

Immunothérapie et cancer colorectal métastatique MSI, c'est pour aujourd'hui ou pour demain ?

Immunotherapy and microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer, is it for today or tomorrow?

David Sefrioui

Praticien Hospitalier Contractuel,
Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm
1245, IRON group, Hôpital Universitaire
de Rouen, service d'Hépatogastro-
entérologie, 76031 Rouen

@ Correspondance : D. Sefrioui
David.Sefrioui@chu-rouen.fr

Référence

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 (8) : 773-779.

Introduction

L'instabilité microsatellitaire ou phénotype MSI (*microsatellite instability*) se définit par l'inactivation d'un des quatre gènes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*) du système MMR (*mismatch repair*) de réparation des mésappariements de l'ADN. Ces mésappariements surviennent préférentiellement au niveau des séquences répétées de l'ADN appelées *microsatellites*. L'inactivation de ce système de réparation va être à l'origine d'une « charge mutationnelle » particulièrement élevée (c'est-à-dire l'accumulation de mutation à travers l'ensemble du génome). Les cancers colorectaux (CCR) MSI semblent associés à un meilleur pronostic en cas de forme localisée et à un moins bon pronostic en cas de forme métastatique en comparaison des CCR à microsatellites stables (MSS) [1]. Cette différence pronostique se traduit par une sous-représentation de ce mécanisme de carcinogenèse en cas de CCR métastatique (CCRM) (5 % contre 15 % des CCR localisés du fait d'une moindre propension à métastaser pour ces derniers). Plusieurs travaux ont rapporté une efficacité moindre des stratégies conventionnelles de traitement (radiochimiothérapie CAP50 ou chimiothérapie par 5-FU/oxaliplatine/irinotécan ± thérapie ciblée antiangiogénique ou anti-EGFR) pour les CCR MSI en comparaison des formes avec phénotype MSS [1-3]. Au contraire, la présence d'une instabilité microsatellitaire et d'une charge mutationnelle tumorale élevée semble particulièrement prédictive de l'efficacité de l'immunothérapie [4-6]. En effet, l'instabilité microsatellitaire se manifeste par une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire T en réponse à l'augmentation de la production de néoantigènes consécutivement à la charge mutationnelle élevée. Un des mécanismes de progression néoplasique dans le CCR MSI est l'échappement à la réponse immunitaire induit par la surexpression de checkpoint immunitaire (CPI) [7, 8]. L'immunothérapie administrée sous forme d'inhibiteur de checkpoint immunitaire (anti-CTLA-4 et anti-PD-1) permet ainsi de restaurer l'efficacité du système immunitaire. En 2015, Le et al. rapportaient les premières données d'efficacité d'un inhibiteur de CPI (pembrolizumab 10 mg/kg toutes les deux semaines) en fonction du statut MSI chez des patients avec cancer métastatique réfractaire [4]. La présence d'une instabilité microsatellitaire était associée à un taux de réponse objective (RO) et un taux de survie sans progression (SSP) à 20 semaines de respectivement 40 % et 78 %, versus 0 et 11 % en cas de phénotype MSS. Ces résultats ont depuis été confortés par plusieurs autres études de phase I-II qui ont rapporté des données d'efficacité similaires pour les anti-PD-1 en monothérapie (pembrolizumab et nivolumab principalement) chez les patients avec CCRM MSI en situation d'échec après chimiothérapie (\geq L1 ou \geq L2 selon les études) [9-11].

Pour citer cet article : Sefrioui D. Immunothérapie et cancer colorectal métastatique MSI, c'est pour aujourd'hui ou pour demain ? *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 117-122. doi : 10.1684/hpg.2018.1735

TABLEAU 1 • Caractéristiques des patients.

Caractéristiques	No. (%)
Âge, années :	
Médiane	58.0
Extrêmes	21-88
< 65	81 (68)
Sexe, homme	70 (59)
Origine :	
Blanc	109 (92)
Noir	2 (2)
Asiatique	3 (3)
Autres	5 (4)
Stade OMS :	
0	54 (45)
1	65 (55)
Stade au diagnostic :	
II	14 (12)
III	52 (44)
IV	53 (45)
Localisation de la tumeur primitive :	
Côlon droit	65 (55)
Côlon gauche et sigmoïde	30 (25)
Côlon transverse	15 (13)
Rectum	6 (5)
Côlon, non spécifié	3 (3)
Nombre de traitements systémiques antérieurs :	
0	1 (1)
1	27 (23)
2	43 (36)
> 3	48 (40)
Traitements antérieurs reçus :	
Fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capécitabine)	118 (99)
Oxaliplatine	111 (93)
Irinotécan	87 (73)
Inhibiteurs VEGF*	68 (57)
Inhibiteurs EGFR†	35 (29)
Régorafénib	11 (9)
Trifluridine/tipiracil	2 (2)
Autres molécules expérimentales	3 (3)
Autres chimiothérapies	8 (7)
Radiothérapie antérieure	20 (17)

Statut mutationnel :	
<i>BRAF/KRAS</i> sauvage	31 (26)
Mutation <i>BRAF</i>	29 (24)
Mutation <i>KRAS</i>	44 (37)
Inconnu	15 (13)
Surexpression tumorale de PD-L1 :	
> 1 %	26 (22)
< 1 %	65 (55)
Inconnue	28 (24)
Histoire clinique évocatrice de syndrome de Lynch :	
Oui	35 (29)
Non	31 (26)
Inconnue	53 (45)

* Les inhibiteurs du VEGF incluent bévacizumab, aflibercept et ramucirumab. † Les inhibiteurs de l'EGFR incluent cétuximab et panitumumab

/// La présence d'une instabilité microsatellitaire et d'une charge mutationnelle tumorale élevée semble particulièrement prédictive de l'efficacité de l'immunothérapie ///

L'objectif de l'étude était d'évaluer les données d'efficacité et de tolérance d'une combinaison d'immunothérapie par nivolumab (anti-PD-1) + ipilimumab (anti-CTLA-4) au sein d'une cohorte de patients avec CCRm MSI+.

Le schéma de l'étude

L'étude présentée dans cet article correspond au bras d'immunothérapie en association de l'étude de phase II ouverte, multicentrique CheckMate-142 qui était ouvert à inclusion dans 28 centres répartis dans 8 pays dont la France. Les critères d'inclusion correspondaient à un CCRm histologiquement prouvé, un statut MSI positif, un stade OMS ≤ 1, une progression sous au moins une ligne de chimiothérapie cytotoxique (5-FU et oxaliplatine ou irinotécan) ou un refus de la chimiothérapie cytotoxique par le patient (n = 1). Les critères d'exclusion étaient un antécédent de maladie auto-immune avérée ou suspectée, la présence d'un traitement immunosuppresseur ou d'une corticothérapie (équivalent prednisone > 10 mg/jour), un traitement antérieur d'immunothérapie, une comorbidité non contrôlée, une métastase cérébrale ou méningée symptomatique, un antécédent de néoplasie maligne dans les trois dernières années.

L'administration du traitement correspondait à l'injection intraveineuse de nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines sur une période de 12 semaines puis nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à

progression ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le traitement pouvait être poursuivi en cas de progression documentée à l'appréciation de l'investigateur si celui-ci jugeait que le bénéfice était cliniquement significatif et le traitement bien toléré. Les modifications de doses n'étaient pas autorisées. Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale « investigateur » (meilleure réponse (complète ou partielle) par patient divisé par le nombre de patients traités). Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse globale « centralisé », le taux de contrôle (TC) néoplasique (réponse objective + stabilité néoplasique ≥ 12 semaines), la SSP « investigateur » et « centralisée », la survie globale (SG), la tolérance et la corrélation efficacité/biomarqueurs. L'évaluation était réalisée par un scanner ou une IRM selon les critères « Response Evaluation Criteria in Solid Tumors » (RECIST 1.1) toutes les 6 semaines pendant 24 semaines puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression néoplasique ou arrêt du traitement. Le seuil retenu pour définir les tumeurs avec surexpression de PD-L1 était un immunomarquage positif ≥ 1 % de cellules tumorales.

Les résultats

Efficacité

Un total de 119 patients a été inclus de mai 2015 à septembre 2016. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le [tableau 1](#). Le suivi médian des patients était de 13,4 mois (extrêmes compris entre 9 et 25 mois). La majorité des patients (76 %) avait préalablement été traité par au moins deux lignes de traitement (dont 69 % par 5-FU/oxaliplatine/irinotécan). Une mutation *BRAF* et *KRAS* était identifiée chez 24 et 37 % des patients, respectivement. Les causes d'arrêt du traitement étaient

TABEAU 2 • Taux de réponse objective et de contrôle néoplasique selon l'évaluation investigateurs.

Réponse	n (%)	IC 95%
Taux de réponse objective	65 (55)	45,2 à 63,8
Meilleure réponse :		
Réponse complète	4 (3)	
Réponse partielle	61 (51)	
Stabilité	37 (31)	
Progression	14 (12)	
Non déterminée	3 (3)	
Contrôle néoplasique ≥ 12 semaines	95 (80)	71,5 à 86,6

IC, intervalle de confiance.

représentées par une progression néoplasique (19 %), un effet indésirable (EI) lié (13 %) ou non lié au traitement (2 %), perte de vue (2 %) ou décès (1 %) tandis que 63 % des patients étaient encore sous traitement au moment du gel des données. Le taux de RO investigateur était de 54,6 % (IC 95 %, 45,2 à 63,8) comprenant 3,4 % de réponse complète et 51,2 % de réponse partielle ([figure 1](#) et [tableau 2](#)). Le TC néoplasique (≥ 3 mois) était de 80 % (IC 95 %, 71,5 à 86,6). L'évaluation « investigateur » était concordante avec l'évaluation centralisée dans 91 % des cas (RO et TC chez 49 et 79 % des patients, respectivement). Le taux de RO n'était pas significativement différent selon le statut mutationnel *RAS/BRAF*, l'expression de PD-L1 ou la nature sporadique ou constitutionnelle (syndrome de Lynch) de l'instabilité microsatellitaire. Le temps médian pour la RO était de 2,8 mois (extrêmes 1 à 14 mois) et une RO ≥ 6 mois était observée chez 83 % des patients répondeurs ([figure 2](#)). La médiane de SSP

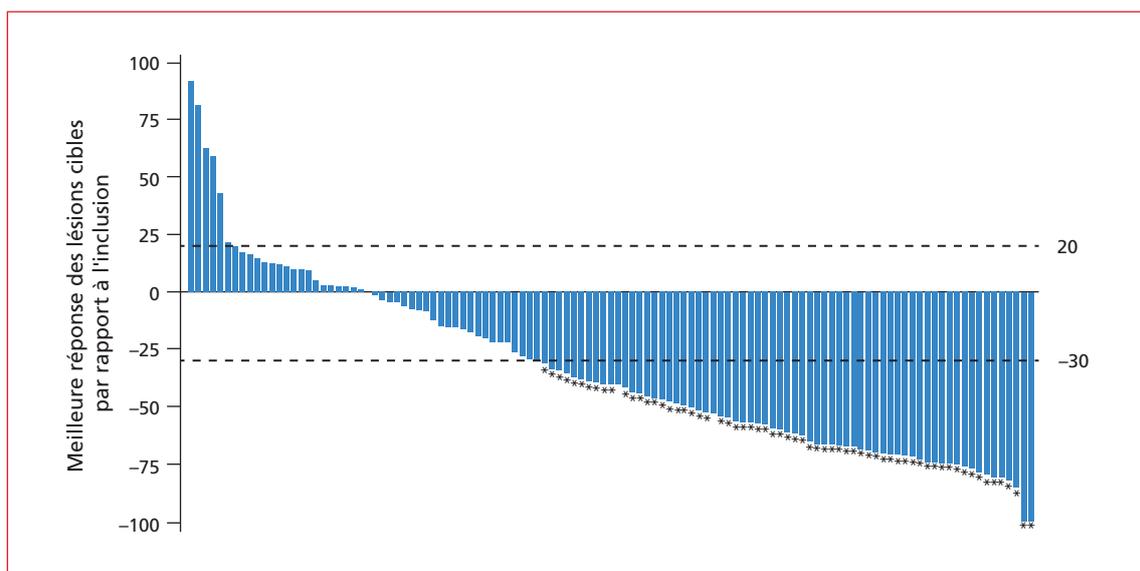


Figure 1 • « Waterfall plot » représentant la meilleure réponse observée selon l'évaluation investigateurs.

n'était pas atteinte et les taux de SSP à 9 et 12 mois étaient de 76 % (IC 95 %, 67,0 à 82,7) et 71 % (IC 95 %, 61,4 à 78,7), respectivement (figure 3A). La médiane de SG n'était pas atteinte et les taux de SG à 9 et 12 mois étaient respectivement de 87 % (IC 95 %, 80,0 à 92,2) et 85 % (IC 95 %, 77,0 à 90,2) (figure 3B).

Tolérance

Un EI lié au traitement (EIT) était rapporté pour 73 % des patients (tableau 3). Les EI les plus fréquents correspondaient à la diarrhée (22 %), la fatigue (18 %)

et le prurit (17 %). Une toxicité de grade 3 (27 %) ou 4 (5 %) était rapportée pour 32 % des patients et les toxicités les plus fréquentes (> 2 patients) étaient une élévation des ASAT/ALAT (11 %), une élévation de la lipase (4 %), une anémie (3 %) ou une colite (3 %). Les EIT conduisaient à un arrêt du traitement pour 13 % (tous grades) et 10 % (grade 3 et 4) des patients. Après applications des protocoles spécifiques de gestion des EIT, la plupart se résolvait (71 à 96 %) à l'exception des EIT endocriniens (40 %). Aucun décès toxique n'était rapporté pour la population de l'étude.

Discussion

Ces résultats confirment le potentiel extrêmement prometteur d'une association d'inhibiteur de CPI chez les patients avec CCRm MSI. Sous réserve qu'il ne s'agissait pas d'une étude contrôlée, les taux de RO (55 %) ainsi que de SSP et de SG à 12 mois (respectivement 71 et 85 %) rapportées dans ce travail semblaient supérieures aux mêmes taux rapportés dans les cohortes de patients avec CCRm MSI traités en monothérapie anti-PD-1 (28-31 %, 34-50 %, 72-73 %, respectivement) [9, 10]. Pour autant, les taux d'EIT de tous grades (70 %) paraissent équivalents à ceux rapportés dans la cohorte monothérapie nivolumab [9]. Depuis cette publication, les résultats d'autres études ont également été communiqués notamment au récent congrès européen ESMO avec des résultats aussi encourageants. Ainsi, Lenz *et al.* ont rapporté les résultats d'efficacité de la même association de traitement (nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines + ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines) mais en situation de première ligne pour 45 patients avec CCRm MSI. Les taux de réponse objective et de contrôle néoplasique à 3 mois étaient respectivement de 60 % et 84 %. Avec un suivi médian de 13,8 mois, les taux de SSP et de SG à un an étaient respectivement de 77 % et 83 % [12]. Une autre communication orale était dédiée à l'intérêt du traitement d'immunothérapie néoadjuvante avant chirurgie de cancer colique localisé. Ce traitement consistait en un cycle d'immunothérapie (ipilimumab 1 mg/kg J1 et nivolumab 3 mg/kg J1 et J15) et était associé à un downstaging et une réponse histologique majeure en cas de phénotype MSI (n = 7, 0 % à 2 % de cellules tumorales résiduelles pour tous les patients) versus MSS (n = 8, 85 % à 100 % de cellules tumorales résiduelles pour tous les patients) [13]. Un essai académique intergroupe français de phase 2 randomisé (Etude SAMCO PRODIGE 54) est actuellement ouvert et teste l'efficacité et la tolérance de l'avelumab (anti-PD-L1) versus un traitement standard (FOLFOX ou FOLFIRI ± thérapie ciblée) en situation de deuxième ligne chez les patients avec CCRm MSI. Si la Food and Drug Administration (FDA) a déjà donné son approbation pour l'utilisation de l'immunothérapie (pembrolizumab ou nivolumab en monothérapie ou combinée à l'ipilimumab) chez les patients avec CCRm MSI en échec des chimiothérapies conventionnelles (5-FU/oxali-

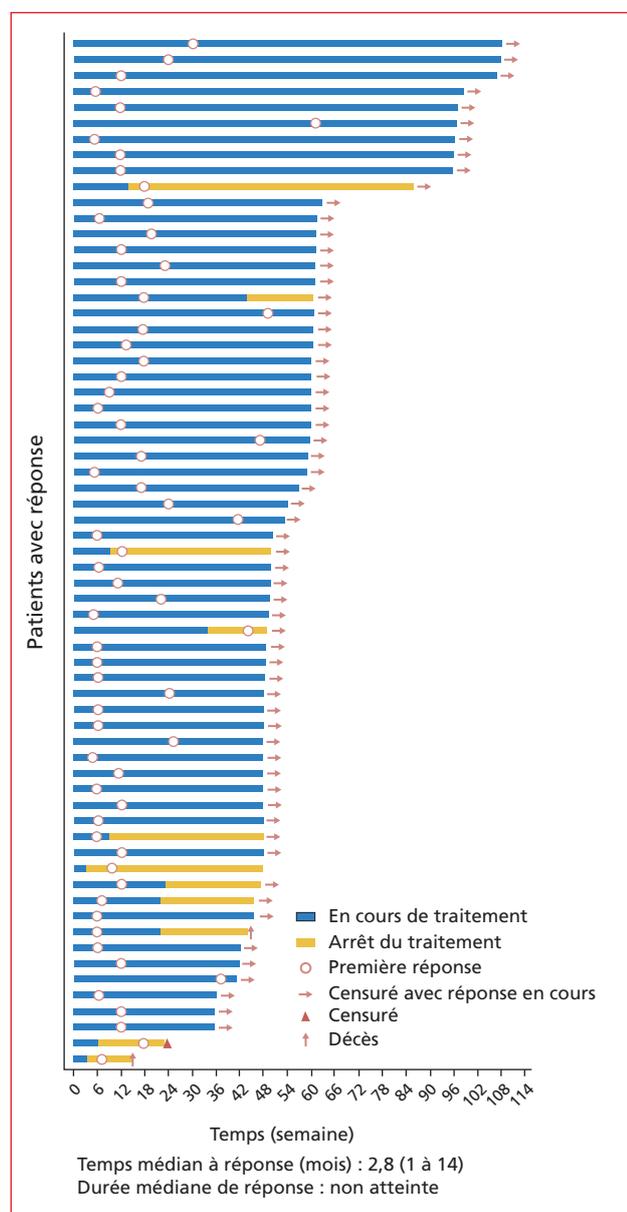


Figure 2 • Caractéristique des patients avec une réponse selon l'évaluation investigateurs. Les barres indiquent la durée de réponse.

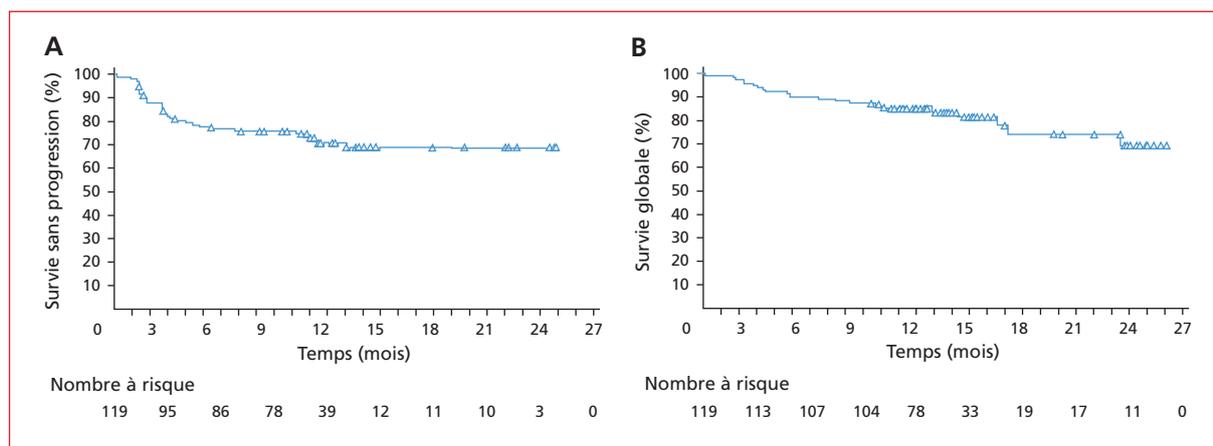


Figure 3 • Courbes de survie sans progression (A) et de survie globale (B) selon la méthode de Kaplan-Meier pour l'ensemble de la population de l'étude.

platine/irinotécan), les autorités de santé européennes n'autorisent pas encore le remboursement dans cette indication faute de données jugées suffisamment robustes. Les résultats des essais thérapeutiques de phase III testant l'intérêt de l'immunothérapie en première ligne chez les patients avec CCRm MSI (étude KEYNOTE 177 (pembrolizumab versus traitement conventionnel) et COMMIT NRGFGI004/SWOGFS1610 (atézolizumab (anti-PL-L1) versus FOLFOX/bévacizumab/atézolizumab versus FOLFOX/bévacizumab)) devraient permettre d'apporter rapidement les éléments d'information nécessaires pour l'approbation de ces molécules dans notre pays.

/// L'utilisation de l'immunothérapie pour les cancers colorectaux microsatellite instable devrait devenir un standard incontournable dans un avenir proche à l'instar d'autres cancers comme le mélanome, le cancer du rein ou le cancer du poumon non à petites cellules ///

Conclusion

L'utilisation de l'immunothérapie pour les CCRm MSI n'est aujourd'hui possible en France que par l'inclusion

TABEAU 3 • Effets indésirables liés au traitement pour la combinaison d'immunothérapie (n = 119).

EIT	n (%)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Tous EIT	49 (41)	32 (27)	6 (5)
Diarrhée*	24 (20)	2 (2)	0
Fatigue*	19 (16)	2 (2)	0
Prurit*	18 (15)	2 (2)	0
Fièvre*	18 (15)	0	0
Élévation ASAT*	8 (7)	9 (8)	0
Hypothyroïdie*	15 (13)	1 (1)	0
Nausée*	14 (12)	1 (1)	0
Élévation ALAT*	6 (5)	8 (7)	0
Éruption*	11 (9)	2 (2)	0
Hyperthyroïdie*	13 (11)	0	0

Les EIT étaient évalués durant toute la durée du traitement et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de traitement selon la classification de la National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0).

Abréviations : ALAT, alanine aminotransferase ; ASAT, aspartate aminotransferase ; EIT, effets indésirables liés au traitement.

* Rapportés dans > 10 % des patients.

dans les essais thérapeutiques mais devrait devenir un standard incontournable dans un avenir proche à l'instar d'autres cancers comme le mélanome, le cancer du rein ou le cancer du poumon non à petites cellules.

 Liens d'intérêts :

l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, *et al.* Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients : a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20(20) : 5322-30.
- 2 • Tougeron D, Cohen R, Sueur B, *et al.* 533PA large retrospective multicenter study evaluating prognosis and chemosensitivity of metastatic colorectal cancer with microsatellite instability. *Ann Oncol [Internet]*. 1 sept 2017 [cité 7 nov 2018] ; 28.(Suppl. 5).
- 3 • Hasan S, Renz P, Wegner RE, *et al.* Microsatellite Instability (MSI) as an Independent Predictor of Pathologic Complete Response (PCR) in Locally Advanced Rectal Cancer : A National Cancer Database (NCDB) Analysis. *Ann Surg.* 13 sept 2018. doi : 10.1097/SLA.0000000000003051.
- 4 • Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372(26) : 2509-20.
- 5 • Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357(6349) : 409-13.
- 6 • Cristescu R, Mogg R, Ayers M, *et al.* Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 2018 ; 2018 ; 362(6411)/pii : eaar3593. doi : 10.1126/science.aar3593.
- 7 • Llosa NJ, Cruise M, Tam A, *et al.* The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* janv 2015 ; 5 (1) : 43-51.
- 8 • Marisa L, Svrcek M, Collura A, *et al.* The Balance Between Cytotoxic T-cell Lymphocytes and Immune Checkpoint Expression in the Prognosis of Colon Tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1 janv 2018 ; 110.(1).
- 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(9) : 1182-91.
- 10 • Diaz L, Marabelle A, Kim TW, *et al.* 386PEfficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Oncol [Internet]*. 1 sept 2017 [cité 7 nov 2018] ; 28.(suppl. 5).
- 11 • Le DT, Kavan P, Kim TW, *et al.* KEYNOTE-164 : Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *JCO* 2018 ; 36(Suppl. 15) : 3514-13514.
- 12 • Lenz H-JJ, Van Cutsem E, Limon ML, *et al.* LBA18_PR Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol [Internet]*. 1 oct 2018 [cité 7 nov 2018] ; 29 (Suppl. 8). https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_8/mdy424.019/5141601.
- 13 • Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, *et al.* LBA37_PR Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. *Ann Oncol [Internet]*. 1 oct 2018 [cité 7 nov 2018] ; 29.(suppl_8).