

Directeur de la publication: Claudie Damour-Terrasson

Rédacteur en chef: J.F. Morère (Villejuif)

Rédacteur en chef adjoint: P. Beuzebec (Suresnes)

Comité de rédaction: E. Carola - V. Diéras - S. Faivre
C. Le Tourneau - M. Lenoble - A. Lièvre - D. Moro-Sibilot
J.Y. Pierga E. Raymond - F. Scotté - J.P. Spano - A. Toledano
C. Tournigand

Conseil de rédaction: F. Bauduer - C. Boaziz - T. Bouillet
C. Hennequin - C. Louvet - S. Piperno-Neumann - O. Rixe

Comité scientifique: M. Boiron (Paris) - A. Demaille (Lille)
D. Khayat (Paris) - H. Laccourreye (Paris) - F. Larra (Angers)
D. Marée (Bordeaux) - M. Marty (Paris)
G. Meyniel (Clermont-Ferrand) - T. Philip (Lyon)
J. Rouëssé (Saint-Cloud) - M. Schneider (Nice) - T. Tursz† (Paris)

Comité de lecture: P. Amsalhem - A. Andremont - M. Azab
J.M. Bidart - P. Bouchard - P. Bougnoux - J. Bourhis - P. Brochard
J. Brugère - B.N. Bui - F. Calvo - P. Darteville - J.D. Dauplat
J.B. Dubois - B. Escudier - J. Feunteun - O. Gagey - A. Goudeau
A. de Gramont - S. Grandjouban - J. Grenier - J.J. Grob
J.B. Guastalla P. Kerbrat - A. Laplanche - E. Lartigau
J.L. Lefebvre - C. Lhomme B. Luboinski - D. Maranchi
J.N. Munck - M. Ozturk E. Pichard-Leandri - J.L. Pico - J.L. Pujol
E. Quoix - J.F. Rossi P. Rougier - H. Rubie - R. Sigal - H. Sobol
M. Spielmann J.P. Triboulet - F. Triebel - V. Trillet-Lenoir
D. Valteau-Couanet M. Vidaud - M. Ychou - M. Zerbib

Conseiller scientifique: H. Pujol (Montpellier)

Fondateur: Claudie Damour-Terrasson

Société éditrice: EDIMARK SAS

Président: Claudie Damour-Terrasson
Tél.: 01 46 67 63 00

Rédaction

Directeur des rédactions: Magali Pelleau

Secrétaire général de rédaction: Laurence Ménardais

Premiers secrétaires de rédaction: Anne-Claire Blanchet,
Virginie Condamine

Secrétaire de rédaction: Élodie Ruhr

Rédacteurs-réviseurs: Sylvie Duverger, Philippe-André Lorin,
Isabelle Mora

Infographie et multimédia

Premier rédacteur graphiste: Didier Arnout

Rédacteurs graphistes: Stéphanie Dairain, Thibault Menguy,
Romain Meynier, Dino Perrone

Dessinateurs d'exécution: Véronique Beuvignon, Florence Langlais

Infographiste multimédia: Christelle Ochin

Webmaster: Mouna Issaadi-Allem

Commercial

Directeur des opérations: Béatrice Malka-Tisserand

Directeur du développement commercial:

Sophia Huleux-Netchevitch

Directeur des ventes: Chantal Géribi

Régie publicitaire et annonces professionnelles

Valérie Glatin - Tél.: 01 46 67 62 77

Abonnements

Responsable/responsable adjoint:

Badia Mansouri/Florence Lebreton

Tél.: 01 46 67 62 74/87 - Fax: 01 46 67 63 09



44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris

Tél.: 01 46 67 63 00

E-mail: contacts@edimark.fr

Site Internet: www.edimark.fr

Adhérent au SPEPS

Revue indexée dans la base ICMJE

Illustration de couverture: © Stéphane Lefebvre

➤ Actualités génomiques et thérapies ciblées 3

▷ Analyse pangénomique et thérapies ciblées

▷ Prise en charge du myélome multiple: actualités ASCO® 2018

▷ Signatures génomiques et cancer du sein

▷ Génomique et inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire

▷ Actualités génomiques dans le cancer du poumon

➤ Actualités génomiques en immunothérapie 9

▷ Quels marqueurs prédictifs pour l'immunothérapie en oncologie thoracique ?

▷ Actualités génomiques en immunothérapie dans les cancers digestifs

▷ Actualités génomiques en immunothérapie des cancers du sein triple-négatifs

AVANT-PROPOS

Médecine génomique : prévention et innovation thérapeutique

Sommes-nous prêts pour une médecine personnalisée ?

D'après le 4^e congrès de la SFMPP

Les nouvelles technologies, et en particulier le séquençage du génome, constituent de nouveaux outils pour combattre les cancers avec une précision rarement atteinte dans l'histoire de la médecine, et une possibilité de prédictions et d'actions préventives. Créée il y a 5 ans, la Société française de médecine prédictive et personnalisée (SFMPP) a accueilli cette année plus de 350 participants à son congrès annuel avec un programme scientifique axé sur la médecine prédictive, dans les maladies rares et en cancérologie. Sont rapportées dans ce numéro les principales communications présentées dans le domaine de la cancérologie autour des résultats présentés récemment.

Actualités génomiques et thérapies ciblées

N. Charbonnier (Vaucresson)

Analyse pangénomique et thérapies ciblées

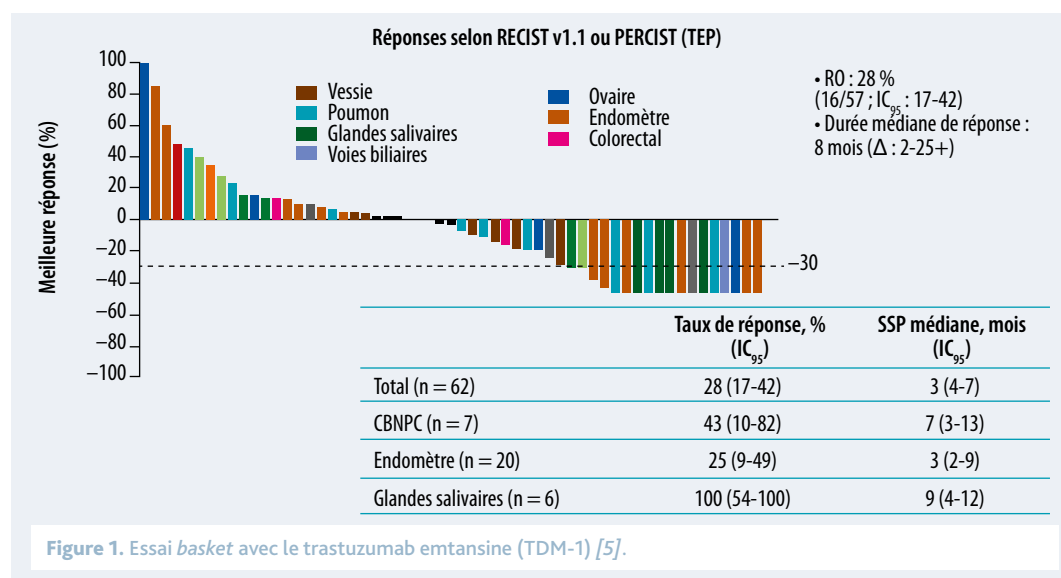
D'après la communication d'Olivier Trédan

Plusieurs études françaises, MOSCATO, SHIVA et ProFILER ont évalué l'intérêt de réaliser un *screening* moléculaire large, quels que soient la tumeur primitive, les traitements reçus antérieurement et la situation clinique (tumeurs solides, hémopathies malignes de l'adulte et de l'enfant), afin d'identifier des anomalies moléculaires pouvant être ciblées et ou proposer des thérapies spécifiques aux patients. Dans l'étude française ProFILER qui portait sur environ 2 600 patients, plus de 1 patient sur 2 présentait au moins une anomalie moléculaire actionnable (1). Ces données ont confirmé l'existence d'anomalies moléculaires communes à plusieurs types de cancer, comme HER2. L'une des limites de ce type d'étude en France est l'accès à la thérapie ciblée en présence d'une anomalie spécifique, en dehors d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'essais cliniques disponibles. Le même type de résultats a été retrouvé par l'équipe de San Francisco de Korn et al. (2). Le Memorial Sloan Kettering Cancer Center, à New York, a mis en place un vaste programme de *screening* moléculaire dont les données, régulièrement actualisées pour chaque gène (fréquence allélique, fréquence par type de tumeur), peuvent être consultées sur le site OncoKB (www.oncokb.org) [3].

L'exemple d'HER2

Cette année, Hyman et al. (4) ont publié les résultats de l'essai SUMMIT qui évaluait les effets d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) pan-HER, le **nélatinib**, dans le traitement de différents cancers avec mutation de HER2 (sauf cancers du sein et cancers gastriques). Les résultats apportent la preuve du concept de l'intérêt d'un traitement spécifique pour une anomalie oncogénique définie avec un petit groupe de patients ayant présenté des réponses prolongées.

Déjà enregistré dans le cancer du sein métastatique, le **trastuzumab emtansine (TDM-1)**, anticorps conjugué, a fait l'objet d'un essai Basket dans lequel ses effets ont été évalués chez 62 patients atteints d'un cancer avec amplification de HER2 (cancer bronchique, cancer colorectal, cancer de la vessie, cancer de l'endomètre, cancer des glandes salivaires), ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement (5) [figure 1]. Des amplifications de HER2 ont été rapportées avec une fréquence de 2 à 10 %. Le traitement a induit une réponse objective chez 28 % des patients avec une durée moyenne de réponse de 8 mois. Alors que les cancers de la vessie et les cancers colorectaux ne semblent pas sensibles à cette approche thérapeutique, des taux de réponse objective de 43 %, 25 % et 100 % ont été observés chez les patients atteints respectivement d'un cancer bronchique (n = 7), d'un cancer de l'endo-



mètre (n = 20) ou d'un cancer des glandes salivaires (n = 6), avec des médianes de survie sans progression de 3 à 9 mois.

Des premières données ont été présentées au congrès de l'ASCO® avec d'autres inhibiteurs de HER2 :

➤ **Nouvel anticorps conjugué, le trastuzumab déruxtécan** (inhibiteur de topoisomérase 1) avec une étude de phase précoce menée chez des patients atteints d'un cancer surexprimant HER2 (cancer du sein HER2+ : 99 patientes ; cancer du sein exprimant faiblement HER2 : 34 patientes ; cancer de l'estomac HER2+ : 44 patients ; autres types de cancers : 31 patients), qui a montré des taux de réponse objective compris entre 38,7 % et 54,5 %. La survenue de pneumopathies interstitielles pourrait cependant limiter le développement de cette molécule (6).

➤ **Des anticorps bispécifiques anti-HER2**, ciblant la protéine et le système immunitaire, sont aussi développés dans différents types de cancers exprimant HER2 : une première étude de phase I menée avec le **ZW25, anticorps bispécifique anti-HER2** ciblant les domaines extracellulaires 2 et 4 de HER2, a montré des taux de réponse partielle de 36 % et des stabilisations dans 18 % des cas (7).

Les programmes AcSé ont été mis en place en France afin de fournir un accès privilégié à certaines thérapies ciblées onéreuses. Les effets du crizotinib ont été évalués dans ce contexte chez 242 patients atteints d'un cancer bronchique avec amplification de MET, translocation de ROS ou certaines mutations de MET, d'un cancer œsogastrique ou d'une tumeur fibroblastique inflammatoire avec translocation de ALK ou de ROS (8). Des taux de réponse non négligeables ont été déjà observés et cette étude de cohorte se poursuit actuellement (*tableau*).

Prise en charge du myélome multiple : actualités ASCO® 2018

D'après la communication de Mohamad Mohty

D'immenses progrès ont été réalisés au cours de ces dernières années dans le myélome multiple (MM) avec 5 nouvelles AMM et un allongement considé-

nable de la survie. Alors que dans les années 1980 aucune option thérapeutique ne pouvait être proposée au moment de la rechute, aujourd'hui, les patients peuvent recevoir jusqu'à 10 lignes de traitement, transformant cette maladie en pathologie chronique avec des survies dépassant 15 à 20 ans. Ces nouveaux médicaments sont des inhibiteurs du protéasome, des *immunomodulatory imide drug* (IMiD) et des anticorps monoclonaux.

Les IMiD

Après la thalidomide dont les premiers effets dans le MM ont été décrits en 1999, le lénalidomide et le pomalidomide ont été développés dans cette indication, et de nouveaux dérivés sont en cours d'évaluation. Au dernier congrès de l'ASCO®, les premiers résultats de l'étude de phase III, OPTIMISMM, qui comparait les effets d'une triple association pomalidomide-bortézomib (inhibiteur du protéasome)-faibles doses de dexaméthasone versus doublet bortézomib-faibles doses de dexaméthasone, chez des patients atteints d'un MM en rechute ou réfractaire, ont été présentés (9). La survie sans progression, critère principal de l'essai, était de 11,20 mois dans le bras expérimental versus 7,10 mois dans le bras contrôle (HR = 0,41) [*figure 2*], et ce bénéfice était observé indépendamment des traitements reçus antérieurement. Par ailleurs, il n'a pas été rapporté de toxicité surajoutée dans la triple association.

Inhibiteur du protéasome

Après le bortézomib, premier inhibiteur du protéasome, des médicaments de deuxième génération, plus efficaces et administrés par voie orale, comme le carfilzomib, ont été développés dans le MM. Afin d'optimiser le rythme d'administration du carfilzomib, jusque-là bihebdomadaire, l'étude de phase III, ARROW, a évalué la possibilité d'utiliser de plus fortes doses de carfilzomib à 70 mg/m² mais avec une seule administration par semaine versus la dose standard de 27 mg/m² (10). Les résultats présentés au congrès de l'ASCO® sont en faveur de la forte dose avec une seule administration par semaine, sans augmentation de toxicité, notamment cardiovasculaire, et avec une supériorité en termes de survie sans progression (médiane de 11,2 versus 7,6 mois) et de taux de réponse objective (62,9 versus 40,8 %) par rapport au traitement standard (*figure 3*).

Tableau. Programme AcSé Crizotinib.

Cancer	n	Taux de réponse, % (IC ₉₅)
Poumon MET amplifié	25	28 (16-46)
Poumon ROS1 transloqué	37	54 (38-70)
Poumon MET muté	28	18 (4-32)
Œsogastrique MET amplifié	9	33 (7-70)
TMFI* ALK/ROS transloqué	8	38 (9-76)

* Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires.

Anticorps monoclonaux anti-CD38

Plusieurs anticorps monoclonaux anti-CD38 sont actuellement développés : le daratumumab, l'isatuximab et le MOR202. Le daratumumab, qui cible le CD38 présent à la surface des plasmocytes, est indiqué dans le traitement du MM en rechute ou réfractaire, en monothérapie et en association avec un IMiD, le lénalidomide ou un inhibiteur du protéasome, le bortézomib. Une étude de phase I rapportée à l'ASCO® a évalué l'association daratumumab-carfilzomib-faibles doses de dexaméthasone chez des patients réfractaires aux autres thérapies (11).

Le taux de réponse objective était de 84 % dont 11 % de réponses complètes stringentes, les taux de survie sans progression et de survie globale à 1 an étaient respectivement de 71 % et 82 %, et ce, sans toxicité supplémentaire. Ces résultats devraient permettre le développement d'études de phase II et III avec cette nouvelle association.

CAR T-cells

Deux "produits" CAR T-cells ont reçu en juillet dernier une AMM par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et dans les lymphomes non hodgkiniens agressifs avec des résultats remarquables. Le MM devrait être le troisième candidat avec des CAR T-cells ciblant spécifiquement le BCMA (*B-cell Antigen Maturation*), antigène situé sur les plasmocytes.

La mise à jour d'une étude de phase I menée avec des CAR T-cells chez 43 patients atteints d'un MM très avancé, ayant reçu déjà 7 à 8 lignes de traitement, rapportait une survie sans progression de 11,8 mois en population globale et de 18 mois chez les 16 patients qui avaient une maladie résiduelle négative (12). Par ailleurs, un effet dose était observé et la réponse ne dépendait pas du niveau d'expression de l'antigène.

Signatures génomiques et cancer du sein

D'après la communication de Joseph Gligorov

Parmi les nombreuses communications présentées à propos du cancer du sein au dernier congrès de l'ASCO®, 2 études particulièrement intéressantes concernaient des signatures génomiques ou des outils permettant d'améliorer la prise en charge des patientes.

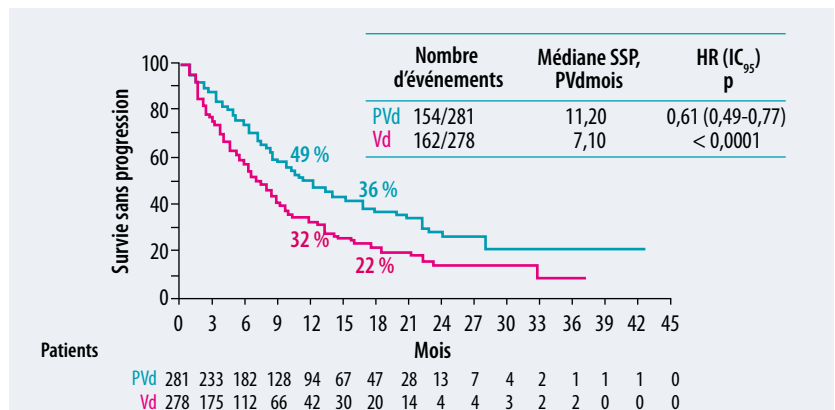


Figure 2. Étude OPTIMISM : résultats sur la survie sans progression (SSP).

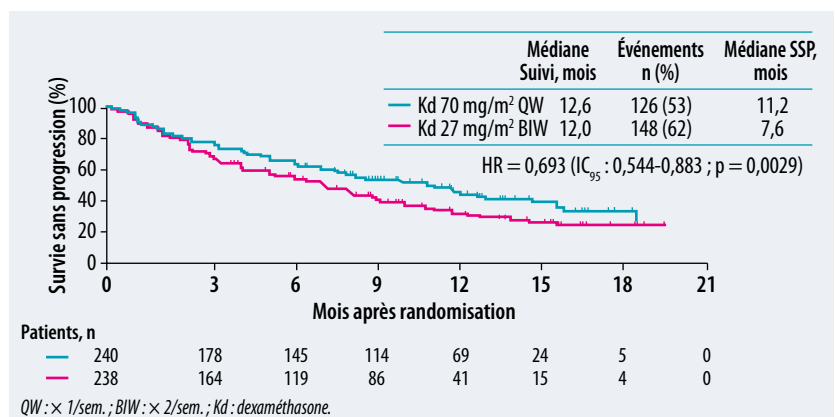


Figure 3. Étude ARROW : survie sans progression (SSP).

En situation adjuvante, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+

Alors que l'efficacité du traitement antihormonal en adjuvant a été largement prouvée et confirmée dans les cancers du sein RH+, le bénéfice lié à la chimiothérapie restait mal cerné. Le développement des signatures génomiques à visée pronostique a permis la mise en place de l'étude TAILORx, essai de désescalade de chimiothérapie basé sur les données de la signature ONCOTYPE DX®, dont les résultats ont été présentés en session présidentielle à l'ASCO® (13). Au total, 10 273 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé RH+ ont été incluses et les données de la signature ONCOTYPE ont permis de les classer dans 3 groupes en fonction de leur risque de rechute (groupe à faible risque, groupe à risque intermédiaire et groupe à risque élevé). Les 6 711 patientes du groupe à risque intermédiaire ont été randomisées dans 2 groupes de traitement, antihormonal seul ou associé à une chimiothérapie. Les résultats de cette étude de non-infériorité ont montré des résultats comparables en

population globale entre les 2 approches de traitement, sur la survie sans maladie invasive (critère principal), la survie sans rechute et la survie globale, et donc une absence de bénéfice de la chimiothérapie dans cette population (figure 4). La taille et le grade tumoral, le statut ménopausique et le risque clinique ne modifiaient pas les résultats obtenus avec ou sans chimiothérapie ; en revanche, l'âge était un critère discriminant puisque les patientes âgées de moins de 50 ans avec un cancer du sein de risque intermédiaire bénéficiaient de la chimiothérapie, ce qui n'était pas le cas des patientes âgées de plus de 50 ans. Ces données constituent donc une grande avancée pour le traitement adjuvant des cancers du sein RH+ avec une signature génomique qui permet de prédire l'absence de bénéfice de la chimiothérapie chez des patientes qui, jusque-là, auraient systématiquement reçu une chimiothérapie en association avec le traitement antihormonal. Il reste cependant légitime de continuer de proposer une chimiothérapie aux patientes âgées de moins de 50 ans présentant un risque de rechute intermédiaire évalué par la signature génomique ONCOTYPE DX®.

En situation métastatique, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+

L'intérêt d'associer un inhibiteur de "cyclin-dependent kinases" qui cible CDK4/6 et un traitement anti-hormonal (antiaromatase ou fulvestrant) a été démontré en 1^{re}, 2^e et 3^e lignes. Au moment de la progression sous traitement, la question qui se pose est de savoir s'il est légitime ou non de poursuivre l'inhibiteur de CDK4/6 et si le traitement anti-hormonal doit être modifié. Le travail présenté à l'ASCO® par Turner et al. a consisté à analyser le profil de l'ADN tumoral circulant avant le début du

traitement et au moment de la progression, chez 193 patientes incluses dans PALOMA-3 (palbociclib + fulvestrant versus fulvestrant seul), afin d'identifier l'apparition de certaines anomalies moléculaires éventuellement associées à la résistance au traitement (14) :

- Les patientes traitées par palbociclib + fulvestrant qui n'avaient pas acquis de mutation au cours du suivi présentaient une survie sans progression moins élevée que celles avec de nouvelles mutations (7,4 versus 13,6 mois), suggérant l'existence d'une population tumorale plus agressive dès le début du traitement.
- Plusieurs types de mutations développées sous traitement ont été identifiées dans cette population : des mutations HER2 (4 % des cas), des mutations de FGFR2/3 (1,6 % des cas) et des mutations de la protéine du rétinoblastome (4,8 % des cas). L'acquisition d'une mutation du rétinoblastome induisant un signal d'activation du cycle cellulaire indépendant du contrôle par les CDK *cyclin-dependent kinases*, suggère qu'il n'est probablement pas utile de poursuivre le traitement inhibant les CDK4/6. Des mutations du récepteur aux estrogènes, en particulier des mutations de ESR1, ont été également observées chez 15 % des patientes traitées par l'association palbociclib-fulvestrant.

Génomique et inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire

D'après la communication d'Éric Pujade-Lauraine

Les inhibiteurs de PARP, comme l'olaparib, qui ciblent les mécanismes impliqués dans la réparation de l'ADN et en particulier la voie de la recombinaison homologue, sont maintenant indiqués dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire, chez les patientes présentant une mutation du gène BRCA et en réponse à une chimiothérapie à base de platine. En réalité, ce traitement est également actif chez des patientes qui ne présentent pas de mutation de BRCA, et des résultats négatifs ne permettent donc pas de prédire une absence de réponse. La question qui se pose aujourd'hui est donc d'identifier le ou les meilleurs critères prédictifs de sensibilité aux inhibiteurs de PARP. Chez les patientes très longues répondeuses au traitement, sans rechute pendant au moins 2 ans, la sensibilité aux sels de platine et le fait d'avoir présenté une réponse complète avant la maintenance semblent mieux corrélés que le statut mutationnel et le profil HRD, avec l'efficacité de ces traitements. Au cours de l'étude QUADRA, 460 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé et de haut grade, parmi lesquelles 48 % étaient HRD positif et 19 % mutées

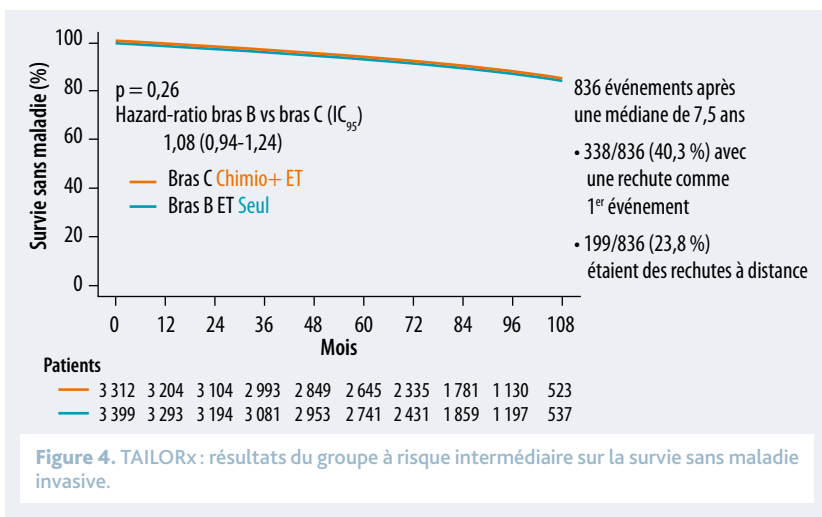


Figure 4. TAILORx : résultats du groupe à risque intermédiaire sur la survie sans maladie invasive.

BRCA, ayant déjà reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie, ont été traitées par niraparib. Les taux de réponse les plus élevés ont été de 38 % chez les patientes qui présentaient à la fois une sensibilité aux sels de platine et une mutation de BRCA (15). Le profil HRD semblait moins performant que le statut mutationnel BRCA. Par ailleurs, une analyse complémentaire de l'étude SOLO2 suggère que l'absence de perte d'hétérozygotie pourrait être associée à une résistance primaire aux agents ciblant l'ADN (16).

Des effets synergiques ont été rapportés, d'une part, entre inhibiteurs de PARP et antiangiogéniques et, d'autre part, entre inhibiteurs de PARP et traitements d'immunothérapie, et ce, indépendamment du statut BRCA. L'association niraparib-pembrolizumab a été évaluée dans l'étude TOPACIO/KEYNOTE-162 chez 62 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire multitraité avec des résultats qui rapportaient un taux de réponse d'environ 25 %, et ce, indépendamment du statut BRCA et HRD (17).

Où en est-on aujourd'hui avec les inhibiteurs de PARP ?

- Plusieurs essais (SOLO-1, PAOLA et PRIMA) évaluent ces molécules en traitement de 1^{re} ligne avec des résultats positifs de l'étude SOLO-1 d'après un récent communiqué de presse. Le programme GREAT mis en place devrait permettre la recherche précoce d'une mutation de BRCA dès le diagnostic de cancer de l'ovaire, afin d'orienter le traitement dès la 1^{re} ligne.
- Les résultats de l'étude PAOLA, et en particulier les données de recherche translationnelle, menée avec l'association inhibiteur de PARP et antiangiogénique (olaparib + bévacicumab versus bévacicumab) sont très attendus.
- L'instabilité génomique induite par les inhibiteurs de PARP, augmente la charge mutationnelle et les taux de néo-antigènes. Dans cette optique, l'essai FIRST qui débutera prochainement, comparera les effets d'une chimiothérapie avec ou sans bévacicumab, associée ou non à un inhibiteur de PARP, le niraparib avec ou sans inhibiteur de PD-1 (TSR-042).

Actualités génomiques dans le cancer du poumon

D'après la communication de Jean-Louis Pujol (CHU de Montpellier)

Des progrès impressionnants sont réalisés depuis une dizaine d'années dans les cancers bronchiques, en particulier dans le domaine de la médecine prédictive et de précision. À ce jour, il existe au moins 8 cibles moléculaires (EGFR, ALK, BRAF, ROS1, HER2, cMET, RET et NRTK) pour lesquelles une thérapie

ciblée peut être proposée chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé.

Altérations de la voie de l'EGFR

Les altérations de la voie de l'EGFR sont les anomalies moléculaires les mieux cernées dans les CBNPC. Des mutations activatrices de l'EGFR, délétions de l'exon 19 et mutations de type L858R, sont rapportées chez 11 % des patients caucasiens atteints de CBNPC avancé. Une méta-analyse récente des essais randomisés menés avec des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (ITK EGFR) de 1^{re} (erlotinib, géfitinib) et de 2^e génération (afatinib) en 1^{re} ligne de traitement rapporte une réduction du risque de progression et une diminution du risque de détérioration de la qualité de vie d'environ 50 % (18). Plusieurs mécanismes de résistance à ces ITK EGFR administrés en 1^{re} ligne ont été mis en évidence : l'apparition d'une mutation T790M, très fréquente, identifiée dans 55 à 60 % des cas, des altérations moléculaires touchant d'autres voies de signalisation (amplification de MET, mutation de BRAF, mutation de RAS, amplification de HER2) et la transformation de l'adénocarcinome en cancer bronchique à petites cellules (CBPC). Alors que les cellules tumorales avec mutation T790M semblent caractérisées par une croissance plutôt lente, les autres anomalies moléculaires situées plutôt sur la voie RAS ou PIK3CA sont associées à des tumeurs plus agressives. Différentes stratégies destinées à retarder l'apparition de ces résistances sont en cours d'évaluation : blocage dual du récepteur à l'EGF par l'association cétuximab-afatinib, association inhibiteur de MET-ITK EGFR de 1^{re} génération, association ITK EGFR-chimiothérapie.

De nouveaux ITK EGFR ? De nouvelles indications

L'étude AURA3 a mis en évidence un bénéfice significatif sur la survie sans progression, en faveur de l'osimertinib (versus chimiothérapie), ITK EGFR de 3^e génération, en présence d'une mutation de résistance de l'EGFR T790M, développée chez des patients présentant un CBNPC avancé et en progression après un traitement de 1^{re} ligne par ITK EGFR (19). Et maintenant, l'analyse de l'ADN tumoral circulant peut permettre de détecter l'apparition de cette mutation T790M sous traitement. L'essai coordonné par Soria et al. en traitement de 1^{re} ligne des CBNPC avancés avec mutation de l'EGFR a démontré l'efficacité de l'osimertinib plus en amont, avec ces résultats significatifs (versus ITK EGFR de 1^{re} génération) sur la survie sans progression

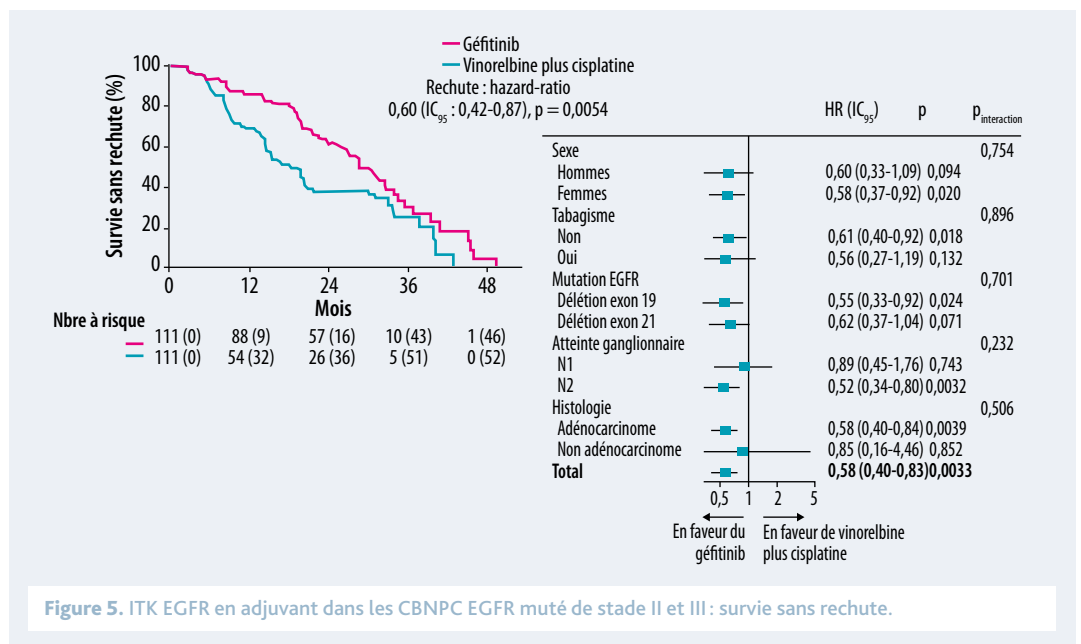


Figure 5. ITK EGFR en adjuvant dans les CBNPC EGFR muté de stade II et III : survie sans rechute.

et la survie globale (20). Parallèlement, le géfitinib a été développé avec succès (versus chimiothérapie) en adjuvant dans les CBNPC de stade II-III (N1-N2) EGFR muté (figure 5). En revanche, des résultats

plus modestes ont été obtenus avec les traitements d'immunothérapie anti-PD-1/L1 dans les CBNPC avancés avec mutation de l'EGFR, probablement en raison de leur faible charge mutationnelle. ■

N. Charbonnier déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- O Tredan, V Corset, Q Wang et al. Routine molecular screening of advanced refractory cancer patients: an analysis of the first 2490 patients of the ProfilER Study. ASCO 2017, abstr. LBA100.
- WM Korn et al. Reshaping cancer care delivery through multidisciplinary molecular tumor boards. AACR 2018.
- Solit DB. Defining the actionable genome. AACR 2018.
- DM Hyman, SA Piha-Paul, DB Solit et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature 2018;55:189-94.
- Li BT, Makker V, Buonocore DJ et al. A multi-histology basket trial of ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified cancers. ASCO 2018, abstr. 2502.
- H. Iwata, K Tamura, T Doi et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-expressing solid tumors: long-term results of a large phase 1 study with multiple expansion cohorts. ASCO 2018, abstr. 2501.
- Meric-Bernstam F, Beeram M, Mayordomo JJ et al. Single agent activity of ZW25, a HER2 targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2 expressing cancers. ASCO 2018, abstr. 2500.
- Vassal G, Cozic N, Ferretti G et al. Biomarker-driven access to crizotinib in ALK, MET, or ROS1 positive (+) malignancies in adults and children: the French National AcSé Program. ASCO 2018, abstr. 2504.
- PG Richardson, AO Rocafiguera, M Beksac et al. Pomalidomide (POM), bortezomib, and low-dose dexamethasone (Pvd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial. ASCO 2018, abstr. 8001.
- MV Mateos, P Moreau, JR Berenson et al. Once-weekly vs twice-weekly carfilzomib (K) dosing plus dexamethasone (d) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): results of the randomized phase 3 study ARROW. ASCO 2018, abstr. 8000.
- A Chari, J Martinez-Lopez, MV Mateos et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib and dexamethasone (D-Kd) in lenalidomide (Len)-refractory patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (MM): Subgroup analysis of MMY1001. ASCO 2018, abstr. 8002.
- NS. Raje, JG. Berdeja, Y Lin et al. bb2121 anti-BCMA CAR T-cell therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results from a multicenter phase I study. ASCO 2018, abstr. 8007.
- Sparano JA, James Gray R, Wood W et al. TAILORx: phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. ASCO 2018, abstr. LBA1.
- NC Turner, B O'Leary, R Cutts et al. Genetic landscape of resistance to CDK4/6 inhibition in circulating tumor DNA (ctDNA) analysis of the PALOMA3 trial of palbociclib and fulvestrant versus placebo and fulvestrant. ASCO 2018, abstr. 1001.
- Moore K, Secord AA, Geller MA et al. QUADRA: A phase 2, open-label, single-arm study to evaluate niraparib in patients (pts) with relapsed ovarian cancer (ROC) who have received ≥3 prior chemotherapy regimens. ASCO 2018, abstr. 5514.
- Timms K, Brown JS, Hodgson DR et al. Locus-specific loss of heterozygosity (LOH) in BRCA1/2 mutated (mBRCA) ovarian tumors from the SOLO2 (NCT01874353) and Study 19 (NCT00753545) clinical trials. ASCO 2018, abstr. 5563.
- Konstantinopoulos PA, Waggoner SE, Vidal GA et al. TOPACIO/KEYNOTE-162 (NCT02657889): a phase 1/2 study of niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with advanced triple-negative breast cancer or recurrent ovarian cancer (ROC)— results from ROC cohort. J Clin Oncol 2018;36 (suppl. abstr 106) ASCO 2018.
- Lee CK, Davies L, Wu YL et al. Gefitinib or erlotinib vs chemotherapy for EGFR mutation-positive lung cancer: individual patient data meta-analysis of overall survival. J Natl Cancer Inst 2017;109(6).
- Mok TS, Wu YL, Ahn M-J et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017;376:629-40.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.

Actualités génomiques en immunothérapie

N. Charbonnier (Vaucluse)

Quels marqueurs prédictifs pour l'immunothérapie en oncologie thoracique ?

D'après la communication de Paul Hofman (Nice)

Le fait que seuls environ 15 à 20 % des patients présentent une réponse à l'immunothérapie en 1^{re} ligne en monothérapie, et que certains contextes particuliers (réponses tardives, hyperprogressions tumorales, complications sévères liées à la toxicité du traitement) puissent survenir font qu'il est important de pouvoir identifier en amont des critères associés à la réponse ou à la résistance au traitement, ou à la toxicité de ces traitements.

L'immunohistochimie PD-L1, seul biomarqueur validé en 2018

L'expression de PD-L1 évaluée en immunohistochimie (IHC) est à ce jour le seul biomarqueur validé en oncologie thoracique (*figure*), recommandé dans les AMM des inhibiteurs de PD-1/L1. Cependant, l'expression de PD-L1, variable d'un site tumoral à un autre, peut évoluer au cours du temps et augmenter après une radiothérapie ou une chimiothérapie. Sur le plan technique, il existe une variabilité des résultats interobservateurs bien améliorée par des formations adaptées. Par ailleurs, alors que des réponses aux traitements d'immunothérapie sont observées chez des patients dont la tumeur n'exprime pas PD-L1, certains patients qui présentent une surexpression de PD-L1 sur 100 % des cellules tumorales peuvent ne pas répondre à cette approche. L'hétérogénéité tumorale de PD-L1 constitue une difficulté importante avec des niveaux d'expression de PD-L1 variables au sein même de la tumeur primitive et cela a été particulièrement bien montré dans l'étude de Khunger et al. présentée au dernier congrès de l'ASCO® (1). Des résultats différents de l'expression de PD-L1 sont observés selon les tests utilisés, et plusieurs études sont en cours afin d'évaluer les taux de concordance et de discordance des résultats obtenus avec les différents tests.

- Une biologie difficile à intégrer
- Des interrogations d'ordre technique
- Une interprétation immunohistochimique pas si facile que cela
- Une prédiction à la réponse thérapeutique parfois mise en défaut

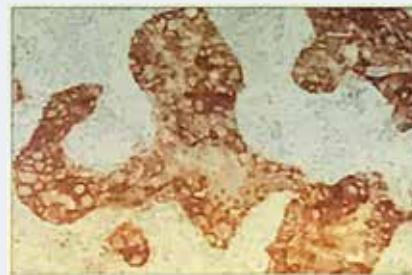


Figure. L'IHC PD-L1 : biomarqueur "validé et obligatoire" en oncologie thoracique mais biomarqueur fragile.

La charge tumorale mutationnelle, un biomarqueur prometteur ?

La charge mutationnelle est un facteur prédictif confirmé de réponse à l'immunothérapie, qui semble surtout associé à des réponses de longue durée en 1^{re} ligne, ce qui n'est pas le cas de la surexpression de PD-L1 (2). Associée aux résultats concernant l'expression de PD-L1, la charge mutationnelle tumorale pourrait permettre de renforcer la prédiction de la sensibilité d'une tumeur à ces traitements (3). Mais comme pour l'histochimie, ce critère de charge mutationnelle va devoir être validé et mieux exploré sur les plans technique et pratique (qualité, seuils de sensibilité, recherche de gènes sur panels/exome, délai des résultats). Alors que ces 2 biomarqueurs sont individuellement associés à un bénéfice clinique durable, la charge tumorale mutationnelle n'est pas corrélée au statut PD-L1. Avec les nouvelles données significatives obtenues avec l'association immunothérapie-chimiothérapie dans le traitement de 1^{re} ligne des CBNPC, il va falloir valider le caractère prédictif de réponse de ces 2 biomarqueurs et élaborer des algorithmes de traitement

en fonction de la positivité de l'un ou l'autre de ces biomarqueurs ou des 2.

Perspectives

D'autres critères prédictifs de la réponse à l'immunothérapie comme l'infiltration lymphocytaire sur le site tumoral (TIL), les mutations de STK11/LKB1 ou encore le microbiote sont en cours d'évaluation (4, 5). Les biopsies liquides, non invasives et répétables, pourraient aussi permettre d'évaluer l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales circulantes (CTC) avec une bonne corrélation rapportée entre les résultats du tissu tumoral et des CTC (6).

Actualités génomiques en immunothérapie dans les cancers digestifs

D'après la communication de Thierry André (hôpital Saint-Antoine, Paris)

Au sein des cancers digestifs, ce sont principalement les tumeurs microsatellites instables (MSI) qui représentent 5 % des cancers du côlon métastatiques et environ 20 % des cancers du côlon non métastatiques qui répondent aux nouvelles approches d'immunothérapie. Dans les cancers digestifs, l'expression de PD-1/L1 n'est pas performante pour prédire la sensibilité d'une tumeur à un traitement d'immunothérapie et peu de données sont aujourd'hui disponibles avec la charge mutationnelle. L'immunoscore mis au point par l'hôpital européen Georges-Pompidou, qui intègre l'infiltration lymphocytaire CD3, CD4 et CD8, apporte des informations pronostiques, mais n'est pas encore utilisé en pratique pour orienter le choix des traitements. Actuellement, pour les cancers digestifs, le seul facteur prédictif de sensibilité aux inhibiteurs de PD-1/L1 est donc le statut MSI avec des taux de réponse élevés et de longues durées de réponse.

Trois techniques permettent d'identifier le statut MSI: l'immunohistochimie (simple, rapide, peu coûteuse, avec de fortes sensibilité et spécificité), la PCR qui nécessite des cellules tumorales et le séquençage du génome. Dans le cancer du côlon, le statut MSI est un facteur pronostique qui évolue en fonction du stade: de bon pronostic dans les stades II du fait d'un système immunitaire fonctionnel, et de mauvais pronostic au stade IV lié à la surexpression d'un certain nombre de *checkpoints* induisant un échappement

du contrôle immunitaire. Les tumeurs MSI sont caractérisées par une infiltration importante de lymphocytes CD3, CD4 et CD8 et de nombreux néo-antigènes.

Sur le plan clinique, la première étude ayant suggéré des résultats prometteurs dans les cancers MSI+ avec un traitement d'immunothérapie, le pembrolizumab, est celle menée par Le et al. (7), ayant inclus 83 patients atteints d'un cancer multitraité, réfractaire aux traitements. Dans cette première étude, des taux de réponses de l'ordre de 57 % pour les cancers colorectaux avec de longues durées de réponse ou de contrôle de la maladie ont été mis en évidence chez les patients MSI+, ce qui n'était pas le cas des patients MSS (microsatellites stables). Ces résultats ont été confirmés 2 ans plus tard par la même équipe sur une cohorte plus importante de patients (8). Overman et al. ont mené une étude de phase I/II chez 193 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique MSI+ multitraité, afin d'évaluer les effets du nivolumab seul, inhibiteur de PD-1, ou associé à l'ipilimumab, inhibiteur de CTLA4 (9, 10). Les patients traités par nivolumab seul ont présenté une réponse objective dans 34 % des cas ou un contrôle de la maladie dans environ 50 % des cas, avec des taux de survie sans progression à 12 et 18 mois de 41 et 52 % respectivement. Des résultats encore plus impressionnants ont été rapportés avec l'association nivolumab-ipilimumab avec des taux de réponse objective de 55 % et des taux de contrôle de la maladie de 82 %; bien qu'il s'agissait d'une étude non randomisée, l'efficacité de l'association nivolumab-ipilimumab semble supérieure à celle de du nivolumab en monothérapie. Dans cet essai, les taux de réponse et les taux de contrôle de la maladie étaient indépendants de l'expression de PD-L1, du profil mutationnel BRAF et de l'existence ou non d'un syndrome de Lynch. Une étude de phase III, KEYNOTE-177, est en cours avec le pembrolizumab versus chimiothérapie dans le traitement de 1^{re} ligne des cancers colorectaux MSI+ ou dMMR.

Actualités génomiques en immunothérapie des cancers du sein triple-négatifs

D'après la communication d'Anthony Gonçalves

Les cancers du sein triple-négatifs, tumeurs relativement proches des tumeurs avec mutation de *BRCA1/2*, présentent une instabilité génomique et des défauts de réparation de l'ADN. Au sein de

ces tumeurs triple-négatives, il existe un sous-type immunomodulateur caractérisé par une activation immunitaire et une forte infiltration lymphocytaire (TIL), facteur de bon pronostic après une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Par ailleurs, l'expression de PD-L1, plus fréquente dans les tumeurs triple-négatives ou *basal like* est aussi associée à un pronostic favorable. Ces données ont conduit au développement des traitements d'immunothérapie, inhibiteurs de PD-1/L1 dans ces formes triple-négatives. Des premiers résultats ont été obtenus avec des taux de réponses modestes de 0 à 25 %, mais il s'agissait de réponses durables avec des survies prolongées, et une efficacité plus fréquente en traitement de 1^{re} ligne et en cas de surexpression de PD-L1. Parmi les biomarqueurs analysés, l'infiltration lymphocytaire au sein du site tumoral est associée à une forte probabilité de réponse, et la présence de lymphocytes T CD8 semble apporter une valeur prédictive de réponse supplémentaire (11). L'impact prédictif de la charge mutationnelle a été analysé dans une méta-analyse ayant inclus près de 4 000 patientes (12). Souvent très faible dans les cancers du sein, la charge mutationnelle est plus élevée dans les formes triple-négatives et en cas de maladie métastatique, et une signature génomique proche de la signature APOBEC (mutation *PIK3CA*) était rapportée dans les trois quarts des cas. Une autre étude publiée en 2018 par Barèche et al. (13), a identifié une forme particulière de cancer du sein, le sous-type *Luminal Androgen Receptor*, qui est un cancer du sein triple-négatif qui exprime le récepteur aux androgènes et qui est sensible aux antiandrogènes. Ces formes associées à de fortes charges mutationnelles, notamment des mutations de *PIK3CA*, pourraient bénéficier d'un traitement associant une immunothérapie à un antiandrogène, voire à un inhibiteur de *PIK3CA*.

En parallèle des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie, différents types d'associations thérapeutiques avec les inhibiteurs de PD-1/L1 sont à l'étude :

➤ **L'association immunothérapie-chimiothérapie** en situation métastatique avec (tableau) :

- une étude menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif, PD-L1 positif, traitées par atézolizumab et nab-paclitaxel et des taux de réponse en 1^{re} ligne de 60 à 90 % (14) ;
- un essai en faveur de l'association éribuline-pembrolizumab versus éribuline seule, chez des patientes avec un cancer du sein triple-négatif avec des résultats indépendants de l'expression de PD-L1 (15) ;

Tableau. Associations potentiellement synergiques.

Comment faire mieux ? Des associations potentiellement synergiques	
Association immunothérapie-chimiothérapie	Association immunothérapie et inhibiteurs de PARP
<ul style="list-style-type: none"> • Mort cellulaire immunogène • Activation des cellules dendritiques • Présentation des antigènes tumoraux • Synthèse des cytokines • Boost de la réponse immune innée et des cellules T cytotoxiques • Inhibition des Treg et des MDSC 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation de <i>BRCA1/2</i> et recombinaison homologue déficiente • Infiltration lymphocytaire • Charge mutationnelle plus élevée • Expression de PD-1/L1 • Inhibition de PARP • Synergie létale • Augmentation de l'expression de PD-L1 in vitro

• et l'essai TONIC mené avec l'association chimiothérapie-nivolumab dans les cancers du sein triple-négatifs avec des taux de réponse objective de 25 à 40 % (16).

➤ L'association immunothérapie-chimiothérapie est aussi développée en néo-adjuvant avec des premiers résultats intéressants en termes de taux de réponse histologique complète (17, 18).

➤ **L'association immunothérapie-inhibiteur de PARP** constitue une autre perspective très prometteuse. Dans des cancers du sein métastatiques HER2- avec mutation de *BRCA1/2*, traités par anthracyclines et résistants à l'hormonothérapie, 2 études de phase III randomisées montrent un bénéfice sur la survie sans progression en faveur d'un inhibiteur de PARP versus chimiothérapie (19, 20). L'essai Basket, MEDIOLA, mené avec l'olaparib et le durvalumab (olaparib en monothérapie pendant 4 semaines, puis association olaparib-durvalumab) dans le cancer du sein métastatique HER2- avec mutation germinale de *BRCA* rapporte des taux de contrôle de la maladie à 12 et 28 semaines de 80 % et 48 % respectivement, et ce, quel que soit le statut des récepteurs hormonaux (triple-négatif ou RH+) et le type de mutation de *BRCA* (21). Des taux de réponse objective d'environ 30 % ont été observés dans l'étude de phase II TOPACIO/KEYNOTE-162 avec l'association niraparib-pembrolizumab, chez des patientes atteintes d'un cancer triple-négatif et ayant déjà reçu au moins 1 ligne de traitement (22), plus élevés en cas de mutation de *BRCA1/2* ou en présence d'une signature indiquant une perturbation de la recombinaison homologue.

D'autres pistes d'associations avec les inhibiteurs de PD-1/L1 sont en développement (radiothérapie, antiangiogéniques, inhibiteurs des histones désacétylases (iHDAC) et agents déméthylants, inhibiteurs d'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), autres agents d'immunothérapie).

N. Charbonnier déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Khunger M, Bordeaux M, Dakappagi N et al. Tumor PD-L1 heterogeneity in non-small cell lung cancer: Does biopsy size and volume matter? ASCO 2018, abstr. 12058.
2. Rivzi H, Plodkowski AJ, Tenet M et al. Clinical and molecular features predicting long-term response (LTR) to anti-PD-(L)1 based therapy in patients with NSCLC. ASCO 2018, abstr. 9022.
3. Fatema A, Legrand FA, Gandara DR et al. Association of high tissue TMB and atezolizumab efficacy across multiple tumor types. ASCO 2018, abstr. 12000.
4. Skoulidis F, Carter BW, Zhang J et al. Association of STK11/LKB1 mutations with primary resistance to PD-1/PD-L1 axis blockade in PD-L1 positive non-squamous NSCLC. ASCO 2018, abstr. 9028.
5. Hofman P. PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung carcinoma: which strategy should be adopted? *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:1097-108.
6. Ilié M, Szafer-Glusman E, Hofman V et al. Detection of PD-L1 in circulating tumor cells and white blood cells from patients with advanced non small lung cancer. *Ann Oncol* 2018;29:193-9.
7. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
8. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-13.
9. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-91.
10. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-9.
11. Savas P, Virassamy B, Ye C et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis. *Nat Med* 2018;24:986-93.
12. R Barroso-Sousa, E Jain, D Kim et al. Determinants of high tumor mutational burden (TMB) and mutational signatures in breast cancer. ASCO 2018, abstr. 1010.
13. Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann Oncol* 2018;29:895-902.
14. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:1926-36.
15. Tolaney S, Savulsky C, Aktan G et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *SABCS 2016, abstr. P5-15-02.*
16. Kok M et al. Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial. *ESMO 2017, abstr. LBA14.*
17. Schmid P, Park YH, Munoz-Couselo E et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC): preliminary results from KEYNOTE-173. *ASCO 2017, abstr. 556.*
18. Loibl S, Untch M, Burchardi N et al. Randomized phase II neoadjuvant study (GeparNuevo) to investigate the addition of durvalumab to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer (TNBC). *ASCO 2018, abstr. 104.*
19. M Robson, SA Im, E Senkus et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-33.
20. JK Litton, HS. Rugo, J Ettl et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-63.
21. Domchek SM, Postel-Vinay S, Bang YJ et al. An open-label, multitumor, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *SABCS 2017, abstr. PD6-11.*
22. Vinayak S, Tolaney SM, Steven L et al. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial. *ASCO 2018, abstr. 1011.*

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef.

Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données INIST-CNRS,
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.

Les articles publiés dans *La Lettre du Cancérologue* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

© mai 1992 - EDIMARK SAS - Dépôt légal : à parution.

Imprimé en France - Point 44 - 94500 Champigny-sur-Marne