



ÉCHOS DES CONGRÈS

ONCOLOGIE

Florilège de communications et d'abstracts

Olivier Keravel

EIFFELVET, Paris.

ESVONC
2022



L'ESVONC (European Society of Veterinary Oncology) a fêté ses 30 ans sous le soleil printanier de Syracuse, petite perle de la Sicile, colonie grecque à l'origine, où se sont croisés quelques personnages célèbres de l'Histoire, de Platon à Archimède en passant par Caravage.

À cette occasion, 270 congressistes, un record absolu, sous la houlette de leur président Jérôme Benoit, ont dû avec "courage" renoncer au tourisme pour un programme scientifique riche et varié.

Ce programme associait des présentations d'abstracts de 15 minutes chacune et des sessions à thème avec des interventions d'environ 1 heure par conférencier.

Voici un petit florilège de ce qui nous semblait intéressant de partager avec vous.

Immunothérapie

D'après les communications des Drs Federica Cavallo et Phil Bergman

Un après-midi dédié aux résidents fut consacré à l'immunothérapie à la fois d'un point de vue conceptuel et via un état des lieux des techniques d'immunothérapie en médecine vétérinaire, expérimentées par le passé et disponibles actuellement, et du point de vue des perspectives, avec un intérêt particulier pour les vaccins contre le mélanome canin (Oncet® melanoma et un vaccin ciblant la protéine CSPG4 de l'équipe de Turin).

Le Dr Cavallo (université de Turin, Italie) a insisté sur le concept d'immunoédition tumorale, c'est-à-dire le passage d'une immunosurveillance efficace contre les cellules "mutées" de l'organisme (élimination des cellules tumorales) à un équilibre progressif entre une population tumorale naissante et le système immunitaire, jusqu'à l'échappement au système immunitaire autorisant alors le développement du cancer. Cette interaction entre le système immunitaire et les cellules tumorales permet donc au cancer de se développer en miroir du système immunitaire et ainsi de fourbir ses armes qui autoriseront son échappement. Après avoir détaillé les différentes techniques d'immunothérapie, elle évoque en conclusion les récentes découvertes sur le microbiote, intestinal en particulier, qui semble influencer, à travers son interaction avec le système immunitaire, la réponse à certaines immunothérapies (inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, notamment). L'influence de la chimiothérapie peut être à ce titre délétère par le remaniement secondaire qu'elle peut causer sur ce microbiote intestinal.

Le Dr Bergman (groupe VCA, États-Unis), qui a participé au développement du vaccin Oncept® melanoma, en a présenté le concept. On injecte par voie transdermique un plasmide ADN codant pour une protéine d'origine humaine, la tyrosinase, largement surexprimée dans les mélanomes humains et canins (seulement 9 % de différence entre les génomes humain et canin). L'idée est de stimuler ainsi une réponse immunitaire contre le cancer en espérant "casser" plus facilement la tolérance immunitaire du mélanome par une réaction plus importante à l'injection d'une protéine d'origine humaine (plus immunogène en théorie pour le chien). Il existe toutefois un large débat non tranché entre les oncologues vétérinaires sur l'efficacité de ce vaccin, certains le réservant aux mélanomes de stade clinique I (< 2 cm) après contrôle local radiochirurgical, alors qu'il est censé être utilisé chez les chiens atteints d'un mélanome de stade clinique II (entre 2 et 4 cm) ou III (> 4 cm sans métastase ou < 4 cm avec localisation ganglionnaire) après contrôle local radiochirurgical.

Le Dr Cavallo a ensuite présenté le travail de l'université de Turin, réalisé en collaboration avec l'école vétérinaire de Turin, en particulier le service de chirurgie (Dr Buracco), sur la vaccination CSPG4 contre le mélanome buccal canin, basée sur le même principe que l'Oncept® melanoma. On injecte un plasmide ADN "chimérique" (à la fois humain et canin) qui code pour une protéine membranaire largement surexprimée dans les mélanomes chez le chien (80 à 90 %). Toutefois, dans ce cas, l'injection se fait par voie intramusculaire avec électroporation, c'est-à-dire par l'application d'un courant électrique dans la zone d'injection, qui vise à faciliter l'ouverture des pores cellulaires, donc le processus immunitaire déclenchant la réaction contre les cellules surexprimant cette protéine, autrement dit le cancer. Seuls les chiens dont le cancer surexprime de façon significative cette protéine sont sélectionnés et se voient injecter à plusieurs reprises le vaccin après contrôle local chirurgical. Une augmentation significative de la survie sans récurrence est constatée par rapport à la seule chirurgie et cette survie apparaît corrélée avec l'importance initiale de l'expression de cette protéine CSPG4.

Pour conclure sur cette partie immunothérapie, il a été noté le grand espoir représenté par les travaux sur les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire chez

le chien, 2 solutions d'immunothérapie à l'origine des avancées majeures en cancérologie humaine sur les 10 dernières années, encore malheureusement indisponibles en médecine vétérinaire.

Sarcomes des tissus mous

D'après les communications des Drs Jonathan Bray, Giancarlo Avallone et Paul Huang

Une matinée a été consacrée aux sarcomes des tissus mous chez le chien et l'Homme. Les présentations cliniques sont différentes avec 50 % de décès dus aux métastases chez l'Homme.

Le Dr Bray (clinique Fitzpatrick, Guildford, Royaume-Uni) a fait part de son expérience de la prise en charge chirurgicale, abordant le problème du *grading*, des marges chirurgicales, de la maladie résiduelle, de l'importance de la formation du chirurgien, etc. Nous pouvons peut-être regretter l'absence de retour d'expérience d'un radiothérapeute puisque la prise en charge des sarcomes des tissus mous inclut systématiquement la radiothérapie chez l'Homme comme chez le chat. En conclusion, le Dr Bray a insisté sur toutes les questions non résolues que soulève la prise en charge de cette tumeur.

Le Dr Avallone (Bologne, Italie) a, quant à lui, donné le point de vue du pathologiste vétérinaire, en abordant les multiples sous-types de sarcomes des tissus mous, sans influence réelle sur la prise en charge thérapeutique, l'intérêt ou non de la biopsie préchirurgicale (à relativiser étant donné l'hétérogénéité tumorale, le site de la biopsie influençant le résultat), la difficulté pratique d'analyser les marges histologiques en anatomopathologie vétérinaire due à l'impossibilité de réaliser des sections tangentielles (comme en médecine humaine) autour de la pièce d'exérèse pour des questions de coût. Le problème de l'évaluation du plan sain via l'exérèse d'un fascia a aussi été évoqué : la finesse de ce fascia est telle que le plus souvent le pathologiste ne le voit pas sur les coupes, ce qui renforce l'importance du jugement du chirurgien sur l'obtention ou non d'un plan sain.

Enfin, le Dr Huang (Institut de recherche sur le cancer, Londres, Royaume-Uni) nous a fait part de son expérience sur la tentative de classification des sarcomes des tissus mous humains grâce

au "séquençage" par spectrométrie de masse, non pas du génome, mais du protéome – l'ensemble des protéines associées aux sarcomes –, dans le but d'appréhender plus finement l'hétérogénéité tumorale pour tenter d'identifier des biomarqueurs, des sous-groupes de patients et potentiellement d'individualiser les traitements.

Biopsies liquides

D'après la communication du Dr Maja Louise Arendt

Le Dr Arendt (Université vétérinaire de Copenhague, Danemark) a introduit ce sujet en exposant les difficultés à obtenir un diagnostic histologique sur les épanchements (pleural, abdominal, péricardique), les tumeurs avec une forte inflammation associée (cavités nasales, cavité buccale, lésion intestinale), mais aussi sur les sédiments urinaires. Elle évoque également la difficulté d'évaluation de la dissémination métastatique, qu'elle soit ganglionnaire ou organique (foie, rate).

Le principe des biopsies liquides consiste à récupérer des fluides (liquide cérebrospinal, sang, urines, épanchement) et à isoler en leur sein des cellules tumorales circulantes, juste de l'ADN ou de l'ARN, des vésicules extracellulaires (contenant elles-mêmes de l'ADN, de l'ARN ou des protéines), des nucléosomes (morceaux d'histone entourée de l'ADN; l'histone étant le support physique protéique sur lequel s'entoure l'hélice d'ADN). Une fois ces éléments identifiés et récupérés, on peut faire un travail de quantification, de séquençage et tenter de le corréler au diagnostic, au pronostic, à la réponse thérapeutique avec mise en rémission ou non, à l'anticipation de la récurrence, etc.

Le travail de séquençage et de génétique consiste alors à comparer avec le génome normal et à identifier ainsi les mutations somatiques (apparues au cours de la vie) des oncogènes, des antioncogènes mais aussi des séquences d'ADN non codant importantes pour les fonctions de régulation du génome et de la synthèse protéique. On recherchera tout particulièrement des mutations dites "hot spot" qui sont retrouvées de façon systématique dans le cancer incriminé et peuvent être utilisées pour le diagnostic, le monitoring, la classification, voire servir de cible thérapeutique (par exemple, chez le chien, la mutation BRAF pour les carcinomes vésicaux à

cellules transitionnelles et la mutation c-KIT pour le mastocytome).

Toute la difficulté de la biopsie liquide est de savoir ce que l'on cherche. En effet, s'il a été validé que l'ADN circulant tumoral était bien identifiable et permettait d'accéder aux différents clones tumoraux, il semble, par exemple, difficile d'imaginer le séquençage individuel de tout le génome de l'ADN tumoral circulant prélevé chez l'animal après une prise de sang. Il faut donc par des études préalables cibler les mutations que l'on recherche dans un contexte donné sur un matériel prélevé donné tout en montrant que cette identification est effectivement corrélée avec les données cliniques.

Quelques abstracts

Monitoring treatment response and disease progression in canine lymphoma using serial plasma nucleosome concentrations

D'après la communication du Dr Heather Wilson Robles

L'intervention du Dr Wilson Robles (université du Texas, États-Unis) portait sur les nucléosomes. Ceux-ci peuvent augmenter dans le sang circulant en cas de cancer, septicémie ou trauma. Ce test doit être réalisé à jeun. L'utilisation en tant qu'outil de dépistage sur un chien sain pour anticiper l'apparition d'un cancer est évoquée et étudiée. Ce test dans un tel contexte doit être utilisé sur un patient non malade, car l'inflammation peut modifier les concentrations sanguines des nucléosomes. L'abstract identifie une spécificité de 97 % sur l'ensemble des lymphomes avec une supériorité sur les B (95 %) versus les T (55 %). On note une augmentation significative du nombre de nucléosomes entre 10 et 14 jours avant la récurrence clinique. Une spécificité de 97 % a été évoquée dans les hémangiosarcomes.

Clinical validation of a multi-cancer detection blood-based "liquid biopsy" test in dogs using next-generation sequencing

D'après la communication du Dr Andi Flory

L'étude du Dr Flory (PetDX, San Diego, États-Unis) a analysé 352 cancers détectés sur 524 chiens.

Cette technique s'intéresse à l'ADN tumoral circulant en recherchant par rapport à la normale les mutations significatives. La spécificité est de 98,5 %, mais seulement de 50 % si l'on regarde tous les cancers et de 85 % si l'on ne s'intéresse qu'aux ostéosarcomes, hémangiosarcomes et lymphomes. Les indications évoquées sont : la prévention chez les races à risque comme les Bouviers Bernois, Boxers, etc.; confirmer qu'il s'agit d'un cancer; évaluer la maladie résiduelle après une chirurgie, surveiller la réponse, anticiper la récurrence.

Retrospective study of 30 canine presumed intracranial gliomas treated with external radiation therapy (RT) between 2007 and 2018

D'après la communication des Drs Blaise Burke et Catherine Ibisch

Cette étude rétrospective, présentée par les Drs Burke (San Diego, États-Unis) et Catherine Ibisch (École nationale vétérinaire de Nantes), a été menée sur 30 chiens traités par accélérateur linéaire, dont 22 avec un protocole à visée curative. Seules 2 de ces 30 tumeurs avaient une localisation sous-tentorielle. La survie médiane est de 326 jours (extrêmes: 189-602). Les facteurs pronostiques identifiés influençant la réponse au traitement sont intéressants en pratique, à savoir, l'âge (92 % de moindre réponse si plus de 8 ans et 8 mois) et la résolution ou non des crises épileptiformes sous corticoïdes avant traitement (94 % de chances de bien répondre en cas de réponse préalable à la corticothérapie). Le protocole à visée curative permet un meilleur pronostic qu'un protocole à visée palliative, mais c'est un choix du propriétaire. Ainsi, un patient de moins de 9 ans ayant répondu aux corticoïdes aura significativement plus de chances de répondre à la radiothérapie en cas de suspicion de gliome.

Validation of a novel non-invasive imaging system for detection of malignancy in canine subcutaneous and cutaneous masses using machine learning

D'après la communication du Dr Gillian Dank

Le Dr Dank (Israël) a présenté une technique basée sur des données thermiques recueillies par

une "sonde" externe et traitées par intelligence artificielle. La zone de la masse est rasée. 195 masses ont été évaluées entre novembre 2021 et février 2022 sur 108 chiens, dont 182 bénignes et 13 malignes (9 mastocytomes, 4 sarcomes des tissus mous). Le diagnostic a été confirmé par cytologie dans 182 cas, par histologie dans 6 cas et par les 2 dans 7 cas. La technique est simple, mais la sensibilité est seulement de 85 % et la spécificité de 76 %, avec un très petit nombre de tumeurs malignes dans cette série. Il faut cependant retenir une valeur prédictive négative de 98 % permettant d'imaginer utiliser cette technique non pour identifier les tumeurs malignes, mais pour confirmer une suspicion de tumeur bénigne avant chirurgie. Reste le problème du coût à comparer à la facilité de réalisation des cytologies pour un coût modeste.

Epidemiological and clinical characteristics of frontal sinus carcinoma in 39 dogs (2001-2021)

D'après la communication du Dr Julia Gedon

Le Dr Gedon (Hofheim, Allemagne) a présenté une étude rétrospective sur un type tumoral habituellement inclus dans les tumeurs des cavités nasales au sens large. On note une surreprésentation des mâles (2,25 fois plus de mâles) et des Jack Russel Terriers (7/30). Les races méso-céphaliques sont surreprésentées (68,7 %). Les signes cliniques les plus fréquents sont la déformation (84,6 %) et la douleur (41,0 %). Il faut noter l'absence de signe neurologique malgré une lyse osseuse de la lame criblée de l'ethmoïde dans 71,4 % des cas. L'abstract donne peu d'informations sur les traitements avec seulement 4 cas traités par radiothérapie et 9 par l'association tocéranib-méloxicam pour une médiane de survie de 191 jours (extrêmes: 120-434).

Il faut souligner que le Dr Julia Gedon a reçu pour cette communication le Wim Misdorp Research Award (prix des résidents). ●

Remerciements au Dr Jérôme Benoit pour sa relecture amicale.

Olivier Keravel déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.