

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

**19<sup>e</sup> colloque 2019**

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

---

## **Les cancers digestifs**

**Julien Taieb**

Université Paris Descartes  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
Inserm U1147, Paris, France

---

## Abstract

*Si l'immunothérapie a permis des avancées majeures dans le traitement du mélanome et du cancer du poumon, il n'en est pas de même pour les tumeurs digestives qui représentent 25 % des cancers solides et un groupe très hétérogène de tumeurs. La grande percée permise par l'immunothérapie est essentiellement liée aux sous-groupes de tumeurs digestives présentant un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI). Quel que soit le type de tumeur digestive, l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle (ICI) chez des patients atteints de cancer de phénotype MSI semble toujours intéressante. Pour les cancers digestifs de phénotype MSS (sans instabilité microsatellitaire), les principales avancées sont celles rapportées dans les cancers gastriques et l'hépatocarcinome. Pour les autres cancers digestifs, il va falloir trouver des stratégies d'immunothérapies combinées ne se limitant pas aux ICI, afin de restaurer dans un premier temps une réaction immunitaire locale rendue ensuite efficace par l'utilisation de ces molécules. De nombreux essais développant ce type de stratégie (ICI associés à des facteurs de croissance, vaccins antitumoraux, ...) sont en cours.*

## CANCER COLORECTAL

Les tumeurs digestives représentent à peu près 25 % de toutes les tumeurs solides. Parmi les tumeurs digestives, le cancer colorectal est le premier en termes d'incidence, avec environ 40.000 cas par an en France. Dans le cancer colorectal, il y a 5 % des tumeurs au stade 4 (métastatique), 10 % au stade 3, 20 % au stade 1 et 2 ayant un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI). Ces tumeurs MSI peuvent s'observer soit dans le cadre d'un syndrome de Lynch, soit dans le cadre d'un statut MSI sporadique, et présentent un grand nombre de mutations au sein de la tumeur. Ces tumeurs avec une forte charge mutationnelle qui entraîne la création de nombreux néoantigènes sont connues pour être infiltrées par des lymphocytes ne suffisant cependant pas à contrôler la progression tumorale.

Une étude emblématique réalisée chez 41 patients atteints i) de cancers du côlon avec instabilité microsatellitaire (MSI) ou ii) de cancers du côlon sans instabilité microsatellitaire (MSS), ou iii) de tumeurs MSI qui n'étaient pas colorectales, a donné une preuve de concept extrêmement forte que les tumeurs MSI, qu'elles soient colorectales ou non, répondaient mieux au pembrolizumab que les tumeurs MSS.<sup>[1]</sup> Les auteurs ont ensuite évalué l'efficacité du blocage de la PD-1 pour 12 types de tumeurs MSI différents et ont confirmé que les patients présentant un phénotype MSI avaient un fort taux de réponse à l'immunothérapie.<sup>[2]</sup> Les résultats d'une étude de phase III, Keynote-177 (NCT02563002) évaluant la survie sans progression de 270 patients porteurs de tumeurs colorectales MSI métastatiques traités soit par le pembrolizumab soit par des chimiothérapies de première ligne de référence (mFOLFOX6, FOLFIRI) seront probablement communiqués en 2020.

Par la suite, des combinaisons d'immunothérapie ont été envisagées, comme par exemple dans l'étude multi-cohortes de phase II CheckMate-142, qui a évalué l'efficacité et la sécurité des thérapies à base de nivolumab chez les patients atteints de tumeurs colorectales métastatiques. Dans ces cohortes, ont été testés le nivolumab 3 mg/kg en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab (1 mg/kg) toutes les 3 semaines, ou l'association nivolumab plus ipilimumab toutes les 6 semaines (en première ligne de traitement pour cette dernière cohorte). Le taux de réponse des 74 patients traités en monothérapie était de 31 % (69 % des patients présentaient un contrôle tumoral) ; le taux de réponse était de 51 % avec la bithérapie au-delà de la première ligne (80 % des 84 patients présentaient un contrôle tumoral). Le taux de réponse des 44 patients traités par la bithérapie à dose adaptée en première ligne atteignait 60 % avec 85 % de contrôle de la maladie.<sup>[3, 4]</sup> Ces résultats d'immunothérapie sont intéressants mais des bénéfices similaires ont été obtenus avec la chimiothérapie (FOLFIRINOX) en terme de réponse et de contrôle tumoral.<sup>[5]</sup> En revanche, les courbes de survie semblent mettre en évidence un effet plateau des bithérapies qui permettaient un contrôle de longue durée, voire une rémission d'un certain nombre de patients. Ces résultats sont exceptionnels pour ce type de cancer qui, au stade métastatique, ne peut être guéri que par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique mais pas par chimiothérapie. Ces résultats doivent être confirmés sur un plus grand nombre de patients. Cette étude a également montré la bonne tolérance de la bithérapie car en utilisant l'ipilimumab toutes les 6 semaines, le profil d'événements de grade 3-4 était comparable, voire inférieur, au nivolumab en monothérapie.<sup>[3, 4]</sup>

Plusieurs questions demeurent cependant pour les patients porteurs de cancers colorectaux MSI, dont 16 % sont immédiatement résistants progressifs dès la première évaluation et 25 % le sont dans la première année. Ainsi, faut-il recourir à l'immunothérapie en première ligne ou dans les maladies réfractaires alors que les chimiothérapies contrôlent en général bien la maladie durant la première année ? Doit-on utiliser une combinaison en premier lieu ou après une résistance à une monothérapie anti-PD-L1 ? Quel est le bon schéma thérapeutique et quelle est la durée optimale du traitement ? Nous ne disposons pas de beaucoup d'études ; est-ce qu'il faut proposer ces combinaisons dès à présent sans étude randomisée ? Enfin, comment vaincre les résistances primaires et secondaires au traitement par immunothérapie ?

Les patients porteurs de cancers colorectaux MSS représentent 95 % des cancers colorectaux métastatiques. Une étude a montré une tendance positive de l'efficacité de la combinaison d'un anti-CTLA4 (trémélimumab) et d'un anti-PD-L1 (durvalumab) contre les meilleurs soins palliatifs chez 180 patients atteints de cancer colorectal, lourdement prétraités et réfractaires.<sup>[6]</sup> Dans cette étude, l'analyse de sous-groupes a montré une meilleure survie globale des patients dont les tumeurs avaient une forte charge mutationnelle par rapport aux

patients sans cette charge mutationnelle. Ce résultat, obtenu sur un petit échantillon de patients, suggère que la présence d'une forte charge mutationnelle tumorale pourrait être un marqueur prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie et permette de sélectionner les patients MSS à traiter dans le futur.

Comment mieux sélectionner les patients atteints de cancer colorectal MSS ? Il existe une petite population de patients « hypermutés » qui présentent des déficits des polymérase E et D ; quelques cas cliniques indiquent que ces patients semblent bien répondre à l'immunothérapie mais à ce jour on manque de série plus large pour ces patients et il faudra probablement assimiler cette population aux patients MSI. Le test Immunoscore<sup>®</sup> pourrait aussi permettre de sélectionner les patients qui ont des lymphocytes dans la tumeur et des essais sont en cours pour en évaluer la pertinence. Il existe des sous-groupes de classification moléculaire génomique consensuelle, comme le sous-groupe CMS4. Malheureusement, sélectionner les malades par une analyse génomique préalable ne fait absolument pas partie de notre routine actuellement dans le cancer colorectal mais là aussi des essais sont en cours.

Comment rendre une tumeur colorectale immunosensible ? Une petite étude avait montré que le traitement par des inhibiteurs de MEK entraînait une infiltration lymphocytaire des cellules cancéreuses mais une phase III combinant immunothérapie et inhibiteurs de MEK s'est avérée négative.<sup>[7]</sup> De même, les combinaisons avec des anti-angiogéniques immunomodulateurs ou une chimiothérapie qui induit la mort des cellules immunogènes sont sans effets. La combinaison avec la radiothérapie pour induire un effet abscopal est en cours d'évaluation.

## CANCERS GASTRIQUES

Une première étude de phase III positive a mis en évidence l'efficacité du nivolumab pour des patients asiatiques atteints de cancers gastriques chimiorésistants.<sup>[8]</sup> Toutefois, ce résultat est à pondérer car les cancers gastriques dans les pays occidentaux sont différents des pays asiatiques, ne serait-ce qu'en termes de survie (les courbes de survie passent de 60 à 75 % avec les traitements adjuvants du cancer gastrique au Japon, contre 20 à 30 % en Europe). Une étude de phase II a montré une efficacité prometteuse du pembrolizumab en monothérapie chez les patients atteints d'un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne qui avaient reçu auparavant au moins deux lignes de traitement<sup>[9]</sup> mais toutes les études de phase III qui ont suivi ont été négatives.<sup>[10-12]</sup> À ce jour, l'immunothérapie n'a donc pas d'effet très clair dans des populations de patients non asiatiques et non sélectionnées.

Comment mieux sélectionner les patients ? Il a été montré qu'il y a plus de patients présentant un phénotype MSI dans les cancers gastriques que dans le cancer colorectal, et il est possible que l'immunothérapie soit plus efficace sur cette population MSI. De même les patients porteurs d'une forme histologique de tumeur peu fréquente, induite par le virus d'Epstein-Barr, répondent bien et durablement à l'immunothérapie semble-t-il.<sup>[13]</sup> Enfin, une étude de phase II a donné des résultats très prometteurs chez 37 patients présentant des tumeurs gastriques HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) positives : 100 % de patients étaient en contrôle ou régression tumorale après traitement par une combinaison pembrolizumab plus trastuzumab.<sup>[14]</sup> La phase III est en cours.<sup>[15]</sup>

## CANCERS DE L'ŒSOPHAGE

Une étude asiatique (ATTRACTION-3) a montré que le nivolumab était associé à une amélioration significative de la survie globale et à un profil de sécurité favorable par rapport à la chimiothérapie chez les patients précédemment traités pour un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé, et pourrait représenter une option de traitement de deuxième ligne pour ces patients.<sup>[16]</sup> Dans l'essai de phase III KEYNOTE-181, le pembrolizumab comme traitement de deuxième ligne du cancer avancé de l'œsophage n'a pas amélioré la survie globale dans l'ensemble de la population par rapport à la chimiothérapie, mais a amélioré la survie des 35 % de patients de l'étude qui avaient un score combiné pour l'expression de PD-L1 positif CPS  $\geq 10$ .<sup>[17]</sup> Toutefois, ce score CPS (nombre de cellules tumorales + nombre de PD-L1 positif + nombre de cellules immunitaires /

sur le nombre de cellules tumorales positif) est un score compliqué à reproduire. De nombreuses études d'immunothérapie avec des anti-CTLA4 (ipilimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (durvalumab, atézolizumab, avélumab) sont en cours.

## HÉPATOCARCINOME

Une étude randomisée de phase III (CheckMate 459, NCT02576509) a évalué le nivolumab contre le sorafénib comme traitement de première ligne chez 742 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable. Cette étude n'a pas atteint la significativité statistique pour son critère principal de survie globale. Par ailleurs, le pembrolizumab a été testé contre placebo, en deuxième ligne de traitement après l'échec du sorafénib chez 413 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Là encore, l'étude était négative pour les critères principaux de survie globale et de survie sans progression.<sup>[18]</sup>

En revanche, une étude de phase Ib a montré que par rapport à l'atézolizumab en monothérapie, la combinaison atézolizumab plus l'anti-angiogénique bévacizumab est plus efficace en termes de survie sans progression.<sup>[19]</sup> Une étude de phase III a donc comparé la bithérapie atézolizumab plus bévacizumab en première ligne au sorafénib.<sup>[20]</sup> La médiane de survie globale n'a pas encore été atteinte pour la bithérapie, contre 13,2 mois pour les patients recevant le sorafénib. Le taux de réponse global était de 27 % avec la bithérapie contre 12 % avec le sorafénib. Ces résultats vont probablement permettre l'autorisation d'une nouvelle option de traitement par immunothérapie + anti-angiogénique en première ligne dans l'hépatocarcinome.

## CONCLUSION

L'immunothérapie a permis des avancées majeures en oncologie mais les résultats obtenus pour les cancers digestifs sont moins significatifs. Pour les cancers colorectaux, l'utilisation de l'immunothérapie semble une option intéressante pour des patients présentant un phénotype d'instabilité microsatellitaire. Pour les patients sans phénotype d'instabilité microsatellitaire, des données intéressantes ont été rapportées dans les cancers gastriques -mais sans effet très clair dans des populations non asiatiques et non sélectionnées- ainsi que pour les patients atteints d'un hépatocarcinome pour lesquels une option de traitement par immunothérapie combinée à un anti-angiogénique en première ligne va probablement être autorisée.

---

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

- [1] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-20.
- [2] Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-13.
- [3] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA 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.
- [4] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M 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.
- [5] Bachet JB, Lucidarme O, Levache CB, Barbier E, Raoul JL, Lecomte T et al. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases: Results of the FFCD 1102 phase II trial. Eur J Cancer 2018;104:108-16.
- [6] Chen EX, Jonker DJ, Kennecke HF, Berry SR, Couture F, Ahmad CE et al. CCTG CO.26 trial: A phase II randomized study of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with advanced refractory colorectal carcinoma (rCRC). J Clin Oncol 2019;37:481.

- [7] Eng C, Kim TW, Bendell J, Argiles G, Tebbutt NC, Di BM et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:849-61.
- [8] Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-71.
- [9] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
- [10] Bang YJ, Ruiz EY, Van CE, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29:2052-60.
- [11] Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di BM, Mandala M, Ryu MH et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-33.
- [12] Tabernero J, Van CE, Bang Y, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for first-line treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The Phase 3 KEYNOTE-062 Study. *Ann Oncol* 2019;30 Suppl 4:iv152-iv153.
- [13] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JI, Kim K et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018;24:1449-58.
- [14] Janjigian YY, Bang YJ, Fuchs CS, Qin S, Satoh T, Shitara K et al. KEYNOTE-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (mG/GEJC): A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *J Clin Oncol* 2019;37:TPS4146.
- [15] Chung H, Bang Y, Fuchs C, Qin S, Satoh T, Shitara K et al. KEYNOTE-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Ann Oncol* 2019;30 Suppl 4:iv25.
- [16] Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2019;20:1506-17.
- [17] Metges J, Francois E, Shah M, Adenis A, Enzinger P, Kojima T et al. The phase 3 KEYNOTE-181 study: pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2019;30 Suppl 4:iv130.
- [18] Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2019;37:4004.
- [19] Pishvaian MJ, Lee MS, Ryoo BY, Stein S, Lee KH, Verret W et al. Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2018;29 Suppl 8:viii718-viii719.
- [20] Ducreux MP, Cheng AL, Qin S, Zhu AX, Ikeda M, Kim TY et al. Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma: The randomised phase III study IMbrave150. *Ann Oncol* 2018;29 Suppl 8:viii267.
-