



### ONCOLOGIE

## Congrès annuel de la Veterinary Cancer Society : actualités en oncologie médicale

Olivier Keravel

EIFFELVET, Paris.



**B**ienvenue à Norfolk dans l'État de Virginie sur la côte Est américaine, où s'est tenu le Congrès annuel d'oncologie médicale vétérinaire de la Veterinary Cancer Society, la plus grande association vétérinaire dédiée à la cancérologie, avec plus de 1300 membres, née dans les années 1970 dans une salle de l'université de Purdue avec 20 vétérinaires passionnés d'oncologie. Cette année encore, le congrès a battu un record de fréquentation, avec près de 600 inscrits. Parmi les nombreuses communications, j'ai sélectionné les conférences ayant pour thème : l'utilisation du cannabis en cancérologie, le ciblage du microenvironnement tumoral myélomonocytaire par un bêtabloquant, le propranolol, et un antihypertenseur, le losartan, de la famille du telmisartan sur les ostéosarcomes, enfin séquençage, biopsie liquide et mastocytome.

### Hot topics modalités in integrative oncology

D'après la communication du Dr Trina Hazzah

Le cannabis est un terme générique qui fait référence à une famille de plantes (*Cannabaceae*) pour la plupart originaires d'Asie qui ont pour particularité de contenir des composants ayant des effets psychotropes.

On trouve près de 700 molécules dans le cannabis, dont plus de 150 phytocannabinoïdes, notamment les fameux THC (tétrahydrocannabinol) et CBD (cannabidiol). Le chanvre est une forme de cannabis à faible concentration en THC (> 0,3 %) tandis que le cannabis "récréatif", la fameuse marijuana, contient plus de 0,3 % de THC. Il faut noter toutefois une énorme variation des concentrations des différentes molécules en fonction de la variété et de l'origine des cannabis. Tant et si bien que les effets thérapeutiques potentiels des différentes variétés sont difficiles à anticiper, qui plus est d'un individu à un autre (métabolisme individuel, éventuelles interactions médicamenteuses). Depuis 4 ans, 14 études cliniques vétérinaires ont été menées et publiées. Le cannabis est utilisé le plus fréquemment pour ses effets anti-inflammatoires, antidépresseurs ou antalgiques.

Son utilisation requiert des précautions particulières en cas de maladie cardiovasculaire (effet hypotenseur, arythmie) ou hépatique. Ces 2 molécules (THC et CBD) et les flavonoïdes en général peuvent moduler à la baisse la fonction des transporteurs membranaires et des cytochromes P450 dont le rôle est impor-

tant dans la métabolisation des molécules exogènes. Ces fonctions sont impliquées dans l'apparition des résistances aux chimiothérapies, d'où leur intérêt potentiel en cancérologie, outre leurs effets immunomodulateurs, encore mal définis.

Les études cliniques, en particulier dans le domaine de la cancérologie, sont, à ce jour, difficiles à interpréter étant donné la trop grande variété de cancers étudiés dans ces séries, des variabilités importantes dans la composition théorique des cannabises utilisés, etc. Il n'existe donc pas de preuves scientifiques formelles d'un éventuel effet anticancéreux. En revanche, l'auteur utilise les cannabises au quotidien en tant qu'oncologue vétérinaire, mais de façon très empirique, ce qui ne disqualifie en rien cette pratique qui est naturellement ancestrale, mais qui fut aussi celle des pionniers de la cancérologie vétérinaire, y compris pour la chimiothérapie.

### **New approaches for targeting myeloid cells in the tumor microenvironment for immunotherapy of osteosarcoma and brain cancer in dogs**

*D'après la communication du Dr Steven Dow*

Le microenvironnement tumoral contient plusieurs sous-populations cellulaires, dont les macrophages (TAM, *tumor associated macrophages*) et les cellules myéloïdes suppressives (MDSC, *myeloid derived suppressor cells*) concernées par cette présentation. Il faut noter la présence également des fibroblastes (CAF, *cancer associated fibroblasts*), des granulocytes neutrophiles (TAN, *tumor associated neutrophils*) et des lymphocytes T régulateurs (Treg).

L'ensemble de ce microenvironnement tumoral est à l'origine d'une immunosuppression locorégionale mais aussi, en conséquence, le relais d'action de molécules modulant son efficacité à la hausse ou à la baisse. Parmi ces molécules, certaines ont donc un effet théorique anticancéreux indirect, souvent identifié *in vitro* mais pas nécessairement *in vivo*, à savoir les bêtabloquants

(comme le propranolol), les antihypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (comme le losartan, cousin du telmisartan, utilisé chez le chat pour l'insuffisance rénale), certains inhibiteurs des tyrosines kinases oxydases (tocéranib, masitinib).

L'objet de cette présentation était de faire une synthèse de l'utilisation sur des petites séries de cas cliniques d'ostéosarcome ou de gliome cérébral des 3 molécules losartan, propranolol et tocéranib, associées par 2 ou 3, parfois avec un vaccin antitumoral pour les gliomes ou avec une autre molécule ciblant les TAN pour les ostéosarcomes (ladarixin). Les doses de losartan et de propranolol utilisées sont nettement supérieures aux doses recommandées pour leurs indications respectives.

Ces petites séries de cas cliniques permettent de valider la réalité biologique de la modulation du microenvironnement tumoral myéloïde, mettent en évidence des réponses cliniques partielles et tendent vers une augmentation de la survie sans récurrence, voire de la survie globale avec pour certains individus une atténuation très significative, ou même une disparition temporaire des métastases pulmonaires radiographiques. Il est toutefois trop tôt pour systématiser leur utilisation du fait de la trop faible taille des séries.

Il faut noter une bonne tolérance de l'association losartan-propranolol avec la chimiothérapie à base de carboplatine pour les ostéosarcomes, ainsi qu'après l'ajout du tocéranib en postchimiothérapie. Les AINS sont en revanche déconseillés en association avec le losartan.

### **Option's and evidence: novel diagnostics panel discussion**

*D'après les communications des Drs Esther Chon, Andi Flory, Gerald Post et Heather Wilson-Robles*

Vidium offre depuis l'année dernière la possibilité de séquencer l'ADN tumoral à partir de tissus obtenus par biopsie ou aspiration à l'aiguille fine. Ils classent les mutations identifiées sous forme de 3 familles de marqueurs biologiques (diagnostique, pronostique, thérapeutique).

Fidocure permet depuis 2019 le séquençage ADN et ARN à partir de lames paraffinées non colorées obtenues sur les pièces d'exérèse conservées dans le formol (3 500 cas). Ils recherchent 55 gènes préalablement identifiés comme fondamentaux et fréquemment rencontrés dans les cancers canins. Cette société offre, aux États-Unis seulement, la possibilité de financer en grande partie les thérapies ciblées permettant la correction théorique de ces mutations.

Vidium et Fidocure proposent donc de séquencer tout ou partie du génome tumoral. La discussion porte sur la significativité ou non des mutations identifiées. Comment passe-t-on du séquençage au traitement ? Quelle valeur ajoutée pour le patient ? Leur stratégie commune est de se baser sur la littérature scientifique, en particulier sur les profils mutagènes des différentes tumeurs chez l'Homme ainsi que sur les principales mutations identifiées dans les cancers humains et canins. Leurs données confirment la grande proximité entre l'Homme et le chien dans ce domaine. Leur approche consiste donc à accumuler le plus rapidement possible des données afin d'être capable à terme de définir une stratégie thérapeutique individualisée, documentée en termes d'efficacité et d'effets indésirables potentiels.

PetDx identifie l'ADN circulant tumoral sur une prise de sang.

Volition identifie les nucléosomes (la protéine histone entourée de l'hélice d'ADN dont elle est le support) sur une prise de sang.

PetDx et Volition ont donc pour ambition de fournir aux vétérinaires un outil simple pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi thérapeutique : faire un dépistage sur un patient sain, confirmer une hypothèse de cancer encore douteuse, trancher entre une hypothèse de cancer bénin ou malin, suivre la réponse sous traitement anticancéreux, anticiper une éventuelle récurrence après traitement. La solution de Volition semble moins précise, mais probablement plus facile à utiliser au quotidien, avec très prochainement la disponibilité d'un automate permettant la quantification des nucléosomes en clinique, sans avoir besoin d'envoyer un prélèvement en laboratoire. Pour le moment, le chat n'est concerné par aucune de ces avancées technologiques.

## Option's and evidence: mast cell panel discussion

*D'après les communications des Drs Douglas Tham, Graig Clifford, Cheryl London et Alana Pavuk*

Le Dr Tham a présenté le problème du ganglion dans le bilan d'extension du mastocytome. Si la présence ou l'absence d'une métastase ganglionnaire est sans conteste d'un grand intérêt pronostique, l'évaluation ganglionnaire pose plusieurs problèmes :

- Comment analyser ce ganglion locorégional ? Par cytologie ou par biopsie ? Il n'existe pas de consensus à ce sujet ;
- Est-on capable d'identifier le vrai ganglion sentinelle, et ce quelles que soient les options techniques utilisées à cet effet ? Il n'existe pas de consensus à ce sujet ;
- Faut-il, sur une tumeur de haut grade, retirer systématiquement le ganglion locorégional sans tenter d'identifier le ganglion sentinelle ? Certains articles semblent pencher en faveur de cette stratégie ;
- Faut-il systématiquement rechercher le ganglion sentinelle sur une tumeur de bas grade ? Certains articles ne semblent pas favoriser cette stratégie.

En l'absence de consensus, certains auteurs remettent donc en cause l'intérêt réel de la recherche du ganglion sentinelle. Les 4 intervenants conviennent qu'un consensus existe sur la nécessité d'évaluer systématiquement en cytologie le ou les ganglions locorégionaux avant tout acte chirurgical.

Le Dr Pavuk, pathologiste, a présenté une synthèse de l'évaluation de l'agressivité tumorale (haut ou bas grade). Il existe 5 paramètres pour l'évaluer :

- la recherche de la mutation du récepteur c-Kit sur les exons 8 et 11 : seule la mutation sur l'exon 11 est effectivement associée à un mauvais pronostic et supporte l'utilisation des thérapies ciblées ;
- la localisation de la mutation de la protéine Kit cytoplasmique ou membranaire : seule la localisation cytoplasmique, quelle que soit sa forme, est effectivement associée à un mauvais pronostic et supporte l'utilisation des thérapies ciblées ;
- le Ki67 ;

- l'AgNOR, un autre marqueur de prolifération au même titre que le Ki67 ;
- l'index mitotique (– 5 par champ).

Il existe 4 situations où le mastocytome peut donc être considéré comme un haut grade et traité par chimiothérapie et/ou thérapie ciblée :

- un bilan d'extension positif, quel qu'il soit (ganglion, foie, rate, moelle osseuse, etc.) ;
- des index de prolifération élevés, quels qu'ils soient, si possible concordants ;
- la présence d'une mutation de la protéine c-Kit sur l'exon 11 ou d'une localisation de la mutation c-Kit cytoplasmique ;
- un *grading* histologique de Patnaik III ou haut grade de Kiupel.

Le Dr London a tenté de comparer les différentes thérapies ciblées : laquelle choisir en premier lieu ? Tocéranib, masitinib, imatinib ?

Masitinib et imatinib ont un spectre d'action très proche et ciblé et présentent par ailleurs une activité immunomodulatrice anticancéreuse indépendante de la présence ou de l'absence de la mutation de la protéine Kit plus marquée que celle du tocéranib.

Les 4 intervenants ont dégagé un consensus en faveur de l'utilisation en 1<sup>re</sup> ligne du masitinib ou de l'imatinib, et ce pour une année si possible.

Ils confirment également le consensus sur l'utilisation d'une chimiothérapie préalablement à une thérapie ciblée avec utilisation de la vinblastine en 1<sup>re</sup> ligne.

Le Dr Clifford a présenté une synthèse de l'utilisation du Stelfonta® (tiglate de tigilanol). L'indication est aujourd'hui réservée aux mastocytomes canins de petit volume, distaux au coude et au jarret pour les mastocytomes sous-cutanés, sur tout le corps pour les mastocytomes cutanés.

Ce traitement doit être réservé aux tumeurs de bas grade après la réalisation préalable d'un bilan d'extension et d'une tentative d'évaluation, a minima par cytologie, voire par biopsie (quitte à attendre la cicatrisation du site de biopsie avant l'utilisation du tiglate de tigilanol), de la lésion principale (et du ou des ganglions locorégionaux également dans le cadre du bilan d'extension).

Le tiglate de tigilanol a été utilisé hors AMM avec succès chez le cheval, les NAC, y compris dans d'autres types tumoraux chez le chien et le chat : sarcome des tissus mous, mélanome, carcinome épidermoïde. Il ne s'agit toutefois que de cas individuels rapportés non publiés. ●

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