

Immunothérapie

dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stade avancé

A. MÉGAÏZ, A. BOUSAHBA,
Service d'Oncologie Médicale,
CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran,
Faculté de médecine, Oran 1.

Résumé

Ces dernières décennies, de nombreuses recherches ont permis une meilleure compréhension des mécanismes du développement et de la progression du cancer. De ces connaissances, ont émergé de nouvelles cibles thérapeutiques. Des médicaments innovants notamment les thérapies ciblées (les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine kinase et autres), et récemment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-CTLA-4 et surtout, anti-PD-1), ont alors été élaborés spécifiquement pour atteindre ces cibles thérapeutiques. L'immunothérapie antitumorale utilisant des inhibiteurs de points de contrôle immunologique est devenue incontournable dans l'arsenal thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique de stade avancé. Ces médicaments sont prescrits à un nombre plus grand de malades dans des indications de plus en plus nombreuses.

>>> Mots-clés :

Cancer, immunothérapie, inhibiteurs des points de contrôle.

Introduction

Au diagnostic, plus de 60% des patients porteurs d'un CBP présentent déjà une maladie avancée pour laquelle la prise en charge thérapeutique oncologique n'aura pour but qu'une amélioration des symptômes et de la survie sans possibilité toutefois de guérison.

Ces dernières années, le traitement du cancer bronchique a beaucoup évolué avec le développement de plusieurs options thérapeutiques.

En première ligne métastatique, il reposait essentiellement sur l'association d'un sel de platine avec un cytotoxique de troisième génération en fonction du sous type histologique ⁽¹⁾.

Une meilleure connaissance des différentes voies de signalisation a permis de mettre en route certaines molécules

Abstract

In recent decades, much research has led to a better understanding of the mechanisms of cancer development and progression. From this knowledge, new therapeutic targets have emerged. Innovative drugs, in particular targeted therapies (monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors and others), and recently inhibitors of immune checkpoints (anti-CTLA-4 and especially, anti-PD-1), have then been developed specifically to reach these therapeutic targets. Antitumor immunotherapy using immunological checkpoint inhibitors has become essential in the therapeutic arsenal of patients with advanced bronchial cancer. These drugs are prescribed to a greater number of patients in more and more indications.

>>> Key-words :

Cancer, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

qui ont permis d'améliorer les taux de réponse et d'augmenter la survie des patients.

Dans les stades localement avancés pour lesquels un traitement multimodal n'est pas recommandé (radiothérapie associée à une chimiothérapie) et les stades métastatiques, le choix thérapeutique en première ligne dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient (PS), la présence de comorbidités, le sous type histologique, la présence d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1, BRAF) et plus récemment du statut PDL1.

Des progrès thérapeutiques, dans les formes localement avancées ou métastatiques, comme l'immunothérapie, ont apporté un bénéfice en survie.

Immunothérapie dans le CBNPC

La stratégie thérapeutique en cancérologie a été récemment bouleversée par l'avènement de l'immunothérapie apportant un nouvel espoir thérapeutique pour le cancer bronchique dont le pronostic reste sombre. Son mode d'action est totalement différent de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée.

a. Stratégie de l'immunothérapie

L'environnement immunitaire joue un rôle important dans l'évolution tumorale. Trois phases se succèdent dans le processus d'immunité anti-tumorale : une phase d'élimination, un état d'équilibre, puis une phase d'échappement. La réponse immunitaire anti-tumorale implique un cycle d'événements immunologiques complexes, et les lymphocytes T jouent un rôle majeur. Les cellules T cytotoxiques lysent les cellules tumorales en collaboration avec des lymphocytes T aux fonctions auxiliaires (2).

Le rôle de l'immunothérapie (IT) spécifique est de rétablir une réponse immunitaire antitumorale adaptée. Ainsi, des éléments clés des mécanismes d'inhibition

des lymphocytes T, appelés « points de contrôle immunitaire », peuvent être bloqués par des traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ». Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales (figure 1).

Les points de contrôle du système immunitaire sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin de limiter la durée et l'intensité de la réaction immunitaire. Il existe à la surface d'une même cellule des récepteurs co-activateurs qui renforcent l'activation et des récepteurs co-inhibiteurs qui diminuent l'activation. L'équilibre complexe entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs détermine si une cellule immunitaire peut s'activer.

Les anti-checkpoints permettent de renverser l'immunosuppression induite par la tumeur.

Actuellement, les plus utilisés en oncologie thoracique ciblent des récepteurs inhibiteurs (tableau 1) :

- le CTLA4 (Cytotoxic T Lymphocyte-Associated antigen 4),
- le PD1 (Programmed cell Death protein 1) et son ligand PD-L1

Tableau 1 : Les différents inhibiteurs de checkpoints indiqués dans le CBP

Cible	Anticorps
PD-1	Nivolumab Pembrolizumab
PD-L1	Atézolizumab Durvalumab
CTLA-4	Ipilimumab

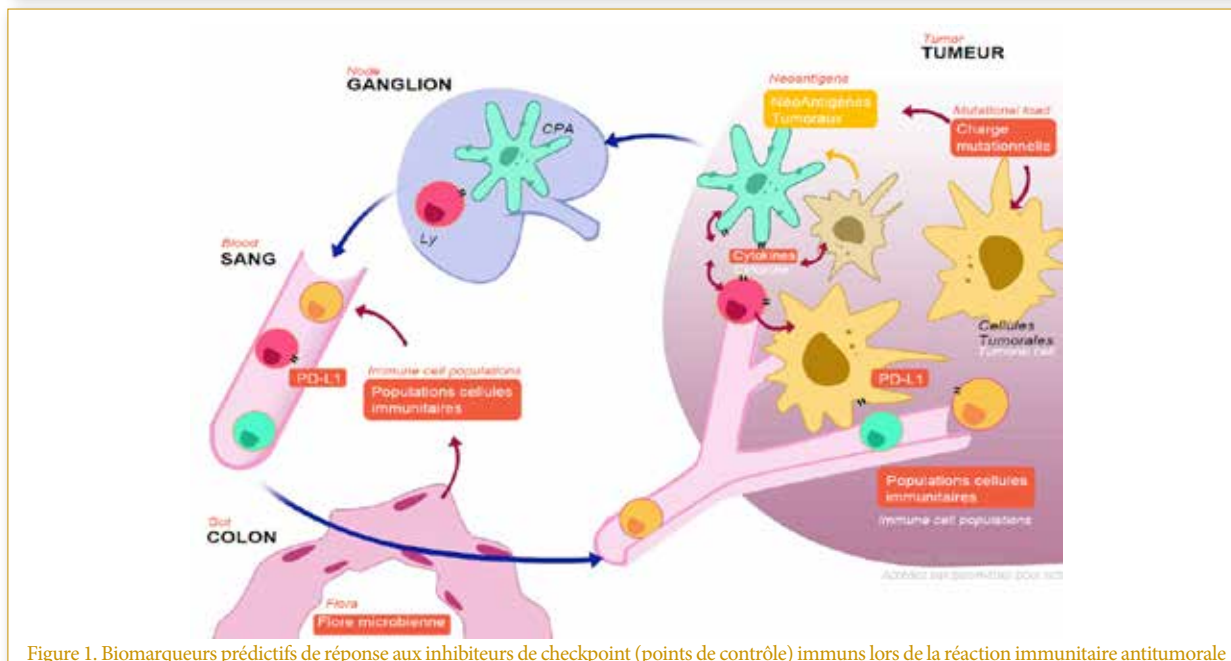


Figure 1. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de checkpoint (points de contrôle) immuns lors de la réaction immunitaire antitumorale

b. Les biomarqueurs associés aux inhibiteurs de points de contrôle

La mise en évidence de biomarqueurs prédisant l'efficacité ou la toxicité des inhibiteurs de points de contrôle est un enjeu de recherche fondamental. L'expression de PD-L1 par les cellules tumorales et du microenvironnement évaluée par immunohistochimie est prédictive de réponse pour certains cancers. Les lymphocytes circulants pourraient représenter un biomarqueur prédictif notamment via la mesure du ratio polynucléaire neutrophile sur lymphocytes (NLR)⁽¹⁴⁾. D'autres biomarqueurs sont en cours d'études mais non encore validés tels que le microbiote, la charge mutationnelle, les néo antigènes tumoraux et certains cytokines⁽¹⁵⁾ (figure 1).

c. Place de l'immunothérapie

• En première ligne

L'ajout de l'IT à une chimiothérapie (doublet de sels de platine) en première ligne de traitement a permis de prolonger la SSP et la SG comparativement à la chimiothérapie seule. Suite aux résultats positifs de l'étude Keynote-89, Le pembrolizumab en association avec la combinaison pémétréxed et sels de platine est indiqué en 1ère ligne chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, sans altération de l'EGFR ou d'ALK, quel que soit le niveau de PDL1.

L'étude Keynote 0423 a démontré la supériorité de pembrolizumab en monothérapie par rapport à un doublet de sels de platine pour un taux d'expression de PD-L1 ≥ 50%. Dans cette étude, le taux de SG à 12 mois était significativement améliorée (70 vs 54%), de même pour le taux de réponse (44 vs 27%).

L'association atézolizumab plus carboplatine, paclitaxel et bévacicumab comparée dans l'essai IMPOWER 150 4 au schéma standard (paclitaxel-carboplatine-bévacicumab) a permis d'améliorer de façon significative la SG des patients atteints de CBNPC non-squameux.

• En consolidation

L'étude de phase III PACIFIC5, une étude randomisée, multicentrique, a posé la question de la place d'une immunothérapie par durvalumab (anti-PDL1) en traitement de "consolidation" après une radio-chimiothérapie concomitante chez des patients porteurs d'un CBNPC de stade III non évolutif.

Cette étude a montré une amélioration de la SSP (16,8 vs 5,6 mois), du taux de survie à un an (83,1 vs 75,3 mois) et du taux de réponse par rapport au placebo⁽⁵⁾.

• En deuxième ligne et troisième ligne

Au cours du traitement de première intention, 30% des patients atteint d'un CBNPC peuvent progresser et nécessitent un traitement ultérieur⁽⁶⁾. Ce dernier dépend essentiel du PS du patient, du traitement de première ligne et du type de progression.

De nombreuses études de phase II et III ont démontré l'efficacité de l'IT dans le CBNPC en traitement de deuxième et de troisième ligne avec une amélioration de la SG, du taux de réponse et de la durée de réponse⁽⁷⁾.

Le suivi des patients sous nivolumab a montré une réponse tardive également plus prolongée par rapport à la chimiothérapie⁽⁸⁾.

Une hyper-expression de PD-L1 était corrélée à une meilleure réponse pour le pembrolizumab (tableau II).

Tableau 2 : Principales études comparant l'immunothérapie vs chimiothérapie en 2^{ème} ligne

	Checkmat 57 ⁽⁷⁾ CBNPC non squameux IIIB/IV	Keynote 010 ⁽⁹⁾ CBNPC IIIB/IV	Poplar ⁽¹⁰⁾ CBNPC IIIB/IV	Oak ⁽¹¹⁾ CBNPC IIIB/IV
Traitement	Nivolumab 3 mg/kg/2 S (n = 292) vs Docétaxel (n = 290)	Pembrolizumab 2 mg/kg (n = 344) vs pembrolizumab 10 mg/kg (n = 346) vs docétaxel (n = 343)	Atézolizumab (n = 142) vs Docétaxel (n = 135)	Atézolizumab (n = 425) vs docétaxel (n = 425)
SG (mois)	12,2 vs 9,4 HR = 0,73	10,4 vs 2,7 (HR = 0,71) vs 8,5 (HR = 0,61)	12,6 vs 9,7 HR = 0,69	13,8 vs 9,6 HR = 0,73
SSP (mois)	2,3 vs 4,2 HR = 0,92	5 vs 5,2 (HR = 0,59) vs 4,1 (HR = 0,59)	2,7 vs 3 HR = 0,94	2,8 vs 4 HR = 0,95

SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; HR : Hazard-ratio

Dans l'étude Keynote 010, le taux de survie des patients à 3 ans était meilleur dans le bras pembrolizumab (23%) vs docétaxel (11%).

Devant une progression à un traitement de première ligne, il est recommandé une rebiopsie du tissu tumoral ou une biopsie liquide afin de rechercher les altérations moléculaires, les résistances mutationnelles ou une trans-différenciation en carcinome à petites cellules (CPC).

- Patients traités préalablement par immunothérapie : après échec à une immunothérapie en première ligne, il n'est pas recommandé d'indiquer une nouvelle immunothérapie¹². Une chimiothérapie à base de sels de platine sera proposée si le PS le permet.

- Patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en première ligne : une immunothérapie peut être proposée en deuxième ligne chez les patients n'ayant pas reçu ce traitement en première intention et en absence d'addiction oncogénique.

- L'atézolizumab et le nivolumab ont démontré leur efficacité par rapport au docétaxel, pour tout niveau de PDL1^(11, 13).

- Le pembrolizumab a démontré aussi une supériorité par rapport au docétaxel pour les patients dont la tumeur exprimait le PDL1 à plus de 1%⁽⁹⁾.

Conclusion

L'immunothérapie est une approche thérapeutique qui agit sur le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie. Elle ne s'attaque pas directement à la tumeur, mais stimule les cellules immunitaires impliquées dans sa reconnaissance et sa destruction.

Actuellement, il est bien établi que l'immunothérapie est un facteur clé dans la prise en charge du cancer.

Son efficacité dans le cancer bronchique a été clairement démontrée dans plusieurs études. L'immunothérapie prend donc place dans notre pratique quotidienne dans la prise en charge du cancer bronchique en première, deuxième et troisième ligne et même en maintenance.

Date de soumission

17 Janvier 2021

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group : Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of

individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25.

2. T. Molina, « Immunité innée et adaptative en pathologie tumorale », *Ann. Pathol.*, vol. 24, p. 35-36, nov. 2004.

3. Lopes G, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1% :Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study.

4. Reck M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMPOWER 150) : key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 7 (5) : 387-401

5. Antonia S.J, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.

6. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013 ;18(8):947-953.

7. Gralla RJ, Spigel D, Bennett B, et al.PD1.01 (also presented as P2.46): LCSS as a marker of treatment benefit with nivolumab vs docetaxel in pts with advanced non-squamous NSCLC from Checkmate 057 (abstract). *J ThoracOncol*2016;11:S171.

8. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*2017;35:3924-33.

9. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive,advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-50.

10. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-46.

11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.

12. Couraud S, Westeel V, Toffart A-C, Souquet P-J. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules : actualisation 2019. ARISTOT.2019. ISBN 978-2-490858-00-2. <http://spacecancer.sante-ra.fr/Pages/referentiels.aspx> et sur www.lecancer.fr.

13. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1627-39.

14. Moschetta M, Kasenda B, Mak G, Voskoboynik M, Martynyuk N, Formica V, et al. Early neutrophil to lymphocyte ratio dynamics to predict progression free survival in patients treated with immune-checkpoint inhibitors [abstract]. *J Clin Oncol*2016;34.

15. Gupta V, Davancaze T, Good J, Kalia N, Anderson M and al., Bioanalytical qualification of clinical biomarker assays in plasma using a novel multi-analyte Simple Plex™ platform, *Bioanalysis*2016; 8(23):2415-2428.

16. Alexandra Frelau, Marc Pracht, Samuel Le Sourd, Alexandra Lespagnol, Romain Corre, et al.. Biomarqueurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immuns. *Bulletin du Cancer, John Libbey Eurotext*, 2018, <10.1016/j.bulcan.2017.10.031>. <hal-01815717>