint inhibitor (IPCI), a drug family that has already revolutionized immunotherapy in human oncology.

After several years of research, routine access to certain liquid biopsy modalities was possible in 2023. The potential indications are numerous and will need to be clarified.

Finally, it is also in 2023 that stereotactic radiotherapy took off. It remains to clarify the respective indications of the different radiotherapy modalities for our patients, clients and colleagues.

MOTS-CLÉS

Inhibiteur des points de contrôle
Biopsie liquide
Radiothérapie stéréotaxique

Keywords

Checkpoint inhibitor
Liquid biopsy
Stereotactic radiotherapy

Référence de l'article:

Méd Chir Anim – Anim Cie
2024;12-13:27-40.



2023, véritable lancement de l'immunothérapie vétérinaire en oncologie

Gilvetmab, 1^{er} inhibiteur des points de contrôle vétérinaire (IPCI): qu'est-ce qu'un IPCI?

Le principe est assez simple. Le système immunitaire possède tous les outils pour reconnaître, puis, si nécessaire, éliminer les antigènes, mais aussi des cellules devenues anormales, non fonctionnelles, car porteuses d'une mutation (survenue de façon aléatoire ou résultant, par exemple, d'une exposition aux rayons X).

Parfois, malheureusement, une cellule mutée passe à travers les mailles du filet, et le cancer se développe. Cette étape peut être facilitée par une fragilité innée et/ou acquise. On évoquera, par exemple, des mutations somatiques (présentes dans le génome) ou acquises, des gènes contrôlant les mécanismes à l'origine des proliférations cellulaires anarchiques, comme les anti-oncogènes qui deviennent alors inefficients ou déficients.

Lors d'une 1^{re} phase, il existe un équilibre entre le cancer et le système immunitaire permettant le contrôle relatif du cancer par l'organisme (figure 1, p. 28).

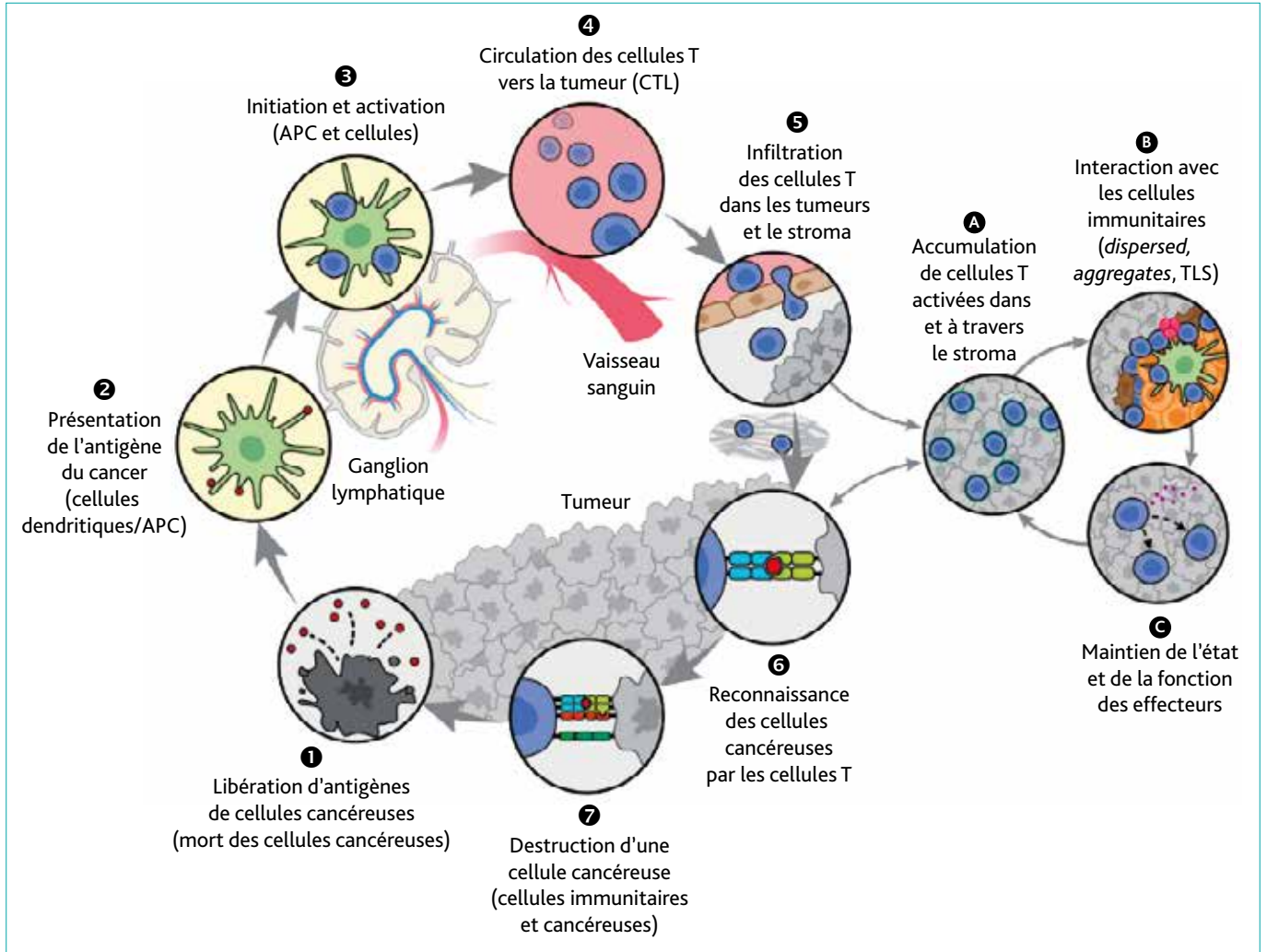


Figure 1. Cycle de l'immunité anticancéreuse, d'après I. Mellman et al., 2023.

Toutefois, avec le temps, les cellules cancéreuses vont s'adapter et apprendre à utiliser les armes naturelles du système immunitaire, et les retourner contre l'organisme à leur seul profit.

En 2018, 2 chercheurs, le Britannique James Allison et le Japonais Tasuko Honjo, obtiennent le prix Nobel de médecine pour la découverte de 2 protéines clés du fonctionnement du système immunitaire : la protéine CTLA-4 (protéine 4 du lymphocyte cytotoxique, ou *cytotoxic T lymphocyte associated protein*) et la protéine PD-1 (protéine 1 de la mort cellulaire programmée, ou *programmed cell death protein 1*), respectivement. Ces protéines jouent un rôle dans la limitation des phénomènes inflammatoires facilitant l'autotolérance à certains antigènes et peuvent être impliquées, par

exemple, dans l'autolimitation des maladies auto-immunes. Les cellules cancéreuses vont cependant détourner ces mécanismes via une surexpression pathologique de ces protéines autorisant ainsi un échappement du cancer au système immunitaire.

La protéine CTLA-4, naturellement présente sur les lymphocytes T dits régulateurs, c'est-à-dire immunosuppresseurs, bloque la connexion entre les lymphocytes au sein du ganglion et les antigènes présents sur la cellule présentatrice de l'antigène, en se substituant à la protéine CD28. Le récepteur ou ligand de cette protéine se trouve à la surface de la cellule présentatrice de l'antigène. Ce mécanisme est induit sur les lymphocytes T en général dans un contexte cancérologique.

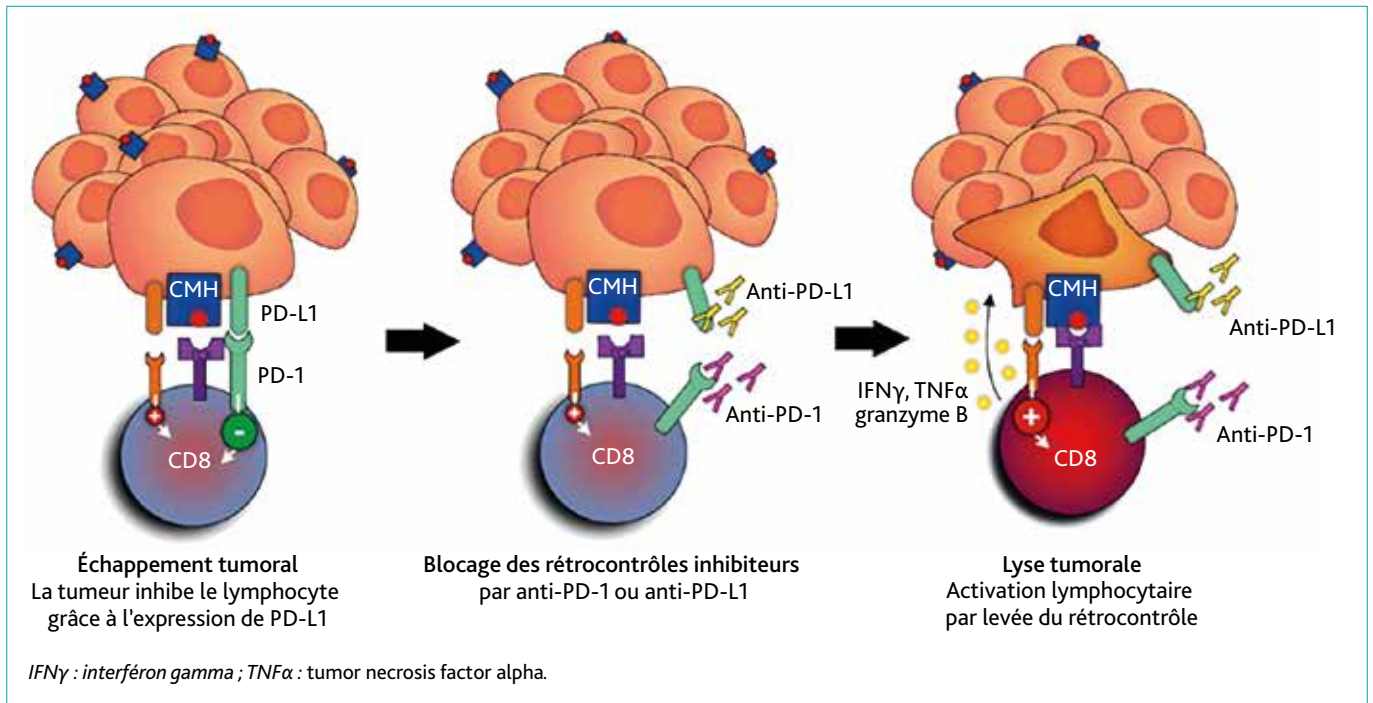


Figure 2. Mécanisme d'action des anticorps anti-PD-1 ou PD-L1.

La protéine PD-1, présente sur les lymphocytes, bloque la connexion entre les lymphocytes cytotoxiques censés détruire le cancer (après avoir été activés à hauteur ganglionnaire) et les cellules cancéreuses. Le récepteur ou ligand de cette protéine se trouve à la surface de la cellule tumorale.

Après avoir compris le rôle clé de ces 2 protéines dans l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale, le développement des anticorps monoclonaux ciblant ces protéines ou leurs ligands est devenu possible. La famille médicamenteuse des IPCI destinée aux patients atteints de cancer était ainsi lancée (figure 2).

Quelles sont les indications en médecine humaine ?

Les 1^{ères} AMM sont récentes (2018). Elles sont d'abord délivrées pour les carcinomes rénaux et les mélanomes métastatiques, puis les cancers pulmonaires. Les résultats sont, au début, enthousiasmants, avec des survies parfois en années chez des patients auparavant condamnés. Les anti-PD-1 se sont révélés plus efficaces en général, mais de nombreux essais cliniques ont permis de tester l'association des anti-PD-1 et des anti-CTLA-4 avec succès, relançant ainsi l'intérêt

des anti-CTLA-4. Des indications en adjuvant postopératoire apparaissent, mais aussi en néoadjuvant (cancer du poumon, mélanome, certains cancers colorectaux, etc.) avec de tels résultats que la question se pose, actuellement, notamment pour certains mélanomes, d'abandonner la recherche du ganglion sentinelle, voire la chirurgie pour des sous-groupes de patients. Ces médicaments font dorénavant partie de la prise en charge quotidienne des cancers pulmonaires, rénaux, des mélanomes, des tumeurs digestives ; ils sont testés dans la plupart des tumeurs solides, mais aussi hémato-lymphopoiétiques dans une moindre mesure.

De nouvelles indications émergent régulièrement associant cette classe médicamenteuse avec les thérapies ciblées, les chimiothérapies, voire avec les vaccins anticancer, et ce de plus en plus précocement, y compris pour les tumeurs dites "froides" (c'est-à-dire sans relais cellulaire à l'immunothérapie, mais pour lesquelles l'association vaccin-inhibiteur des points de contrôle semble prometteuse). Malheureusement, ces bons résultats ne concernent pas toutes les tumeurs, des effets très décevants ayant été constatés pour les cancers du pancréas, de la prostate ou le glioblastome, par exemple.

Par ailleurs, les effets indésirables, imprévisibles en termes de gravité, ne sont pas rares. Ils sont essentiellement dus à l'apparition de phénomènes inflammatoires auto-immuns comme on pouvait le craindre, par exemple, des lésions dermatologiques, des diarrhées (colite), des troubles articulaires, voire des encéphalites... Les patients souffrant de maladies auto-immunes, ou présentant des marqueurs de ces maladies sans symptôme, ont un risque accru d'effets indésirables, mais raisonnable. L'utilisation des IPCI chez des patients porteurs du VIH est validée apparemment sans majoration des effets indésirables par rapport à la population générale. Les corticoïdes ont une place importante dans la prise en charge de ces effets indésirables.

Enfin, un important travail a été réalisé pour tenter d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité, puisque seuls 30 % des patients semblaient répondre à cette nouvelle classe médicamenteuse. Il est ainsi possible de quantifier préalablement la richesse de l'expression au sein des tumeurs des protéines PD-L1, mais aussi au sein du microenvironnement tumoral, justifiant l'utilisation de leurs inhibiteurs. Dans certaines tumeurs, colorectales en particulier, l'identification de l'instabilité microsatellitaire (MSI versus MSS pour les patients sans instabilité), conséquence d'une mutation à l'origine d'un dysfonctionnement de certains mécanismes de réparation de l'ADN (MMR ou *mismatch repair*), est un facteur prédictif majeur d'efficacité (avec des indications néoadjuvantes posant parfois la question de la chirurgie dans les tumeurs colorectales MSI+, qui ne représentent malheureusement que 5 % des cas).

Quelles sont les données disponibles en médecine vétérinaire ?

Bien avant la mise sur le marché temporaire pour 5 ans en 2023 d'un anticorps monoclonal caninisé ciblant la protéine PD-1 (uniquement aux États-Unis), de nombreuses publications ont testé la présence ou non des protéines PD-1 et PD-L1 dans plusieurs tumeurs canines afin de valider au préalable l'intérêt de cette nouvelle classe médicamenteuse en oncologie vétérinaire. Une surexpression a pu ainsi être identifiée dans les mélanomes, les mastocytomes, les sarcomes, les carcinomes urothéliaux, les lymphomes, etc.

Les 1^{ers} résultats ont été présentés en 2023 lors du congrès de la Veterinary Cancer Society à Cancún (Mexique). Le gilvetmab est administré par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La tolérance semble bonne, avec des effets indésirables essentiellement digestifs ainsi que de la fatigabilité et une réponse clinique objective ou une stabilisation tumorale fréquente.

Les essais cliniques actuellement en cours aux États-Unis tentent d'appréhender l'association possible du gilvetmab avec d'autres solutions thérapeutiques comme la radiothérapie.

Que peut-on espérer en médecine vétérinaire ?

Les indications de l'AMM du gilvetmab sont le mélanome de la cavité buccale et le mastocytome. Il semble évident que nous allons devoir apprendre à utiliser cette molécule, à valider son efficacité, au-delà certainement des seules indications de l'AMM. Sur quelle tumeur ? À quel stade clinique ? Seule ou associée à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie ?

Il s'agit d'une immunothérapie dont l'efficacité restera aléatoire car dépendante du système immunitaire et du microenvironnement tumoral du patient. Nous devons tenter d'identifier, comme en médecine humaine, des marqueurs prélabiles renforçant la probabilité d'efficacité. Il nous faudra nous habituer à des réponses cliniques différentes : une aggravation paradoxale lésionnelle initiale liée à la réaction immunitaire intratumorale, une réponse clinique tardive mais durable bien que partielle. Nos critères d'efficacité thérapeutique seront ainsi remis en cause, avec une prise en compte accrue de la qualité de vie et de la survie globale par rapport à la notion de survie sans récurrence, de réponse partielle ou complète.

Le rapport bénéfice/risque restera à évaluer, car on ne connaît pas actuellement le prix de ce traitement (seuls certains centres sont autorisés à le proposer, et dans certaines indications prédéterminées uniquement).

Il faut noter que le coût, le rapport bénéfice/risque, l'association avec d'autres familles médicamenteuses, le positionnement adjuvant postopératoire, néoadjuvant ou périopératoire,

la durée de traitement sont des questions non encore tranchées en médecine humaine, malgré les très nombreux essais cliniques réalisés en phase III.

Une piste intéressante en médecine vétérinaire pourrait être d'utiliser le gilvetmab au tout début de la maladie ou de l'associer à la radiothérapie palliative, souvent utilisée en médecine vétérinaire pour des raisons financières ou de limite à l'anesthésie. De nombreuses données existent chez la souris et chez l'Homme en faveur de ces modalités, et la profession vétérinaire pourra peut-être contribuer à préciser les indications en ce sens.

Nous devons également apprendre à gérer les éventuels effets indésirables qui seront probablement plus difficiles à identifier chez nos patients, en particulier les atteintes auto-immunes (neuro-musculaires ou cérébrales, par exemple).

Certaines tumeurs canines répondront sûrement et nous devrions donc voir changer le paradigme thérapeutique ainsi que le pronostic, en particulier pour le mélanome de la cavité buccale. Il faut toutefois rester prudent puisque des anticorps monoclonaux caninisés avaient été mis sur le marché il y a quelques années contre les lymphomes B et T, avec des résultats initiaux très intéressants, mais qui avaient été abandonnés en raison d'une efficacité finalement très faible liée au manque de spécificité des anticorps.

2023, l'année du véritable lancement des biopsies liquides en oncologie vétérinaire

Qu'est-ce qu'une biopsie liquide ?

Le principe est de savoir identifier, voire quantifier les composants du catabolisme cellulaire dans un liquide, en particulier le sang circulant, mais aussi des urines, un liquide d'épanchement, le liquide cérébrospinal.

On retrouve en effet, éliminés dans le sang circulant, des fragments d'ADN, d'ARN, des morceaux de différents composants cellulaires, en particulier les exosomes (protéines histones sur

lesquelles s'enroule une portion d'ADN), des cellules tumorales circulantes, etc.

Ce phénomène existe physiologiquement pour tous nos tissus, y compris le tissu tumoral. S'il est connu depuis longtemps, seul l'avènement récent des techniques de séquençage optimisées par l'intelligence artificielle a permis un véritable bond en avant, notamment en cancérologie. La majorité des études cliniques en médecine humaine concernent la recherche de l'ADN tumoral circulant. L'utilisation de cette technique reste toutefois extrêmement difficile à valider en clinique. Il faut en effet prouver la significativité des prélèvements, les quantifier, pour différents cancers, aux différents stades cliniques, à différentes étapes du diagnostic ou du traitement, tout en les comparant aux techniques déjà validées en routine.

Quelles sont les indications en médecine humaine ?

1. Dans un contexte diagnostique, lors d'un bilan d'extension, la biopsie liquide peut permettre de préciser l'histologie tumorale en limitant l'acte biopsique, tout en tentant, via une quantification, de l'utiliser comme un marqueur d'agressivité, donc comme un facteur pronostique. Une utilisation plus en amont, au moment du dépistage du cancer du sein par exemple, reste théorique en pratique.

2. Une fois le diagnostic établi, cette biopsie liquide peut permettre de valider ou non l'efficacité thérapeutique : le patient est-il réellement en rémission complète ? Faut-il consolider le traitement ou le modifier si tel n'est pas le cas ? On peut donc espérer une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier ou non d'une intensification thérapeutique. Cette utilisation semble très prometteuse dans de nombreux essais cliniques sur les tumeurs solides, y compris les sarcomes.

3. Une fois la thérapeutique achevée, la biopsie liquide, après avoir confirmé la réponse thérapeutique d'un point de vue microscopique (*cf. supra*), peut faciliter le suivi des patients en anticipant la récurrence clinique. Les seuils de détection sont alors essentiels. Dans cette situation, la biopsie liquide peut limiter à terme l'occurrence, et par conséquent le coût des examens complémentaires d'imagerie de suivi.

4. Des indications annexes émergent, comme la capacité, à travers le séquençage de l'ADN tumoral circulant, de mieux appréhender l'hétérogénéité tumorale en autorisant l'identification des différents clones tumoraux. En outre, de même qu'il existe des tests de chimiosensibilité ex vivo à partir de tissu frais, y compris chez le chien aux États-Unis pour le lymphome, la biopsie liquide peut aider à mieux sélectionner les médicaments potentiellement efficaces chez un patient. Ces solutions pourraient permettre à terme d'optimiser la prise en charge individualisée des cancers. Toutefois, l'utilisation actuelle s'oriente vers des solutions moins individuelles (ces dernières étant trop coûteuses, donc en grande partie irréalistes au quotidien).

L'utilisation de la biopsie liquide en oncologie humaine n'est donc pas encore systématique, loin s'en faut, et reste du domaine de la recherche clinique. La biopsie liquide sur prise de sang est par ailleurs la plus testée. Dans le cancer du sein, par exemple, son utilisation en routine est probablement très proche.

Quelles sont les données disponibles en médecine vétérinaire ?

Il faut préciser d'emblée que seuls les chiens en bénéficient, les chats devant encore attendre. Un grand nombre de vétérinaires ont probablement déjà réalisé une biopsie liquide sans le savoir ! En effet, identifier ou non la mutation BRAF, dans un contexte de suspicion de carcinome prostatique ou vésical, via un simple prélèvement urinaire, est un test disponible en routine, y compris en France. Ce test est une biopsie liquide, bien que limitée à la recherche d'une seule mutation pour un type tumoral, sous réserve de la présence effective de cellules tumorales dans l'urine. Des faux négatifs existent, en particulier en cas de bactériurie concomitante. En revanche, un test positif permet, grâce à une spécificité et une sensibilité excellentes, d'éviter une biopsie classique.

Depuis quelques années, 2 sociétés vétérinaires ont par ailleurs réalisé des essais cliniques afin de valider l'utilisation potentielle de la biopsie liquide sur sang circulant en oncologie vétérinaire.

PetDx recherche l'ADN tumoral circulant pour le séquencer. Une étude a validé l'intérêt de cette technique en évaluant la corrélation de la

biopsie liquide avec un diagnostic histologique établi. Une bonne corrélation a été mise en évidence pour les ostéosarcomes, les hémangiosarcomes et les lymphomes. PetDx a récemment présenté une étude en faveur de l'intérêt pronostique de sa solution après chirurgie d'un sarcome des tissus mous, et ce, quel que soit le grade histologique. Par exemple, une récurrence clinique s'avère plus probable en cas de biopsie liquide positive, y compris sur un grade 1 de Trojani théoriquement de très bon pronostic.

Volition Vet utilise une autre stratégie consistant à doser dans le sang circulant les nucléosomes, c'est-à-dire des portions d'ADN enroulées sur des protéines appelées histones. Ces nucléosomes sont connus pour être éliminés en quantité importante en cas de cancer. Un article portant sur 528 patients a validé l'intérêt de cette solution en la corrélant aux histologies préétablies, comme pour PetDx, en particulier sur les lymphomes, hémangiosarcomes et, dans une moindre mesure, les mastocytomes, mélanomes et sarcomes histiocytaires (mais pas sur les ostéosarcomes, au contraire de PetDx).

Ce test, moins spécifique que la solution de PetDx, n'autorise pas le séquençage. Un contexte inflammatoire contre-indique sa réalisation. Il s'agit d'un test quantitatif qui évalue la probabilité de présence d'un cancer (faible, douteuse ou forte).

Ce test, appelé Nu.Q[®], est dorénavant disponible en routine en Angleterre depuis le London Vet Show de décembre 2023, pour un prix d'environ 100 euros dans 2 laboratoires (Nationwide Laboratories et Veterinary Pathology Group). Il suffit de prélever 2,5 mL de sang total, de récupérer le plasma et de le conserver au réfrigérateur en attendant le coursier. Une mise à jeun 4 heures avant le prélèvement sanguin est nécessaire. Ce test devrait pouvoir être réalisé en France au sein des cliniques vétérinaires cette année sur des automates distribués par la société SCIL, pour un prix inférieur à 100 euros.

Que peut-on espérer en médecine vétérinaire ?

L'utilisation en routine à terme de la solution de PetDx paraît encore aujourd'hui aléatoire pour des raisons de coût, de délai d'obtention des résultats, mais aussi de la quantité de sang

trop importante à prélever, notamment sur nos patients de petite taille.

En revanche, la solution de Volition Vet semble très intéressante, bien que moins spécifique, car beaucoup plus adaptée au marché vétérinaire en termes de coût et de praticité.

Les indications formelles ne sont pas encore validées. Son utilisation en pratique nécessitera probablement de valider au diagnostic une élévation significative afin d'évaluer une maladie résiduelle après chirurgie, de suivre une réponse clinique sous chimiothérapie, voire d'assurer le suivi en rémission. Certains cancers seront concernés, d'autres non. Certains patients en bénéficieront, d'autres non, et ce pour un même type de cancer.

Volition Vet propose par ailleurs la réalisation annuelle, à partir de 1 an, de ce test, pour évaluer le risque de cancer. En cas de résultat douteux, il faudra le renouveler quelques mois plus tard. En cas de résultat avec forte probabilité, des examens complémentaires pourront être proposés afin d'identifier le cancer, a priori asymptomatique. En cas de risque faible, le test sera renouvelé 1 an après. Cette utilisation sera, sans nul doute, très controversée au sein de la communauté scientifique, mais certainement plébiscitée par les propriétaires, notamment pour certaines races connues pour payer un lourd tribut au cancer comme les Bouviers bernois ou les Boxers.

Notre rôle d'oncologues sera alors de préciser le champ d'utilisation de ce test. La réalisation d'un test de type PetDx, plus spécifique, en cas de test Nu.Q® indiquant une forte probabilité de cancer, semble une piste intéressante. L'utilisation de ce test en cas de doute sur la nature tumorale ou non d'une lésion identifiée en imagerie est une autre indication potentielle (lésion pulmonaire difficilement accessible à la biopsie par exemple, lésion splénique ou hépatique non spécifique, etc.).

2023, l'année de la radio-oncologie vétérinaire en Europe et de la radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie est une discipline dont les évolutions sont essentiellement techniques, et chaque

nouvelle génération d'équipements contribue à des avancées majeures en termes de capacité et de précision de traitement. Depuis janvier 2023, cette discipline est reconnue en Europe par l'EBVS (European Board of Veterinary Specialisation) comme spécialité à part entière, ce qui va permettre la formation de spécialistes sur notre continent, alors que la spécialité existe aux États-Unis depuis 1992.

En radio-oncologie, comme en oncologie médicale d'ailleurs, il est indispensable d'avoir des connaissances actualisées, car les évolutions sont rapides et devancent souvent les publications spécialisées et encore plus les publications de vulgarisation (*reviews*) (expérience des radio-oncologues spécialistes, communications lors des congrès internationaux, résultats préliminaires de recherche, consensus des leaders d'opinion). De (trop) nombreuses indications de radiothérapie restent mal connues des vétérinaires, y compris des oncologues médicaux parfois peu exposés à cette modalité dans leur formation ou leur exercice. Paradoxalement, les propriétaires d'animaux de compagnie, qui montrent une motivation forte et une volonté proactive de prendre en main leur "patient unique", sont souvent bien informés des options thérapeutiques pour leur animal. Il est courant de voir en consultation spécialisée des clients autoréférés et/ou qui consultent pour un 2^e (ou 3^e...) avis.

La radiothérapie, modalité de traitement absolument essentielle en oncologie humaine, devient progressivement plus accessible en médecine vétérinaire. Là où la chirurgie était, il y a encore quelques années, le 1^{er} traitement anticancéreux "curatif" chez l'Homme, la radiothérapie est aujourd'hui en 1^{re} ligne grâce aux nouvelles technologies associées à l'administration d'une dose optimale, qui permettent de traiter efficacement (intention curative) des pathologies considérées encore difficilement soignables il y a quelques années (tumeurs non opérables, localisations compliquées). La situation est identique en médecine vétérinaire, qui bénéficie des mêmes avancées technologiques (équipement humain) et d'experts dédiés à cette discipline.

D'un point de vue technique, les évolutions historiques de la radiothérapie ont été :

- l'irradiation orthovoltage ou irradiation de basse énergie (75 kV-300 kV) pour des indications

- superficielles (cutanées, orales, nasales dans certains cas);
- l'irradiation mégavoltage ou irradiation de haute énergie (6 MV-10 MV) pour des indications superficielles et profondes, de stade précoce ou avancé;
- les collimateurs multilames (MLC) et la conformation des faisceaux, essentielle à la radiothérapie 3D conformationnelle;
- les techniques d'irradiation d'intensité modulée (IMRT, VMAT et SRT) pour une optimisation de la dosimétrie voxel par voxel permettant les traitements à haute conformation de dose (éviter optimisé des organes à risque, *boost* intratumoral de dose);
- l'amélioration de l'imagerie embarquée avec des techniques d'imagerie portale (MV), imagerie de qualité diagnostique (kV) et scanner cone beam (imagerie 3D) permettant un positionnement de plus en plus précis des patients par rapport aux cibles et aux organes à risque;
- le développement progressif de procédures de contrôle qualité rigoureuses et essentielles à ces évolutions.

Au-delà de l'aspect très technique, la bonne connaissance des indications de la radiothérapie est essentielle, mais reste assez complexe au cas par cas. Si certaines indications historiques sont aujourd'hui assimilées (par exemple, le traitement adjuvant de tumeurs cutanées et de sarcomes des tissus mous, de tumeurs nasales, cérébrales ou buccales), il existe de très nombreux cas pour lesquels la littérature est moins riche et où une évaluation par un spécialiste expérimenté est nécessaire (tumeurs intrathoraciques ou intra-abdominales telles que celles de la base du cœur, tumeurs surrenaliennes, de la vessie, de la prostate ou de l'urètre, adénocarcinomes des sacs anaux, lymphomes localisés ou multicentriques, certaines pathologies non tumorales comme les méningites d'origine inconnue).

Les indications générales de la radiothérapie sont :

- traitement définitif adjuvant (après chirurgie) de tumeurs excisées en marges infiltrées;
- traitement définitif de pathologies radiosensibles, malignes mais aussi bénignes et dans certains cas non tumorales;
- traitement palliatif de tumeurs à des stades avancés ou dans le contexte de patients atteints d'une maladie concomitante limitant le pronostic global ou les capacités de traitement (anesthésie).

Alors que la radiothérapie comme traitement adjuvant reste une indication historique fréquente pour la prise en charge complémentaire de mastocytomes, sarcomes des tissus mous, carcinomes variés, etc., la majorité de nos patients vétérinaires sont aujourd'hui présentés avec des tumeurs non opérées (par choix des propriétaires), ou non opérables, ou encore pour lesquelles une exérèse chirurgicale n'est pas recommandée (tumeurs nasales) en 1^{re} intention.

Certaines pathologies qui étaient traitées dans un cadre uniquement palliatif par radiothérapie conventionnelle le sont aujourd'hui avec une intention curative ou de contrôle durable grâce aux dernières évolutions technologiques qui permettent une optimisation de dose à la lésion cible



Figure 3. Images du rendu 3D et de la dosimétrie SRT (coupe longitudinale) d'un patient canin atteint d'un ostéosarcome du radius distal. L'isodose 100 % (rouge épais) couvre la lésion. L'isodose 50 % (bleu épais) respecte les contraintes de doses à la peau à seulement quelques millimètres de la lésion.

et une réduction des doses et des risques toxiques aux tissus sains environnants.

Le gain en précision est également lié à une tendance à l'hypofractionnement et à un changement de paradigme majeur en radiobiologie: la possibilité de délivrer par stéréotaxie de très fortes doses par fraction, dites "ablatives", avec un nombre très limité de séances (1 à 5), sur un temps court (1 semaine) est révolutionnaire!

Cette approche est différente de celle de la radiothérapie conventionnelle car ce type de traitement a vocation à remplacer l'exérèse chirurgicale (par exemple, ostéosarcomes appendiculaires traités par une dose ablative de radiothérapie stéréotaxique (*stereotactic radiotherapy*, SRT) comme alternative "définitive" à l'amputation ou des protocoles de radiothérapie définitive fractionnée plus longs (3 à 5 semaines) (figure 3).

Qu'est-ce que la SRT ?

La SRT est une technique d'irradiation développée depuis une trentaine d'années. Certains articles de la fin des années 1990 la décrivent comme l'avenir de la radio-oncologie vétérinaire". On y est!

La SRT est une technique d'irradiation à très haute conformation de dose aux volumes cibles, associée à de très fortes doses (ablatives) par fraction (séances) et à un nombre très limité de fractions (1 à 5) délivrées quotidiennement sur 1 semaine.

Principes dosimétriques

Alors que la radiothérapie conventionnelle 3D tend à obtenir une distribution de la dose assez homogène au sein des volumes exposés et compatible avec l'exposition à moindre risque des tissus sains irradiés aux marges du volume cible, les nouvelles techniques, dites modulées (modulation de la distribution de la dose), permettent une couverture plus optimale des volumes cibles tout en préservant (par évitement) au mieux les tissus sains. Cette avancée majeure est la condition même d'un hypofractionnement acceptable. En effet, les techniques dites IMRT et VMAT permettent cette conformation volumétrique optimisée de la répartition de dose entre les volumes cibles (dose optimale) et les organes à risque (dose réduite).

Sous réserve d'un équipement et de procédures d'assurance qualité compatibles, la technique SRT pousse ce concept au maximum et permet une plus forte hétérogénéité de dose au sein du

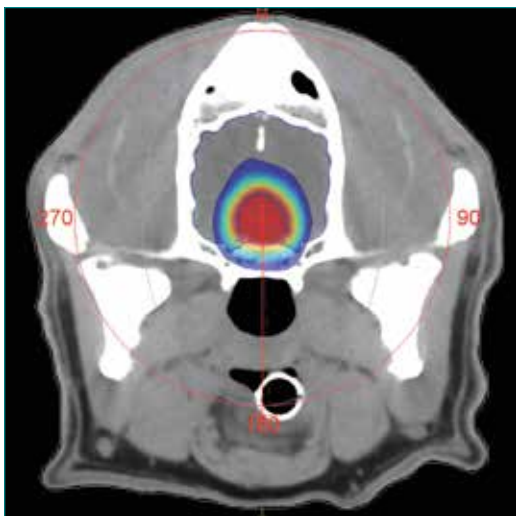


Figure 4. Image tomographique transverse du même patient canin et distribution de la dose pour un plan SRT. Les plages colorées correspondent aux niveaux de doses avec un gradient 110 %-30 % sur cette image. Notez le fort gradient avec une réduction de la dose de 100 % aux marges de la lésion (ligne bleue fine) et seulement 50 % de la dose (ligne verte fine) à 3 mm de la lésion.

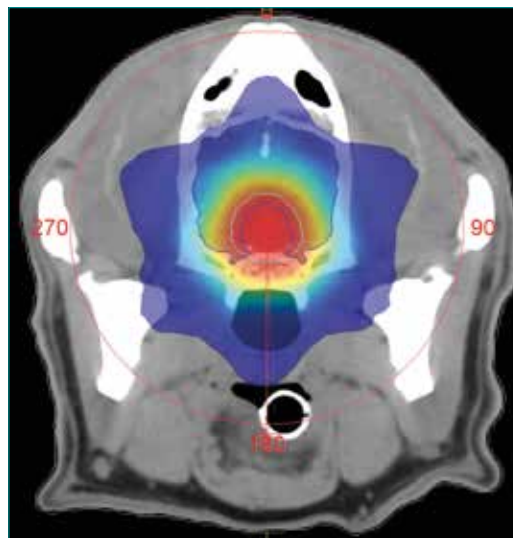


Figure 5. Pour comparaison, image tomographique transverse du même patient canin et distribution de la dose pour un plan VMAT conventionnel. Les plages colorées correspondent aux mêmes niveaux de doses avec un gradient 110 %-30 % sur cette image. Notez le plus faible gradient de dose au-delà de la lésion.

volume cible et un fort gradient de dose au-delà de celui-ci (décroissance rapide). Dans ce cas, la prescription de dose ne se fait plus au sein du volume cible (prescription homogène dans le volume) comme en RT conventionnelle, mais à ses marges : la prescription SRT est la dose minimale délivrée aux marges de la lésion, associée à des doses intralésionnelles fortes jusqu'à 150 % de la dose prescrite mais inférieures à 50 % de la dose à 3 à 5 mm de la lésion traitée (figures 4 et 5, p. 35).

Les doses totales prescrites sont de l'ordre de 20 à 40 Gy pour des doses par fraction généralement supérieures à 8 Gy (8 à 20 Gy) en seulement 1 à 5 fractions quotidiennes. Pour rappel, la RT conventionnelle définitive consiste en 10 à 20 séances avec des doses par fraction de 2,5 à 4,0 Gy pour des doses totales de 40 à 57 Gy réparties sur 3 à 5 semaines.

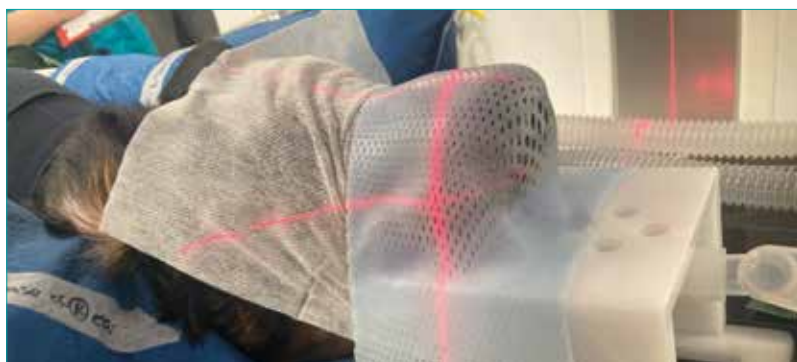


Figure 6. Patient canin positionné pour une SRT sur un support de tête avec moulage dentaire maxillaire (inséré sur le support blanc, non visible sur la photo), masque thermoplastique, et coussin à mémoire de forme.

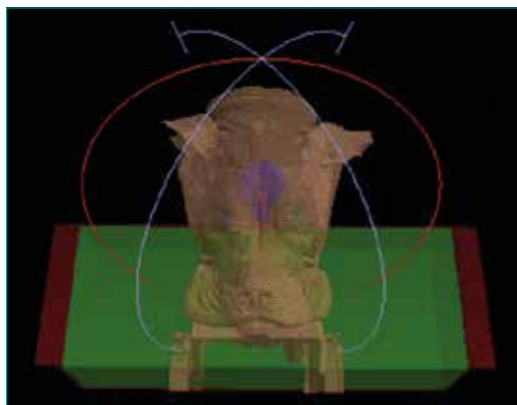


Figure 7. Rendu 3D d'un patient canin positionné pour une SRT sur un macroadénome hypophysaire (rouge). Les arcs bleu et rouge représentent les arcs VMAT des faisceaux non coplanaires (3 orientations de la table de traitement).

Applications générales

En SRT, les lésions cibles doivent être relativement petites, macroscopiques et bien délimitées. Contrairement à la radiothérapie fractionnée conventionnelle (y compris IMRT et VMAT), la SRT n'expose pas les marges au-delà du volume tumoral, ainsi, les tissus sains environnants sont globalement épargnés. Même si des études sont en cours, cette technique ne peut être considérée aujourd'hui comme une option de traitement des marges microscopiques dans une approche adjuvante à la chirurgie.

Radiobiologie

L'effet radiobiologique de la radiothérapie fractionnée génère des dommages irréversibles à l'ADN tumoral entraînant la mort cellulaire à court ou à moyen terme. Avec les doses par fraction supérieures utilisées en SRT, d'autres effets biologiques uniques sont constatés, comme des effets vasculaires aigus et le développement d'une immunogénicité (effets à proximité et à distance de la lésion primaire exposée). Le temps d'irradiation court et ce type d'hypofractionnement à dose par fraction forte sont associés à des contrôles tumoraux souvent équivalents à ceux des protocoles conventionnels. De façon théorique, l'effet biologique d'une fraction unique de 20 Gy est ainsi comparable à celui d'une dose cumulée de 50 Gy répartie sur 20 séances en 4 semaines, à condition de ne pas exposer les tissus sains à ce niveau de dose !

Technique et équipements

D'un point de vue technique, cette approche repose sur des équipements complexes (accélérateurs linéaires) permettant la délivrance de doses avec une extrême précision. Il convient de minimiser le risque d'erreur ou d'exposition de tissus sains qui ne supporteraient pas la dose de prescription (dose ablative). De ce fait et selon les indications, les taux rapportés de complications à long terme sont parfois plus importants que ceux des protocoles conventionnels.

Ces accélérateurs linéaires doivent posséder un colimateur multilames à haute définition, un système d'imagerie embarquée (scanner cone beam), une table de traitement permettant les corrections automatiques et précises de positionnement des patients. Les plans de traitement sont optimisés grâce à des logiciels de calcul très puissants. Des procédures de contrôle qualité (CQ) doivent

être strictement implantées et respectées pour garantir le fonctionnement parfait de l'accélérateur (CQ machine), la capacité de l'accélérateur à délivrer les traitements planifiés (CQ prétraitement) et la capacité des manipulateurs à reproduire la position du patient (CQ patient) (figures 6 et 7). La préparation, la mise en place et la supervision de ces traitements par une équipe formée et spécialisée sont essentielles (vétérinaire radiothérapeute, manipulateur radio, physicien médical) pour assurer la qualité des traitements et la sécurité des patients.

Quelles sont les indications en médecine humaine ?

La SRT s'est développée progressivement depuis 3 décennies en médecine humaine, avec des équipements qui ont énormément évolué au cours des années. La SRT était initialement limitée à des irradiations de lésions cérébrales (primaires ou oligométastatiques) par Gamma Knife. La précision d'administration était alors assurée en fixant le crâne des patients de manière solide à l'équipement (multiples sources de cobalt 60 réparties dans une demi-sphère, cadre de stéréotaxie vissé au patient).

Depuis, le développement d'équipements dédiés (CyberKnife®) ou de nouveaux accélérateurs linéaires (avec modulation de dose précise et imagerie embarquée) a permis de considérer de nouvelles indications dans des localisations plus variées, telles que des lésions cérébrales et spinales, pulmonaires et hépatiques et certaines tumeurs de la tête et du cou. Cette approche est particulièrement sollicitée dans le traitement de lésions oligométastatiques et/ou de réirradiation (après échappement à un traitement de radiothérapie conventionnelle).

À la différence de la médecine vétérinaire, les décisions de traitement en médecine humaine ne sont guidées que par des standards médicaux validés et répondant à des critères qualité/efficacité/sécurité/budgets strictement définis par pays ou par institution.

Quelles sont les données disponibles en médecine vétérinaire ?

Certains centres ont commencé à proposer la SRT aux patients des vétérinaires (chiens, chats, NAC)

il y a une dizaine d'années aux États-Unis et depuis 2023, en Europe. Le développement de cette approche repose ici sur 2 facteurs :

- la reconnaissance d'indications adaptées à ce type de traitement ;
- une simplification logistique majeure, reconnue et souvent sollicitée par les propriétaires d'animaux de compagnie.

Les indications principales qui répondent aux caractéristiques nécessaires pour une SRT sont :

- les ostéosarcomes appendiculaires (ou axiaux) avec conservation du membre et des taux de survie des chiens comparables à ceux des chiens amputés ;
- les tumeurs cérébrales, hypophysaires et spinales ;
- les tumeurs des gaines nerveuses ;
- les tumeurs nasales ;
- les tumeurs surrenaliennes ;
- les tumeurs de la base du cœur ;
- les tumeurs thyroïdiennes ;
- les tumeurs des glandes salivaires ;
- les sarcomes des tissus mous ;
- les carcinomes pulmonaires ;
- les tumeurs des sacs anaux (à l'étude).

Pour les indications les plus fréquentes (SNC, tumeurs des gaines nerveuses, de l'hypophyse, nasales), la SRT apparaît dans la littérature comme relativement équivalente en termes de résultats aux protocoles d'irradiation fractionnés conventionnels. L'intention de traitement est définitive ou curative en seulement 1 à 5 séances pour la SRT, au lieu de 12 à 20 en radiothérapie conventionnelle. Dans certains cas, l'effet biologique de la SRT est supérieur à celui de la radiothérapie conventionnelle (par exemple, les ostéosarcomes appendiculaires sont "stérilisés" après SRT, alors qu'une radiothérapie conventionnelle à haute dose ne permet pas le contrôle durable de ces sarcomes résistants).

Si l'on prend l'exemple des indications les plus fréquentes en radiothérapie, il convient de reconnaître les candidats à une SRT et ceux qui ne le sont pas (tableau, p. 38).

SRT versus IMRT-VMAT hypofractionnés

Certains abus de langage ou raccourcis circulent en radiothérapie humaine et vétérinaire, y compris dans la littérature médicale spécialisée, et il y a parfois confusion entre la SRT

Tableau. Bons et mauvais candidats à une SRT.

Types tumoraux	Bons candidats à une SRT	Alternatives possibles	Mauvais candidats à une SRT	Alternatives possibles
Tumeurs nasales	Stade précoce, lyse osseuse nulle ou limitée, y compris de la lame criblée	Radiothérapie externe conventionnelle fractionnée à but définitif en 12 à 18 séances	Stade avancé, lyse osseuse marquée avec envahissement marqué sous-muqueux, sous-cutané et/ou intracrânien	Radiothérapie externe hypofractionnée palliative en 4 à 12 séances
Pronostic	12-18 mois	12-18 mois	-	6-12 mois
Tumeurs cérébrales	Lésion petite, bien délimitée (CT, IRM) (méningiome, gliome de bas grade, macro- adénomes hypophysaires et tumeurs des plexus choroïdes)	Radiothérapie externe conventionnelle fractionnée à but définitif en 10 à 20 séances	Lésion irrégulière, mal délimitée, de volume important, œdème marqué	Radiothérapie externe conventionnelle fractionnée à but définitif en 12 à 20 séances
Pronostic	12-24 mois	12-24 mois	-	6-9 mois
Tumeurs osseuses	Stade précoce, lyse corticale mineure à modérée avec extension mineure dans les tissus mous	Amputation ou radiothérapie externe conventionnelle hypofractionnée palliative en 4 à 6 séances	Stade avancé avec lyse corticale majeure, extension sous-chondrale, extension dans les tissus mous, au contact d'une peau sous tension	Amputation ou radiothérapie externe conventionnelle hypofractionnée palliative en 4 à 6 séances
Pronostic	12-14 mois avec chimiothérapie	Amputation 12 à 14 mois avec une chimiothérapie Radiothérapie : 2 à 3 mois	-	Amputation 12 à 14 mois avec une chimiothérapie Radiothérapie : 2 à 3 mois

stricte et certains traitements IMRT-VMAT hypofractionnés. Cette confusion vient du fait que la SRT fait appel à 2 concepts associés :

- la technique de planification et de délivrance (IMRT-VMAT hyperconformationnel) ;
- de fortes doses par fraction.

Ainsi, certains traitements VMAT sont parfois employés en hypofractionnement avec des fractions quotidiennes en 5 séances pour des lésions nasales, de la base du cœur ou surrénales par exemple, sans qu'il s'agisse de SRT stricto sensu, car les doses employées sont relativement plus modérées et compatibles, sans risque, avec l'exposition de tissus sains aux marges alors exposées à la dose de prescription. L'emploi de VMAT hypofractionnés à dose modérée est tout à fait intéressant pour certaines pathologies radiosensibles comme les tumeurs à cellules rondes (lymphome, plasmocytome, sarcome histiocytaire) ou neuroendocrines (chémoadénome, phéochromocytome, tumeurs thyroïdiennes, tumeurs des sacs anaux) pour lesquelles le "besoin" d'une dose moindre est suffisant avec cette approche plus simple, sans chercher de plus fortes doses par fraction, ni une conformation de dose plus stricte par rapport aux tissus environnants comme en SRT. Un hypofractionnement

VMAT à dose modérée est parfois possible simultanément en traitement adjuvant de marges microscopiques, alors que des doses par fraction de stéréotaxie stricto sensu entraîneraient des complications majeures sur ces mêmes tissus. Tout est question ici de dose, de dose par fraction et de radiobiologie spécifique à chaque type de tissu. Ces complexités techniques et radiobiologiques sont encore un exemple que cette discipline relève de compétences très particulières, et qu'il est fondamental de considérer chaque cas avec ses particularités.

Ce qui est à retenir pour la SRT stricto sensu est que les limites sont essentiellement liées au stade clinique (taille, extension et forme de la tumeur) et à la proximité immédiate de la cible avec des tissus à risque (peau, muqueuse). Certaines questions de mobilité ou de variation de position de la cible sont aussi à prendre en compte (le thorax et l'abdomen peuvent nécessiter des protocoles anesthésiques particuliers afin de contrôler les mouvements respiratoires).

Effets indésirables

En SRT, les effets indésirables aigus sont réduits (faible exposition des tissus sains), mais le risque de complication à moyen ou à long terme est

potentiellement supérieur (effet retardé sur les tissus sains au contact du volume tumoral). Ce dernier point reste un risque relatif car nombre de nos patients, déjà âgés au moment de leur thérapie, ont peu de risque de développer ces complications tardives pendant leur survie naturelle, même en cas de contrôle permanent de leur maladie. Ces complications ont des degrés variés en fonction de la localisation et de la nature des tissus concernés. Cette distinction est essentielle par rapport à la médecine humaine.

Que peut-on espérer en médecine vétérinaire ?

La SRT est disponible en Europe depuis 2023. Aujourd'hui, Oncovet, à Lille, est l'un des 1^{ers} centres en Europe à proposer ce type de traitement et le seul en France.

Loin de vouloir remplacer la radiothérapie fractionnée conventionnelle, la SRT est une solution intéressante qui peut remplacer la chirurgie dans certains cas et permet de traiter des animaux qui ne le seraient pas autrement (chirurgie impossible, ou décision de propriétaires de ne pas opérer).

La simplification logistique est ici un facteur essentiel en oncologie vétérinaire. Sans parler de démocratisation, réduire des protocoles normalement de 3 à 5 semaines à seulement 3 à 5 jours les rend plus réalisables pour certains propriétaires (notamment ceux qui viennent de loin) qui ont davantage la possibilité de rester avec leur animal pendant la courte durée du traitement ou plus acceptables pour ceux qui doivent laisser leur animal hospitalisé. La réduction du nombre d'anesthésies est également un facteur important chez certains patients.

Il est important de ne pas mettre en compétition SRT et radiothérapie conventionnelle ; leurs indications sont différentes, et la SRT n'a pas vocation à remplacer la radiothérapie conventionnelle.

Il faut également veiller à ne pas laisser la demande guider l'offre (comme c'est le cas aux États-Unis) et rester prudent par rapport à la SRT en gardant à l'esprit, au cas par cas, les limites et les risques particuliers associés à cette technique.

Outre la SRT, les autres techniques de radiothérapie (3D conformationnelle, IMRT-VMAT) continuent d'être plus adaptées à une majorité des cas référés en radiothérapie définitive ou palliative. ●

Olivier Keravel et Jérôme Benoit déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS

2023 en médecine vétérinaire :

- l'année du 1^{er} inhibiteur des points de contrôle immunitaire ;
- le véritable lancement des biopsies liquides, même si leur utilisation en routine semble actuellement aléatoire ;
- la radiothérapie stéréotaxique devient enfin disponible en Europe et en France en particulier et va modifier la prise en charge de certains cancers puisqu'il devient possible de délivrer de très fortes doses par fraction avec très peu de séances et sur un temps très court pour une efficacité équivalente, voire meilleure que celle des protocoles hyperfractionnés déjà connus.

Pour en savoir plus

- Mellman I et al. The cancer-immunity cycle: indication, genotype, and immunotype. *Immunity* 2023;56(10):2188-205.
- Gentilini F et al. Validation of a liquid biopsy protocol for canine BRAFV595E variant detection in dog urine and its evaluation as a diagnostic test complementary to cytology. *Front Vet Sci* 2022;9:909934.
- Flory A et al. Clinical validation of a next-generation sequencing-based multi-cancer early detection "liquid biopsy" blood test in over 1,000 dogs using an independent testing set: The CANcer Detection in Dogs (CANDiD) study. *PLoS ONE* 2022;17(4):e0266623.
- Wilson-Robles HM et al. Evaluation of plasma nucleosome concentrations in dogs with a variety of common cancers and in healthy dogs. *BMC Vet Res* 2022;18(1):329.
- Altwal J et al. Outcomes of 35 dogs with craniomaxillofacial osteosarcoma treated with stereotactic body radiation therapy. *Vet Comp Oncol* 2024;22(1):125-35.

- Chan QYP et al. Canine primary liver tumors treated with stereotactic body radiation therapy: a case series. *Vet Radiol Ultrasound* 2024 Jan 27. doi: 10.1111/vru.13336.
- Dolera M et al. Volumetric-modulated arc stereotactic radiotherapy for canine adrenocortical tumours with vascular invasion. *J Small Anim Pract* 2016;57(12):710-7.
- Dolera M et al. Frameless stereotactic volumetric modulated arc radiotherapy of brachial plexus tumours in dogs: 10 cases. *Br J Radiol* 2017;90(1069):20160617.
- Ericksen T et al. Single high-dose radiation therapy and liquid fiducial markers can be used in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. *J Am Vet Med Assoc* 2023;261(10):1-8.
- Faletti C, Van Asselt N. Stereotactic radiotherapy for advanced canine anal sac adenocarcinoma: an exploratory study. *Vet Radiol Ultrasound* 2024;65(1):31-5.

@ Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr



Les avancées en médecine humaine au Congrès de Chicago 2023

D. Jessueld, Montpellier.



Le congrès américain en oncologie clinique réunit chaque année à Chicago des dizaines de milliers d'oncologues venus du monde entier. C'est le lieu où sont présentés toutes les innovations, les derniers résultats d'études, et c'est aussi un moment de formation, d'information et d'échanges intenses entre les participants.

Comme tous les ans, la moisson a été foisonnante, et nous limiterons notre propos à 3 tumeurs, illustrées à chaque fois par un exemple, afin de faire un parallèle avec les innovations en médecine vétérinaire.

Cancer du poumon

Dans le cancer du poumon, très fréquent chez l'homme, la généralisation du dépistage devrait améliorer son pronostic très sombre. Parallèlement aux traitements classiques que sont la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, s'est progressivement installée une médecine personnalisée avec l'immunochimiothérapie et les thérapies ciblées. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR sont utilisés en situation métastatique. Les résultats de l'étude ADAURA ont été présentés au congrès américain en oncologie clinique en juin dernier. Cette étude compare un ITK anti-EGFR (osimertinib) à un placebo en adjuvant à la chirurgie chez des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules de stade IB à IIIA totalement résecté. Un bénéfice significatif en survie globale en faveur de l'osimertinib (73 versus 85 % à 5 ans) est observé pour les patients de stade II à IIA. On sait que des mutations sont fortement exprimées dans certaines tumeurs animales (chez le chien, par exemple) qui pourraient donc bénéficier de ce type d'approche.

Cancer du sein

Le cancer du sein HER2+ touche environ 15 à 20 % des femmes atteintes d'un cancer du sein. L'étude PHERGain a randomisé 356 patientes en 2 groupes: combinaison de trastuzumab (anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 anti-HER2) et de pertuzumab (anticorps monoclonal humanisé recombinant, ciblant spécifiquement la protéine HER2) associée à une chimiothérapie conventionnelle (groupe A) ou à une chimiothérapie adaptée en fonction de la réponse individuelle de chaque patiente.

Selon la réponse au traitement après 2 cycles (évaluée par tomographie par émission de positrons, TEP), les patientes arrêtaient ou poursuivaient la chimiothérapie. Elles étaient opérées après 6 (groupe A) ou 8 cycles (groupe B) de traitement. En cas de réponse pathologique complète à la TEP, la chimiothérapie était arrêtée.

37,9 % des patientes du groupe B ayant répondu au traitement ont obtenu une réponse pathologique complète sans nécessiter une chimiothérapie, et 95,4 % d'entre elles n'ont pas rechuté après 3 ans de suivi.

Le taux de survie sans maladie invasive est de 99,0 % à 3 ans chez les patientes n'ayant jamais reçu de chimiothérapie.

Cette étude, qui représente une étape importante vers une médecine plus personnalisée, contraste avec le manque cruel d'études chez l'animal où la chirurgie reste l'unique recours.

La classification du cancer du sein, qui guide le traitement, est réalisée en 2 étapes :

- d'abord en déterminant le type de tumeur, selon la région du sein atteinte (canalaire ou lobulaire) et son stade (in situ, infiltrant ou métastatique) ;
 - puis en définissant son sous-type en fonction de la biologie : expression ou non de récepteurs hormonaux aux estrogènes, à la progestérone et HER2, tous 3 identifiés comme cibles thérapeutiques.
- Chez certaines patientes, on peut aussi être amené à rechercher la mutation de gènes (BRCA 1 et 2) qui augmentent le risque de cancer du sein.

Mélanome

Depuis 10 ans, l'immunothérapie a considérablement amélioré la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique ; toutefois, tous les patients ne répondent pas aux traitements de 1^{er} génération.

L'étude RELATIVITY-047 a comparé l'association nivolumab (anticorps monoclonal humain inhibant le récepteur de PD-1) + relatlimab (anticorps humanisé anti-LAG-3) chez des patients atteints de mélanome évolué n'ayant jamais reçu de traitement au nivolumab seul.

La combinaison a démontré un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie sans progression (HR = 0,81 ; IC₉₅ : 0,67-0,97) et un taux de réponse objective plus élevé (33,7 versus 43,7 %) que la monothérapie. La toxicité induite par la combinaison est gérable.

Ces résultats peuvent ouvrir la voie à de nouvelles recherches chez l'animal en impasse thérapeutique.