



## ÉCHOS DES CONGRÈS

### CANCÉROLOGIE

# Médecins et chirurgiens unis contre le cancer

Olivier Keravel

Eiffelvet, Paris.



© Jonathan Ross

**D**u 19 au 22 avril, sous le soleil du Yucatán à Cancún au Mexique, se sont réunies pour la première fois depuis 2014 les 2 associations américaines de cancérologie vétérinaire: la Veterinary Cancer Society (VCS) regroupant les médecins (dont je suis membre depuis 1993) et la Veterinary Society of Surgical Oncology (VSSO) regroupant les chirurgiens. Un congrès d'une grande richesse, source de multiples échanges interdisciplinaires.

### Adénocarcinomes des glandes anales

*D'après les communications de J. Liptak, M. Griffin, K. Selting, G. Fontès et E. Davey*

Ce congrès fut l'occasion de faire une synthèse sur la prise en charge de ce cancer. En l'absence d'adéno-

mégalie significative et de métastases à distance (ce qui sous-entend la réalisation d'un scanner avant toute intervention), la chirurgie doit être envisagée en 1<sup>re</sup> ligne. Il faut noter une comparaison largement évoquée des 2 techniques chirurgicales principales (avec suture, donc théoriquement moins invasive mais carcinologiquement plus aléatoire, ou exérèse intégrale du canal d'excrétion de la glande anale), sans aucune différence notable en termes de complications et de pronostic entre les 2.

En présence d'une adénomégalie pathologique, la chirurgie conserve sa place avec une prise en charge additionnelle des adénopathies. La radiothérapie semble avoir un rôle à jouer, mais sa place exacte (seule sans prise en charge chirurgicale des nœuds lymphatiques ou associée à la chirurgie?) reste à déterminer, de même que le protocole optimal. Il faut noter l'absence de consensus, en termes pronostiques et de prise en charge, sur la taille de la tumeur primitive ou des nœuds lymphatiques (malgré l'impact pronostique défavorable, tous groupes confondus, d'une taille de la tumeur primitive supérieure à 4 cm). À retenir l'absence d'information dans la littérature sur la problématique des adénopathies pelviennes strictes (toujours difficiles à prendre en charge que ce soit chirurgicalement ou par irradiation) et l'absence de consensus en termes de *cut-off* sur l'index mitotique bien que son augmentation soit corrélée négativement au pronostic.

En présence d'une dissémination métastatique à distance (pulmonaire, en particulier), l'intérêt de la chimiothérapie semble probable (carboplatine, notamment). Par ailleurs, aucune étude ne valide formellement l'intérêt des AINS COX-2 sélectifs ou spécifiques et des inhibiteurs des tyrosines kinases oxydases, mais l'usage, l'expérience des

oncologues et certaines données de la littérature restent toutefois très favorables à leur utilisation. La splénectomie semble présenter un intérêt en cas de localisation métastatique à distance limitée à cette dernière.

Pour conclure, la chirurgie doit toujours être envisagée lorsqu'elle est possible sur les formes locales, l'association radiothérapie-chirurgie en cas de localisation ganglionnaire doit être privilégiée sans certitude sur le protocole optimal, la place de la chimiothérapie sur les formes métastatiques à distance semble s'imposer mais, là aussi, sans certitude sur le protocole optimal, y compris en termes locorégionaux. Une prise en charge multimodale avec AINS et thérapie ciblée doit toutefois être recommandée si possible hormis pour les formes localisées.

## Mastocytome

*D'après les communications de J. Gotlib, K. Weishaar, J.H. Kim et D. Thamm*

Après une conférence intéressante sur le mastocytome chez l'Homme, les caractéristiques moléculaires des cellules mastocytaires métastatiques ganglionnaires canines ont été évoquées sans toutefois pouvoir espérer à court terme un test simple permettant de différencier les cellules mastocytaires normales et métastatiques, par exemple à partir d'une cytologie ou d'une histologie d'un nœud lymphatique, de la rate ou du foie, ce qui reste à ce stade, en médecine vétérinaire, un problème insoluble pour le pathologiste et le clinicien (faux négatifs, faux positifs, etc.), sauf en cas de présence avérée d'amas cellulaires franchement pathologiques.

D. Thamm a surtout présenté une synthèse très intéressante de la littérature sur les marqueurs biologiques du mastocytome (grade, index mitotique, Ki67, AgNOR, recherche de la mutation c-KIT et des différents exons concernés, localisation de la protéine KIT, quantification de la phosphorylation de la protéine KIT).

Il ressort de son analyse que dans l'immense majorité des articles la plupart de ces facteurs sont liés d'un point de vue statistique, ce qui doit nous amener à relativiser l'importance de leur impact individuel.

Comme pour tout autre cancer, le grade histologique, les marges et l'index mitotique prédominent en termes d'importance en l'absence de dissémination métastatique (ce qui sous-entend la réalisation d'un bilan d'extension, scanner si possible). Les examens complémentaires, que nous réalisons tous en routine (en particulier, Ki67, recherche de la mutation c-KIT, sur quel exon ?, localisation de la protéine KIT), devant nous servir à évaluer l'agressivité tumorale potentielle (bas grade sans tendance métastatique, haut grade à tendance métastatique) et à recommander ou non, en fonction des résultats, une thérapie systémique (chimiothérapie et/ou thérapie ciblée) en complément de la prise en charge locorégionale. C'est d'ailleurs ce que nous recommandons à Eiffelvet : un mastocytome sera considéré comme un "vrai bas grade" après, idéalement, un bilan d'extension scanner avec cytologies hépatospléniques et ganglionnaires locorégionales négatives et analyse également négative de tout ou partie des marqueurs biologiques sus-décrits sur la tumeur elle-même.

## Marges chirurgicales, théranostique, recherche du ganglion sentinelle

*D'après les communications de D. Holt, A. Flory, K. Weiss et J. Irish*

Une journée passionnante qui a réuni en particulier des médecins et chirurgiens de médecine humaine afin de partager leur expérience nettement plus avancée que la nôtre dans ces domaines.

## Marges chirurgicales

En ce qui concerne les marges chirurgicales, le principe est de les observer dans l'infrarouge, après exérèse tumorale en bloc et l'administration préalable au patient des molécules fluorescentes appelées "fluorophores", censées s'accumuler préférentiellement (de façon spécifique ou non) au sein du tissu tumoral.

Le vert d'indocyanine est la molécule non spécifique la plus étudiée. Elle s'accumule au sein du tissu tumoral grâce à une fuite accrue à travers la paroi vasculaire tumorale anormale et une réabsorption diminuée par les parois lymphatiques tumorales, également anormales.

Certains fluorophores sont beaucoup plus spécifiques du tissu tumoral, en particulier l'enzyme choline kinase, utilisée pour la synthèse des parois cellulaires, surexprimée dans de nombreux cancers. Ce fluorophore se visualise par ailleurs dans le proche infrarouge autorisant une pénétration en profondeur à 5 cm contre 2 ou 3 cm pour le vert d'indocyanine.

Les derniers fluorophores évoqués appartiennent à la famille des porphyrines, molécules lipophiles qui présentent le grand avantage de pouvoir être liées à d'autres molécules dans un but théranostique (cf. *infra*). D'autres familles de molécules existent, par exemple capables de cibler les récepteurs folates surexprimés dans de nombreux cancers, voire des nanoparticules.

Beaucoup de publications existent chez l'Homme, en particulier pour le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du sein, les sarcomes des tissus mous, les ostéosarcomes, les tumeurs thyroïdiennes. Chez le chien, des études sont en cours pour les tumeurs mammaires, les carcinomes pulmonaires, les ostéosarcomes et les sarcomes des tissus mous.

Au-delà de la seule visualisation des marges chirurgicales peropératoires éventuellement infiltrées après l'exérèse de la tumeur principale, ces molécules autorisent l'anticipation de l'acte chirurgical initial, la mise en évidence théorique des localisations tumorales satellites et des ganglions de drainage métastatiques (au même titre que l'utilisation du bleu de méthylène ou des produits de contraste iodés, type iohexol, injectés en péri-tumoral en quadrant, évalués chez le chien pour la recherche des ganglions dits sentinelles (cf. *infra*)).

### Marges chirurgicales et biopsie liquide

Pour conclure sur ce problème des marges chirurgicales, une présentation très intéressante de A. Flory de la société PetDx (qui offre la possibilité de réaliser des biopsies liquides à partir d'ADN tumoral circulant canin). Une biopsie liquide a été réalisée sur 50 chiens atteints de tumeurs solides opérées, sans maladie résiduelle clinique 2 semaines après la chirurgie. Ces 50 patients avaient une biopsie liquide positive (présence de cellules tumorales circulantes identifiables en

biopsie liquide PetDx®) avant chirurgie. 80 % des patients (12/15) avec une biopsie liquide postopératoire positive ont récidivé contre 40 % (14/35) de ceux ayant une biopsie négative. La survie sans récurrence 6 mois après la chirurgie est par ailleurs statistiquement significativement plus courte chez les 15 patients avec biopsie positive postopératoire. Ainsi, les chiens sans maladie résiduelle clinique, mais avec une maladie résiduelle moléculaire identifiée en biopsie liquide PetDx® présentent un risque significativement accru de récurrence à 6 mois.

La question de la proximité de la biopsie liquide avec la chirurgie pose celle de l'influence du relargage éventuel de cellules tumorales en peropératoire pouvant ainsi biaiser le résultat. Enfin, il pourrait être intéressant de réfléchir à une éventuelle thérapie néoadjuvante sur les chiens porteurs d'une tumeur solide présentant une biopsie liquide préchirurgicale positive.

Cette solution PetDx® n'est pas encore disponible en routine en Europe, mais le sera bientôt au même titre que la solution Volition® qui consiste à identifier les nucléosomes tumoraux dans le sang circulant. Il est donc vraisemblable que des protocoles relativement simples pourraient voir le jour en médecine vétérinaire grâce à ces solutions novatrices.

### Théranostique

Enfin, et surtout, pour certaines de ces molécules sus-décrites, des études sont en cours afin de les lier à des molécules photosensibles (autorisant une prise en charge thérapeutique en photodynamie via une exposition en lumière adaptée ultérieure) ou thermosensibles (autorisant une prise en charge thérapeutique ultérieure via une exposition thermique adaptée), voire à des molécules autorisant une imagerie optimale du tissu tumoral, ou à des molécules autorisant une thérapie médicamenteuse ciblée spécifique du tissu tumoral étudié.

Ces solutions moléculaires associent donc une solution diagnostique à une solution thérapeutique (optimisation spécifique en imagerie, analyse préopératoire tumorale, analyse peropératoire des marges chirurgicales, des localisations tumorales satellites, des ganglions locorégionaux métastatiques, photothérapie ou

thermothérapie ou thérapie médicamenteuse ciblée). On appelle cette association la théranostique.

Les études théranostiques actuelles chez l'Homme sont par ailleurs menées concomitamment avec l'utilisation de robots chirurgicaux travaillant à partir d'avatars reconstruits par informatique qui autorisent l'optimisation de la prise en charge chirurgicale potentiellement complexe, étant donné l'accumulation des lésions potentielles à retirer ainsi observées.

La théranostique est donc encore très loin de notre pratique d'oncologues vétérinaires, d'autant plus que pour la seule analyse des marges chirurgicales, on en est toujours au stade expérimental chez l'Homme, sans certitudes validées formellement par la littérature (sur l'influence des différentes molécules évoquées, des différentes solutions techniques de visualisation infrarouge, sur l'influence éventuelle des thérapies anticancéreuses néoadjuvantes utilisées) quant au pronostic pour le patient.

### Recherche du nœud lymphatique sentinelle

Pour la même raison, il est impossible en médecine vétérinaire de considérer la recherche du ganglion sentinelle comme un *gold standard* à ce stade (même si certaines techniques sont décrites en termes de simple faisabilité technique), en l'absence de toute information validée à ce jour sur la technique optimale, le dosage optimal, etc. Le bénéfice pour le patient n'est absolument pas prouvé, il existe à la fois des faux positifs et des faux négatifs. Les techniques scintigraphiques sont en perte de vitesse par ailleurs étant donné les limitations imposées par les différentes autorités de sûreté nucléaire dans la plupart des pays occidentaux. De plus, il faut préciser que ces solutions d'exploration du ganglion sentinelle ne doivent être recommandées qu'en cas de bilan d'extension exhaustif négatif (donc a minima avec un scanner corps entier préalable, ce qui va nécessairement limiter les champs des indications en médecine vétérinaire pour des questions de coût).

Enfin, l'analyse histologique des nœuds lymphatiques issue de cette éventuelle exploration est longue et complexe (on réalise jusqu'à 50 coupes

sur un nœud lymphatique de 5 mm chez l'Homme pour optimiser cette analyse) et la recherche et l'exérèse du ganglion sentinelle ne sont pas toujours garantes d'une augmentation de la survie globale, même si elles améliorent souvent la survie sans récurrence, par exemple pour certains sous-groupes de patients humains atteints d'un mélanome (des données équivalentes existent dans certains articles sur le mastocytome canin).

Pour conclure, malgré toutes ces solutions novatrices, une exérèse chirurgicale des nœuds lymphatiques douteux au scanner est encore souvent préférée chez l'Homme (augmentation de taille, hétérogénéité) en même temps que celle de la tumeur principale, comme nous le pratiquons en routine en médecine vétérinaire.

Priorité doit être donnée au patient et dans cette optique, pour nous vétérinaires, cette recherche du ganglion sentinelle, si elle doit être explorée plus avant sans aucun doute, ne doit donc pas être recommandée aujourd'hui hors le contexte éventuel d'essais cliniques.

### Deux nouvelles solutions thérapeutiques

*D'après les communications de G. Clifford et P. Bergman (Dechra) et de L. Greene (Merck)*

#### Verdinexor

Le verdinexor vient d'être temporairement approuvé par la FDA pour le traitement du lymphome canin. Il s'agit d'une molécule inhibant sélectivement une voie métabolique à l'origine de l'exportation intracellulaire à partir du noyau des protéines TSP (*tumor suppressive proteins*) et GRP (*growth regulatory proteins*) surexprimées dans les cellules tumorales du lymphome canin et entraînant sa prolifération. Cette nouvelle famille médicamenteuse est administrée oralement, avec des effets indésirables a priori limités, essentiellement digestifs. Des essais cliniques sont en cours.

On peut imaginer que ce traitement puisse se substituer aux corticoïdes en attendant de démarrer un protocole CHOP, voire y être associé. Autres indications potentielles : une intégration dans la prise en charge toujours délicate des lymphomes T et naturellement en cas de récurrence.

## Gilvetmab

Depuis le prix Nobel de physiologie et de médecine accordé à James Allison et Tasuku Honjo en 2018 pour la découverte respectivement de la protéine CTLA-4 et de la protéine PD-1, les inhibiteurs des points de contrôle (*checkpoint inhibitors*), c'est-à-dire les inhibiteurs de ces protéines PD-1 ou CTLA-4, autorisant la levée de certains mécanismes bloquant l'efficacité anti-neoplasique intrinsèque du système immunitaire, ont permis des avancées extraordinaires pour certains cancers métastatiques gravissimes, comme le mélanome chez l'Homme. Ces protéines et leurs ligands existent chez le chien.

Le gilvetmab est un anticorps monoclonal anti-PD-1 caninisé qui a reçu tout récemment une licence d'exploitation temporaire de 5 ans aux États-Unis. Des essais cliniques sont en cours pour le mélanome et le mastocytome chez le chien (sous forme de perfusion de 30 minutes). On retrouve, comme chez l'Homme, une stabilisation tumorale prédominante et des pseudo-progressions tumorales temporaires (consécutives à l'afflux des cellules immunitaires dans la tumeur). Le défi sera d'être capable

d'identifier les patients qui pourraient répondre au traitement et éventuellement d'optimiser son efficacité. Comme chez l'Homme, l'importance du profil mutagène tumoral a été identifiée chez le chien (corrélation significative entre un taux de mutation important et une bonne réponse clinique dans le mélanome, l'hémangiosarcome et le lymphome). L'apport potentiel intéressant de la radiothérapie externe à base de photons à dose palliative (2,5 à 12,0 Gy) est évoqué (via la baisse des lymphocytes T régulateurs immunosuppresseurs et/ou l'induction des mécanismes de mort cellulaire immunogène), car ce type de protocole de radiothérapie est largement utilisé en médecine vétérinaire.

La disponibilité d'un tel médicament en oncologie canine devrait, n'en doutons pas, changer les paradigmes de prise en charge comme chez l'Homme. Reste le problème du coût médicamenteux (d'ores et déjà un problème en médecine humaine), non évoqué, et de sa future disponibilité européenne éventuelle. ●

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



Prochain **numéro**

Parution **en septembre**

**Dossier :**

**Quoi de neuf en vaccination ?**

Coordonné par le Pr Sophie Le Poder  
(Maisons-Alfort)

Abonnez-vous sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr) ou p. 4