

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

19^e colloque 2019

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :
comment les intégrer ?**

Les cancers du sein triple négatifs

Luis Teixeira

Sénopôle Saint Louis, Hôpital Saint Louis, Paris, France

Abstract

Le cancer du sein triple négatif (triple-negative breast cancer, TNBC) est formé de cellules qui n'ont aucun récepteur aux œstrogènes, à la progestérone et ne surexprimant pas HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2). En raison de l'absence de cibles spécifiques, la chimiothérapie est encore la principale modalité de traitement du TNBC mais les résultats sont médiocres par rapport à ceux des autres sous-types de cancer du sein. La recherche clinique est extrêmement active dans le domaine du TNBC et cet article présente les récents essais cliniques utilisant notamment des approches combinées de chimiothérapie et d'immunothérapie. Les résultats obtenus sont encourageants pour le traitement des stades précoces de la maladie, en traitement néoadjuvant et possiblement en première ligne métastatique. Aujourd'hui sont évaluées de multiples combinaisons d'immunothérapies et de thérapies ciblées pour essayer d'amplifier l'efficacité des traitements ; leurs résultats devraient permettre la mise au point d'une stratégie thérapeutique optimisée pour les patientes atteintes de TNBC.

Le cancer du sein triple négatif (*triple-negative breast cancer*, TNBC), formé de cellules qui n'ont aucun récepteur aux œstrogènes, à la progestérone ou ne surexprimant pas HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), est un type distinct de cancer du sein avec ses propres options de traitement. La cohorte ESME (*Epidemiological Strategy and Medical Economics*), initiée par Unicancer en France et couvrant la période 2012-2014, a mis en évidence que la survie globale des patientes atteintes de TNBC métastatique était de 15,7 mois.^[1] La médiane de la survie globale était de 13 mois pour les patientes qui rechutaient après un traitement adjuvant et de 21 mois pour les patientes au stade précoce de la maladie. Les TNBCs sont particulièrement chimio-sensibles et à haut risque de rechute. L'objectif est l'obtention d'une réponse pathologique complète (pCR) après un traitement néoadjuvant - c'est à dire l'absence de cellules tumorales invasives - car les patientes présentant un pCR ont un moindre risque de rechute, alors que le pronostic est mauvais pour les patientes sans pCR.^[2]

Dans la théorie des néoantigènes synthétisés par les cellules cancéreuses et qui induisent une réaction immunitaire contre la tumeur, les cancers du sein sont au milieu du classement en termes de charge mutationnelle,^[3] le TNBC étant le cas le plus immunogène. La présence de lymphocytes infiltrant les tumeurs mammaires, au sein de la tumeur ou dans le stroma (*tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs) est de bon pronostic.^[4, 5] Parmi les différents sous-types de cancer du sein, le type basal qui est le plus fréquent des TNBCs, présente le plus de TILs. La présence de TILs est aussi prédictive d'une meilleure réponse à la chimiothérapie.^[6-9] L'utilisation de l'immunothérapie pour le traitement des TNBCs est donc justifiée (**Tableau 1**).

Tableau 1. Rationnel de l'utilisation de l'immunothérapie pour le traitement des TNBCs

▪ Présence d'un infiltrat lymphocytaire
▪ Impact pronostic de l'infiltrat lymphocytaire
▪ Impact prédictif de l'infiltrat lymphocytaire (réponse pathologique complète, pCR)
▪ Expression de PD-L1 forte : cellules immunitaires > cellules tumorales
▪ Taux de mutation (TMB) élevé
▪ Besoin thérapeutique élevé : absence de thérapie ciblée en situation localisée et en situation avancée

MONOTHÉRAPIE ANTI-PD-1/PD-L1

Un traitement en première ligne métastatique de patientes atteintes de TNBC avec un anti-PD-L1 (atézolimumab) ou un anti-PD-1 (pembrolizumab) permet d'obtenir des taux de réponse de respectivement 26 % et 23 %^[10, 11] alors que les taux de réponse chutent respectivement à 6,5 % et 4,7 %, si ces traitements sont donnés en deuxième ligne. Dès lors que la patiente répond au traitement par immunothérapie, les taux de réponses objectives augmentent et les survies globales sont plus longues,^[10] ce qui est inhabituel dans le TNBC. Toutefois, au-delà de la première ligne de traitement, le pembrolizumab en monothérapie n'est pas plus efficace que la chimiothérapie,^[12] sauf pour de rares patientes dont le Score Positif Combiné (ratio x100 du nombre de cellules tumorales et de cellules immunitaires [lymphocyte T et B et macrophages] PD-L1 positives associées à la tumeur sur le nombre total de cellules tumorales viables dans l'échantillon) est élevé (≥ 20). Afin de pallier la faible efficacité de la monothérapie anti-PD-1 au-delà de la première ligne de traitement, des combinaisons thérapeutiques ont été envisagées.

COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES

Une étude de phase III réalisée aux Etats-Unis, IMPassion 130, a montré que par rapport à la monothérapie nab-paclitaxel, la combinaison atézolizumab/nab-paclitaxel en première ligne métastatique de traitement augmentait la survie sans progression des patientes atteintes de TNBC métastatique ou inopérable (7,2 mois versus 5,5 mois en monothérapie).^[13] La survie globale de la population des patientes en intention de traiter n'était pas significativement différente dans les deux groupes (18,7 mois en monothérapie versus 21 mois avec la combinaison). En revanche, la survie globale semblait meilleure dans la sous-population de patientes PD-L1 positives (18 mois en monothérapie vs. 25 mois avec la combinaison).^[14] Ces résultats demandent confirmation lors de l'analyse finale, cependant cette combinaison a été approuvée aux Etats-Unis par la FDA.

Il existe un classement de l'immunogénicité des tumeurs, des chimiothérapies et de leurs différentes actions.^[15,16] Quel est le meilleur traitement d'induction associé à l'immunothérapie ? L'étude de phase II TONIC a comparé différentes approches thérapeutiques *versus* placebo : l'irradiation, le cyclophosphamide, le cisplatine, la doxorubicine. Les résultats de cette étude ont montré que les anthracyclines étaient parmi les plus immunogènes, et seraient donc à privilégier dans les combinaisons avec un anti-PD-1/PD-L1.^[17] Une étude de phase III en cours (Keynote 355, NCT02819518) compare les efficacités de trois chimiothérapies (nab-paclitaxel, paclitaxel et gemcitabine/carboplatine) combinées au pembrolizumab. Les résultats, attendus en 2020, devraient permettre de déterminer la meilleure combinaison pour le traitement en première ligne de patientes atteintes de TNBC métastatique.

Par quel traitement commencer quand on combine immunothérapie et chimiothérapie ? Les résultats de l'étude GeparNUEVO ont montré que le gain thérapeutique est faible quand la chimiothérapie précède l'immunothérapie. En revanche, l'immunothérapie potentialise significativement les effets de la chimiothérapie : le taux de réponse des patientes passe de 41,4 % à 61,0 %.^[18] Un essai est en cours pour essayer de reproduire ces résultats.

Lors de l'étude de phase III, Keynote 522, une chimiothérapie classique était proposée aux patientes, avec une séquence sur 22 semaines de paclitaxel (Taxol[®]) et anthracycline (en ajoutant du carboplatine) combinés soit au pembrolizumab soit à du placebo. Ces patientes étaient opérées puis de nouveau traitées par du pembrolizumab ou recevaient du placebo pour un traitement d'une durée totale de 1 an d'immunothérapie. Les résultats ont montré que les taux de patientes présentant une pCR passaient de 50 % à 65 % avec une combinaison chimiothérapie + pembrolizumab en néoadjuvant.^[19] Le taux de patientes PD-L1 positives présentant une pCR était de 68,9 % (*versus* 54,9 % dans le groupe placebo) ; les patientes PD-L1 négatives répondaient moins à la combinaison (45,3 % de patientes en pCR), néanmoins il y avait un gain de 15 % de pCR par rapport aux patientes du groupe placebo (30,3 % de patientes en pCR). Ainsi, la combinaison de l'immunothérapie avec une chimiothérapie un peu lourde est bénéfique pour la patiente, qu'elle soit PD-L1 positive ou négative en situation néoadjuvante.

Aujourd'hui, de nombreuses combinaisons sont testées pour essayer d'amplifier l'efficacité des traitements. Des résultats prometteurs ont ainsi été obtenus lors d'études de phase I avec des combinaisons « triplets » associant une chimiothérapie, un anti-PD-L1 et un inhibiteur de la voie Akt, avec un taux de réponse de 73 % pouvant atteindre 82 % dans la sous population de patientes PD-L1 positives.^[20] Ces résultats doivent être confirmés au cours d'essais de phase II.

Des études de phase II testent actuellement l'utilisation d'inhibiteurs de MEK en traitement adjuvant combiné à l'immunothérapie pour les patientes ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante qui présentent des mutations de MEK. Des plateformes ont été mises en place afin de tester différentes combinaisons de thérapies ciblées (inhibiteurs de MEK, inhibiteurs Akt, anti-VEGF) et immunothérapies (anti-PD-L1), chez des patientes atteintes de TNBC soit ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante ou en première ligne métastatique avec ou sans chimiothérapie en traitement néoadjuvant. Ces essais devraient également fournir des informations sur la toxicité de ces combinaisons, toxicités qui peuvent être conséquentes pour les patientes. En effet, l'acceptabilité d'une toxicité n'est pas la même en situation précoce ou métastatique.

Les patientes atteintes de TNBC associé à une mutation de BRCA (*breast cancer susceptibility genes*) ont des stromas infiltrés de façon plus importante par des lymphocytes (TILs). Comme les inhibiteurs PARP (*poly[ADP-ribose] polymerase inhibitors*) activent cGAS-STING (*active cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes*) et augmentent les interférons de type I, une étude de phase I/II, MEDIOLA a évalué la combinaison d'un inhibiteur de PARP (olaparib) avec l'immunothérapie (durvalumab) chez ces patientes « BRCA-mutés » ; les premiers résultats -taux de réponse et durée de réponse- sont encourageants.^[21]

Les médicaments épigénétiques pouvant aussi jouer un rôle important en synergie avec d'autres thérapies anticancéreuses,^[22] des essais cliniques testent des combinaisons d'inhibiteurs de BET (*bromodomain extra-terminal*) et d'anti-PD-1/PD-L1.

Enfin, des résultats intéressants ont été obtenus chez une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique (non triple négatif) à récepteurs hormonaux chimiorésistants positifs qui a été traitée avec des TILs réagissant contre des versions mutantes de quatre protéines (SLC3A2, KIAA0368, CADPS2 et CTSS). L'utilisation de ces TILs spécifiques en conjonction avec l'interleukine IL-2 et l'immunothérapie (pembrolizumab) a permis la régression complète et durable du cancer de cette patiente.^[23] Si une telle efficacité était confirmée sur des séries de patientes, cette approche thérapeutique pourrait être une voie à explorer pour traiter les patientes atteintes de TNBC.

La recherche clinique est donc extrêmement active dans le domaine du TNBC.^[24] Les résultats de récents essais sont encourageants, principalement pour les stades précoces de la maladie, en traitement néoadjuvant, et en traitement de première ligne métastatique. Aujourd'hui, pour une patiente atteinte de TNBC, sera privilégiée une chimiothérapie ou la combinaison d'une chimiothérapie avec une immunothérapie. Des combinaisons multiples avec d'autres immunothérapies et des thérapies ciblées sont en cours d'évaluation pour essayer d'amplifier l'efficacité des traitements.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

- [1] Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. Eur J Cancer 2018;96:17-24.
- [2] Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-72.
- [3] Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature 2013;499:214-8.
- [4] Loi S. Tumor-infiltrating lymphocytes, breast cancer subtypes and therapeutic efficacy. Oncoimmunology 2013;2:e24720.
- [5] Luen SJ, Savas P, Fox SB, Salgado R, Loi S. Tumour-infiltrating lymphocytes and the emerging role of immunotherapy in breast cancer. Pathology 2017;49:141-55.
- [6] Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN et al. 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 2014;32:2959-66.
- [7] Denkert C, von MG, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. J Clin Oncol 2015;33:983-91.
- [8] Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van EF et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. J Clin Oncol 2013;31:860-7.
- [9] Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J, Clark E et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. Lancet Oncol 2017;18:52-62.

- [10] Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De LM, Nanda R et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 2019;30:405-11.
- [11] Schmid P, Cruz C, Braiteh FS, Eder JP, Tolaney S, Kuter I et al. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *Cancer Res* 77[13 Suppl], Abstract nr 2986. 2017.
- [12] Cortés J, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Lee KS, Schmid P et al. KEYNOTE-119: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 30[Suppl. 5], v851-v934. 2019.
- [13] Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-21.
- [14] Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:44-59.
- [15] Heinhuis KM, Ros W, Kok M, Steeghs N, Beijnen JH, Schellens JHM. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol* 2019;30:219-35.
- [16] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* 2008;8:59-73.
- [17] Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, Sikorska K, van de Vijver KK, de MM et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med* 2019;25:920-8.
- [18] Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019;30:1279-88.
- [19] Early Pembrolizumab Ups TNBC Responses. *Cancer Discov* 2019;9:1638.
- [20] Schmid P, Loirat D, Savas P, Espinoza E, Boni V, Italiano A et al. Phase Ib study evaluating a triplet combination of ipatasertib (IPAT), atezolizumab (atezo), and paclitaxel (PAC) or nab-PAC as first-line (1L) therapy for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res* 79[Suppl 13], Abstract CT049. 2019.
- [21] Penson R, Drew Y, de Jonge M, Hong S, Park YH, Wolfer A et al. MEDIOLA: A Phase I/II trial of olaparib (PARP inhibitor) in combination with durvalumab (anti-PD-L1 antibody) in pts with advanced solid tumours – new ovarian cancer cohorts. *Ann Oncol* 29[Suppl 8], viii133-viii148. 2018.
- [22] Morel D, Jeffery D, Aspeslagh S, Almouzni G, Postel-Vinay S. Combining epigenetic drugs with other therapies for solid tumours - past lessons and future promise. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17:91-107.
- [23] Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, Xu H, Lu YC, Zheng Z et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* 2018;24:724-30.
- [24] Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e175-e186.