

Enjeux et perspectives des immunothérapies : un dossier entièrement réalisé par de jeunes oncologues

The Issues and Ways forward with Regards to Immunotherapies: a File Created Entirely by Young Oncologists

C. Gervais

© Lavoisier SAS 2016

Pour ce numéro spécial, l'équipe de l'Association d'enseignement et de recherche des internes en oncologie (AERIO) a souhaité revenir sur les problématiques actuelles, translationnelles et fondamentales autour de la thématique « Immunologie et cancer ». Alors que le bouleversement des immunothérapies interroge les prises en charge de tous les acteurs en oncologie, le défi était de taille ! Ont donc répondu à ce projet huit internes guidés par des seniors bienveillants, avec le concours attentif de la revue *Oncologie*.

Trois questions principales ont été soulevées au cours de la conception de ce numéro : comment mieux prendre en charge les toxicités, quels moyens pour prédire et évaluer la réponse antitumorale et quelles seront les nouvelles indications à l'avenir ?

La tolérance des immunothérapies est un sujet vaste et encore mal compris. A.Vozy et al. [1] se sont attachées à décrire la colite auto-immune, un des effets indésirables particulièrement fréquents, parfois limitants des inhibiteurs de *checkpoints*. De façon intéressante, un lien a été décrit récemment entre colite induite par anti-CTLA-4 et composition du microbiote [2]. En effet, une flore intestinale riche en bactéroïdes serait associée à un risque réduit de colite. Sur le versant endocrinien, T. Lambert et al. [3] se sont quant à eux intéressés aux dysfonctions thyroïdiennes, notamment des anti-CTLA-4 rapportées pour 7 % des patients dans la littérature [4], ainsi qu'à leurs prises en charge. Les hypophysites concernent 1,8 à 3,3 % des patients pour des doses de 1 à 3 mg/kg d'ipilimumab et deviennent particulièrement fréquentes lorsque la dose est supérieure 3 mg/kg (4,9 à 17 %) [5].

Les facteurs prédictifs de réponse antitumorale aux immunothérapies représentent une part importante des travaux actuels en recherche fondamentale, dont E. Colle et al. [6] ont réalisé une revue. Si le taux de réponse aux anti-PD-1 ou

anti-PD-L1 est le plus souvent meilleur en cas de tumeur exprimant PD-L1, ce facteur ne peut être considéré comme prédictif pour le moment. Plusieurs problèmes se posent : difficultés techniques, variation selon le type histologique, hétérogénéité selon les compartiments. En effet, PD-L1 est davantage exprimé dans l'infiltrat tumoral que dans les cellules tumorales elles-mêmes [7]. L'évaluation même de cette réponse antitumorale pose question. E. Loir et al. [8] apportent des éléments de réponse dans leur article. Les critères *immune-related response criteria* (irRC) seraient mieux adaptés aux immunothérapies que les critères WHO et RECIST, car ils prennent en compte les progressions initiales et les réponses dissociées [9]. La pseudoprogression souvent évoquée ne représente que 4 % des cas (principalement dans le mélanome, autour de 1–2 % dans la vessie et le rein) [10].

Concernant les nouvelles modalités d'immunothérapie, P. Gougis et al. [11] décrivent les virus oncolytiques avec notamment le talimogène laherparepvec ou T-VEC (un virus herpès simplex de type 1), validé dans le mélanome localement avancé ou métastatique et sans métastase viscérale, sur les résultats d'une étude de phase 3 [12]. La vaccination pose néanmoins plusieurs problèmes, notamment pharmacocinétiques (séquestration des virus dans le foie et la rate). Afin de mieux envisager les futures localisations, M. Tiako Meyo et al. [13] ont réalisé une revue pour les cancers urologiques avec quelques données de vaccination dans le cancer de la prostate, mais des résultats décevants des anti-CTLA-4 [14]. Les tumeurs testiculaires sont également un sujet d'étude prometteur de par leur forte expression de PD-L1, 73 % des séminomes et 64 % des TGNS [15]. Pour le cancer du sein triple-négatif, B. Verret et al. [16] ont rappelé que la présence de *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) était associée avec un meilleur pronostic et une diminution du risque de rechute à distance ou de décès [17]. Plusieurs essais précoces montrent des résultats encourageants en cas de maladie métastatique avec les anti-PD-1 et anti-PD-L1. Enfin, les tumeurs des voies aériennes et digestives supérieures (VADS) ont intéressé C. Gervais et al. [18], de par leur

C. Gervais (✉)

Service d'oncologie-radiothérapie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière,
47-83 Boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France
e-mail : claire.gervais@aphp.fr

spécificité immunologique en cas d'infection par l'HPV. Avec l'arrivée du nivolumab en deuxième ligne métastatique réfractaire au platine dont les résultats ont été présentés à l'ASCO 2016[®] [19], difficile désormais d'oublier les cancers des VADS !

Nous espérons que ce numéro spécial de l'AERIO sera accueilli avec le même enthousiasme que les précédents et vous souhaitons une bonne lecture !

Références

1. Vozy A, Coutzac C (2016) Colite induite par les inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire : anticorps anti-CTLA-4 et anticorps anti-PD-1/PDL-1. *Oncologie* 18:501–8
2. Dubin K, Callahan MK, Ren B, et al (2016) Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis. *Nat Commun* 7:10391
3. Lambert T, Doucet L (2016) Immunothérapie et dysfonctions thyroïdiennes : mise au point sur les connaissances actuelles. *Oncologie* 18:509–15
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–23
5. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al (2011) Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 364:2517–26
6. Colle E, Andre T, Lebbe C, Borg C (2016) Facteurs prédictifs et biomarqueurs précoces de réponse aux inhibiteurs de *checkpoint* immunologiques (anti-PD-1, anti-PD-L1). *Oncologie* 18:533–42
7. Herbst RS, Soria JC, Kowanz M, et al (2014) Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 515:563–7
8. Loir E, Jouinot A (2016) Immunothérapie et évaluation de la réponse tumorale : la difficulté de la pseudoprogression. *Oncologie* 18:523–6
9. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15:7412–20
10. Chiou VL, Burotto M (2015) Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 33:3541–3
11. Gougis P, Teixeira L (2016) Les virus oncolytiques, première validation pour une classe thérapeutique pas si nouvelle. *Oncologie* 18:517–22
12. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al (2015) Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 33:2780–8
13. Tiako Meyo M, Huillard O, Alexandre J (2016) Immunothérapie en onco-urologie. *Oncologie* 18:527–32
14. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al (2014) Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700–12
15. Fankhauser CD, Curioni-Fontecedro A, Allmann V, et al (2015) Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors. *Br J Cancer* 113:411–3
16. Verret B, Loirat D (2016) Immunothérapie et cancer du sein. *Oncologie* 18:551–8
17. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al (2014) Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 32:2959–66
18. Gervais C, Scotté F (2016) Les cancers des voies aériennes et digestives supérieures à l'ère de l'immunothérapie : rationnels et spécificités de prise en charge. *Oncologie* 18:543–50
19. Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al (2016) Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141 — ASCO. *J Clin Oncol* 34 (suppl; abstr 6009)