

Facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie en oncologie digestive

Predictors for efficacy of immunotherapy in digestive oncology

Anthony Lopez
CHRU de Nancy,
service d'hépatogastro-entérologie ;
Université de Lorraine et Unité Inserm
U954,
5 allée du Morvan
54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

e-mail : <anthony-lopez@hotmail.fr>

Résumé

L'immunothérapie est en passe de révolutionner la cancérologie, avec comme idée directrice que le système immunitaire de l'hôte a le potentiel d'éradiquer la maladie, le traitement consistant simplement à optimiser les fonctions des acteurs de l'immunité. En dépit de résultats notables chez les patients atteints de mélanome ou de cancer bronchique, le taux de réponse objective n'est environ que de 20 % en oncologie digestive. Nous pouvons cependant améliorer cette situation par une meilleure connaissance de l'immunité anti-tumorale. En administrant les inhibiteurs de checkpoint immunitaire aux patients dont les tumeurs surexpriment PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) ou présentent une instabilité microsatellitaire, le taux de réponse objective peut être multiplié par 2 voire par 3. Dans un avenir proche, nous serons certainement en mesure de prendre en compte d'autres biomarqueurs au sein de scores composites pour attribuer à chaque patient atteint de cancer digestif une « carte d'identité immunitaire » capable de prédire de manière robuste l'efficacité de l'immunothérapie.

■ **Mots clés** : immunothérapie, facteurs prédictifs, inhibiteurs de checkpoint immunitaire, instabilité microsatellitaire, néo-antigènes

Abstract

Immunotherapy is on the way to revolutionize oncology, with a view that the host immune system has the potential to eliminate the disease and therapy only consists in optimizing immune actors' functions. Despite significant results in patients with melanoma or lung cancer, objective response rate is only around 20% in digestive oncology. However, we can improve this situation with a better knowledge of antitumor immunity. By giving immune checkpoint inhibitors to patients with tumors overexpressing PD-L1 (programmed death-ligand 1) or exhibiting a microsatellite instability, objective response rate can be multiplied by 2 or 3. In a near future, we will certainly be able to consider other biomarkers in composite scores for assigning to each patient with digestive cancer an "immune identity card" able to strongly predict immunotherapy efficacy.

■ **Key words**: immunotherapy, predictive factors, immune checkpoint inhibitors, microsatellite instability, neoantigens

Introduction

Pour le cancérologue digestif, pas un jour ne se passe actuellement sans que l'immunothérapie ne

soit évoquée, notamment par les patients. Mais contrairement à nos collègues en charge des mélanomes ou des cancers bronchiques pour ne citer qu'eux, nous n'avons pas encore

Pour citer cet article : Lopez A. Facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie en oncologie digestive. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 38-47. doi : 10.1684/hpg.2017.1556

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : A. Lopez

l'occasion de prescrire ces inhibiteurs de checkpoint immunitaire en dehors d'essais cliniques. La faute à des résultats globalement décevants, avec seulement 20 % de réponse objective (RO) en oncologie digestive.

“ Pour le cancérologue digestif, pas un jour ne se passe actuellement sans que l'immunothérapie ne soit évoquée, notamment par les patients ”

Alors comment améliorer cette situation ? Probablement en utilisant plus tôt ces thérapies innovantes et en les associant à la chimiothérapie conventionnelle, car les résultats des études évaluant les inhibiteurs de checkpoint immunitaire en monothérapie et en X^{ième} ligne se sont avérés très modestes. L'autre voie d'amélioration passe par une meilleure sélection des patients grâce à des biomarqueurs objectifs, comme nous le faisons désormais quotidiennement avec le statut mutationnel RAS avant de prescrire un anti-EGFR en cas de cancer colorectal métastatique (CCRM). L'instabilité microsatellitaire a été le premier facteur capable de prédire l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire en cancérologie digestive, mais une meilleure compréhension de l'environnement immunitaire tumoral nous permettra sans doute d'aller plus loin dans la médecine personnalisée à l'ère de l'immunothérapie.

Mieux comprendre l'immunité anti-tumorale

Tout le concept de l'immunothérapie en cancérologie repose sur l'idée que le système immunitaire de l'hôte a les capacités intrinsèques suffisantes pour éliminer les cellules cancéreuses. Cependant, ces dernières utilisent de nombreux mécanismes d'échappement pour *in fine* devenir « invisibles » vis-à-vis des acteurs du système immunitaire, leur permettant ainsi de proliférer et de disséminer. Dans un monde idéal, les néo-antigènes portés par la cellule cancéreuse seraient tous reconnus par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigènes, lesquelles activeraient les lymphocytes T (LT) en interagissant avec leurs récepteurs (TCR pour *T cell receptor*). Les LT ainsi activés reconnaîtraient les cellules cancéreuses comme étrangères, qui seraient alors détruites. La réalité est toute autre car le cancer est capable de détourner à son propre compte un mécanisme initialement destiné à limiter la réponse immunitaire périphérique pour prévenir l'apparition de lésions inflammatoires et de maladies auto-immunes. Ce mécanisme fait intervenir les checkpoints immunitaires.

Ces derniers consistent en une série de récepteurs et de ligands portés par les cellules immunitaires et les cellules néoplasiques, dont les interactions conduisent soit à la stimulation soit à la répression de l'activité lymphocytaire T. En oncologie digestive, l'exemple le plus connu est celui du PD-1 (*programmed death-1*) et de ses ligands PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) et PD-L2 (*figure 1*). PD-L1 est exprimé par de nombreuses cellules, dont les cellules tumorales et certaines cellules immunitaires (les monocytes par exemple) lorsqu'elles sont exposées à des cytokines pro-inflammatoires (IL-10, IFN- γ ...), tandis que PD-L2 est principalement localisé sur les cellules dendritiques. PD-1 est quant à lui exprimé par les LT activés, et une fois lié à l'un de ses ligands, l'activité immunitaire anti-tumorale s'en trouve inhibée. Des études sur modèles murins ont ainsi montré qu'une surexpression de PD-L1 était suivie d'une augmentation de l'apoptose des LT et d'une majoration de la croissance tumorale. Cependant, l'axe PD-L1/PD-1 n'est qu'un checkpoint immunitaire parmi d'autres, expliquant partiellement pourquoi seulement 10 à 40 % des patients présentent une réponse clinique aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire en monothérapie. La cellule tumorale est donc capable d'activer d'autres récepteurs lymphocytaires T pour échapper à la mort cellulaire.

Mais pour stimuler ces voies inhibitrices, encore faut-il que la cellule cancéreuse soit reconnue par le LT. Ce préalable indispensable pourrait en effet expliquer en grande partie les succès et les échecs de l'immunothérapie. Chaque tumeur porte des milliers de mutations somatiques différentes codant pour des protéines mutées (ou néo-antigènes) qui ne sont pas exprimées par les cellules normales. Cependant, certaines mutations sont considérées immunogènes et d'autres non, selon leur capacité à engendrer des néo-épitopes reconnaissables par les TCR des LT. En effet, des mutations ponctuelles peuvent conduire à des acides aminés mutés qui vont modifier la structure tridimensionnelle de la protéine, la rendant incompatible avec le TCR. Plus une tumeur exprime de néo-antigènes reconnaissables par les LT, plus elle est considérée comme immunogène et donc accessible à un traitement qui stimulera l'immunité. D'après les nombreuses études menées chez les patients atteints de mélanome, environ 10 mutations/mégabase, soit 150 mutations non synonymes, seraient suffisantes pour conduire à la formation fréquente de néo-antigènes reconnaissables par les LT. Ce seuil est souvent franchi par les tumeurs digestives, laissant espérer des résultats positifs avec l'immunothérapie pour nos patients dans un avenir proche, à condition de les sélectionner sur ce critère. Cependant, le microenvironnement tumoral est particulièrement complexe (*figure 2*), et d'autres facteurs influencent l'immunité anti-cancéreuse, comme le recrutement de cellules immunosuppressives ou le phénomène d'exclusion immune, dans lequel de nombreux LT sont

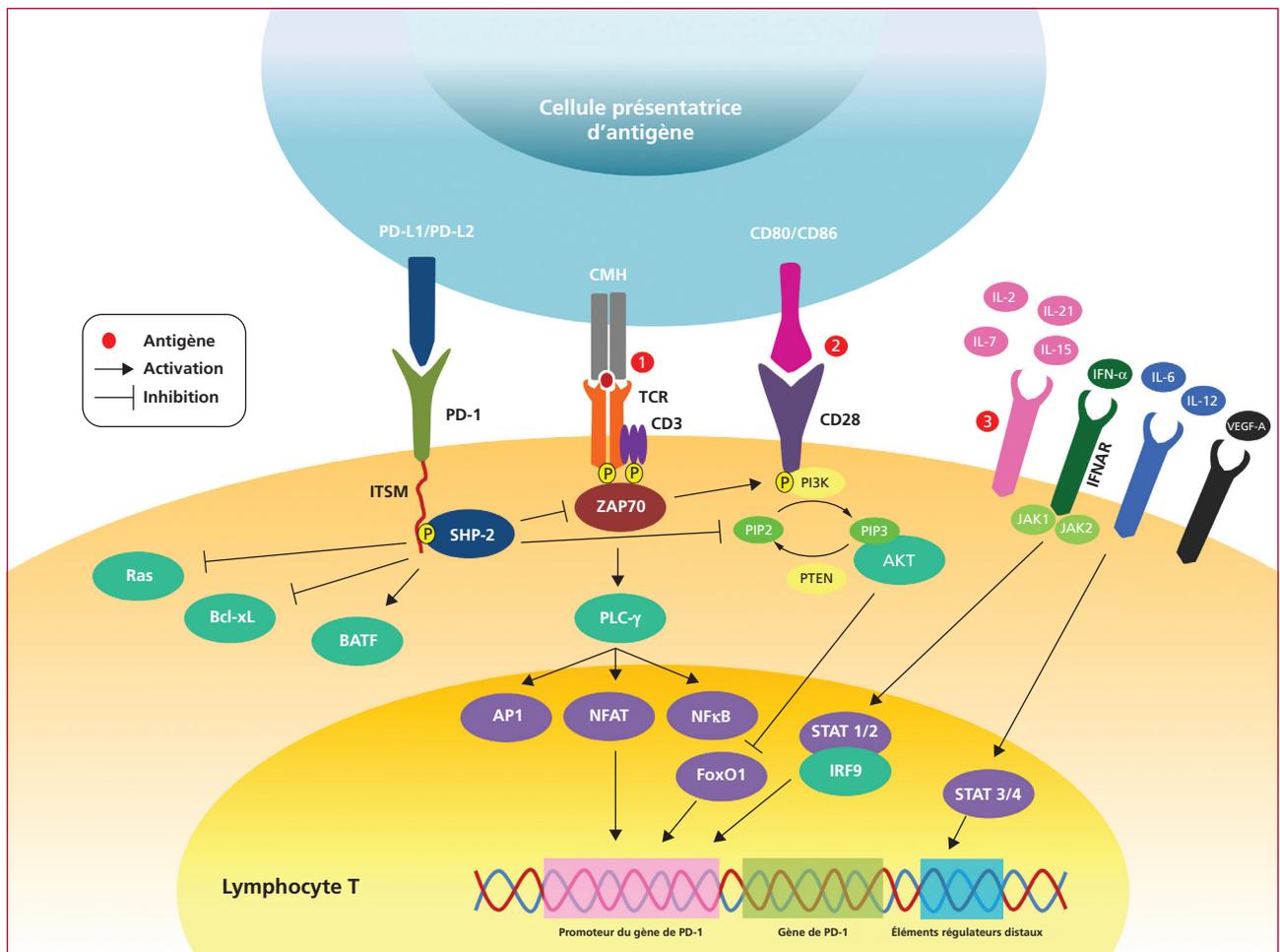


Figure 1. La voie du PD-1. Les LT sont activés par 3 types de signaux : signal 1 (présentation antigénique par le CMH de classe I ou II sur les cellules présentatrices d'antigènes au TCR sur les LT), signal 2 (co-stimulation via l'interaction entre les molécules B7 (CD80 ou CD86) sur les cellules présentatrices d'antigènes et le CD28 sur les LT) et signal 3 (cytokines pro-inflammatoires dans le microenvironnement tumoral). L'interaction entre PD-1 et ses ligands entraîne la phosphorylation de son motif tyrosine intracytoplasmique (ITSM). SHP-2 peut ainsi se lier à l'ITSM phosphorylé, conduisant à l'inhibition des signaux 1 et 2. LT, lymphocytes T ; PD-L1/L2, programmed-death ligand 1/2 ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR, T-cell receptor ; SHP-2, SH2-domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 ; ZAP70, ζ-chain-associated protein kinase 70.

présents en périphérie de la tumeur mais ne parviennent pas à y pénétrer. Cet état est principalement la conséquence d'un stroma abondant, créant une barrière physique autour du cœur de la tumeur, mais certaines chémokines ou facteurs vasculaires seraient également impliqués. Les LT régulateurs (ou T_{regs}) sont une sous-population de LT $CD4^+$ impliqués dans le maintien de la tolérance au soi, mais aussi fortement présents dans le microenvironnement tumoral des cancers digestifs. Les T_{regs} jouent un rôle-clé dans l'évasion immunitaire tumorale, en détruisant des cellules cibles allogéniques comme les LT $CD4^+$ et $CD8^+$, les monocytes $CD14^+$ ou les cellules dendritiques grâce à la sécrétion de perforines. Les données concernant les cellules myéloïdes suppressives (CMS) en oncologie digestive sont parcellaires mais il existe

un nombre croissant d'arguments en faveur de leur rôle immunosuppresseur. Il s'agit d'une sous-population de cellules myéloïdes immatures, caractérisées par un phénotype mixte entre cellules granulocytaires et monocytes. L'induction et l'expansion des CMS sont régulées par des cytokines, des facteurs de croissance, et des médiateurs pro-inflammatoires. L'activation de STAT3 est le principal signal inducteur des CMS, suite au relargage par les cellules tumorales de facteurs comme l'IL-6, les prostaglandines ou le VEGF. Les CMS favorisent l'échappement tumoral en limitant l'infiltration et l'activité lymphocytaire T. D'autres cellules participent également à créer un microenvironnement tumoral peu immun, comme les fibroblastes associés au cancer ou *cancer-associated fibroblasts* (CAF). Tous ces acteurs (cellules tumorales, cellules « pro- » et « anti- »

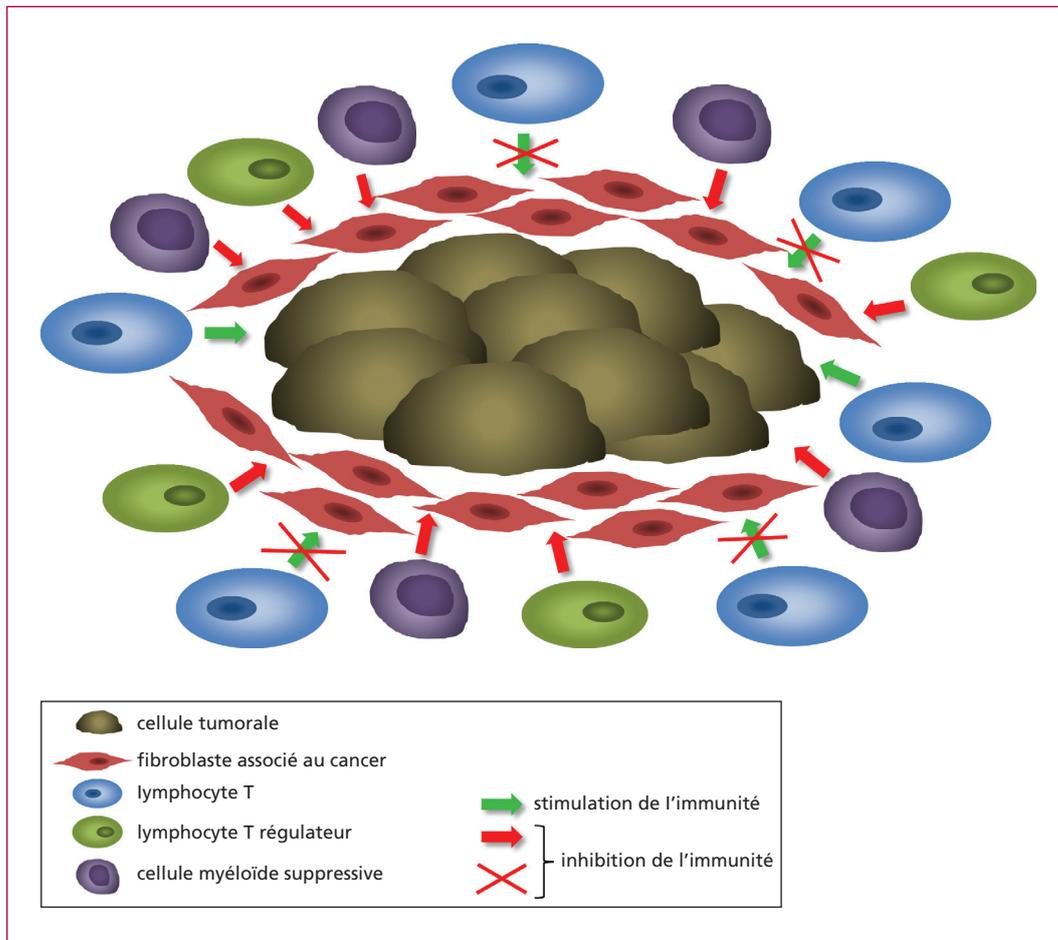


Figure 2. Rôle du microenvironnement tumoral dans la régulation de l'immunité anti-tumorale.

immunitaires) vont alors interagir entre eux et avec la pression de sélection thérapeutique pour déterminer au final l'évolution de la maladie.

Il existe donc un équilibre dynamique entre les facteurs favorisant et ceux diminuant l'immunité anti-cancéreuse, à la fois liés à la tumeur (altérations génétiques, sécrétion de cytokines...), à l'hôte (microbiote intestinal, présence d'une infection...) et à l'environnement (exposition solaire...). Chaque individu possède alors un seuil de déclenchement à partir duquel la réponse à l'immunothérapie est possible. C'est le concept du *cancer-immune set point* [1].

“ La réponse à l'immunothérapie n'est possible que lorsque les facteurs stimulant l'immunité anti-cancéreuse surpassent les facteurs inhibiteurs. Ces facteurs sont à la fois liés à la tumeur, à l'hôte et à l'environnement péri-tumoral ”

L'immunothérapie en oncologie digestive : des résultats modestes... en apparence ?

Il faut d'emblée le concéder, la révolution attendue avec l'immunothérapie n'a pas encore eu lieu pour les patients atteints d'un cancer digestif [2-12], contrairement à d'autres localisations comme le mélanome ou le cancer pulmonaire. Le taux de RO (réponse complète + réponse partielle) est en effet d'environ 20 %, et la médiane de survie globale (SG) de 7 mois (*tableau 1*). Un seul essai de phase III est pour le moment disponible, dont les résultats ont été communiqués en ce début d'année lors du congrès de l'ASCO GI [3]. Après échec de 2 lignes de chimiothérapie ou plus, 493 patients (population asiatique) avec un adénocarcinome (ADK) gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) avancé non résecable ou récidivant ont été randomisés entre placebo (n = 163) et nivolumab 3 mg/kg (n = 330) toutes les 2 semaines. Le nivolumab est

un anticorps anti-PD-1, déjà approuvé dans le traitement de nombreux cancers métastatiques (mélanome, cancer bronchique non à petites cellules, carcinome urothélial de vessie...). Le critère de jugement principal était atteint, avec une médiane de SG de 5,3 mois dans le groupe immunothérapie contre 4,1 mois dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). La survie sans progression (SSP) était également améliorée (hazard ratio [HR] = 0,60 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 0,49-0,75). Le profil de tolérance était acceptable, avec seulement 10 % d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (essentiellement asthénie, anorexie et diarrhée). Aucune donnée concernant l'éventuel caractère prédictif du statut PD-L1 n'a été rapportée.

“ Le taux de réponse objective est d'environ 20 % et la médiane de survie globale de 7 mois avec les inhibiteurs de checkpoint immunitaire en oncologie digestive ”

Malgré tout, on se doit de nuancer ce tableau quelque peu pessimiste. La plupart des études sont en phase préliminaire, avec un faible nombre de patients, par ailleurs souvent lourdement pré-traités. Trois résultats sont cependant d'un intérêt particulier.

Premièrement, dans l'essai de phase II KEYNOTE-059, l'association de pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) et d'une chimiothérapie de type cisplatine + 5-fluorouracile (5-FU) ou capecitabine chez 25 patients avec un ADK gastrique ou de la JOG métastatique HER2 négatifs non pré-traités était associée à un taux de RO de 60 %, une médiane de SSP de 6,6 mois et une médiane de SG de 13,8 mois. Ces données suggèrent qu'en plus de leur efficacité en monothérapie chez les patients chimiorésistants, les anti-PD-1 pourraient avoir un intérêt dès la 1^{ère} ligne en combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle chez les patients avec un cancer œsogastrique avancé. L'étude de phase III est en cours (NCT02494583 ou KEYNOTE-062). Deuxièmement, de très bons résultats ont été obtenus en 3^e ligne ou plus avec le pembrolizumab en monothérapie chez des patients ayant un CCRm avec instabilité microsatellitaire (MSI) [8]. En effet, le taux de RO était de 62 % et les médianes de SSP et de SG n'étaient pas atteintes. Ces résultats sont à comparer avec un taux de RO nul, une médiane de SSP de 2,2 mois et une médiane de SG de 5,0 mois chez les patients MSS (sans instabilité microsatellitaire). Quelle que soit l'origine de leur primitif, les patients avec une tumeur MSI constituent donc un sous-groupe de choix pour les inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

Enfin, le cancer du canal anal (CCA) semble être la localisation la plus sensible à l'immunothérapie en oncologie digestive. En effet, en 2^e ligne ou plus, le nivolumab et le pembrolizumab étaient associés à taux de RO respectifs de 24 % et 17 % [11, 12]. Les médianes de

SG correspondantes étaient de 11,5 et 9,3 mois. Ceci pourrait s'expliquer par l'origine virale des CCA, puisque 90 % d'entre eux sont dus à une infection persistante à HPV (*human papillomavirus*). Les antigènes viraux sont reconnus comme étrangers par le système immunitaire, ce qui aboutit à une infiltration accrue des LT au niveau du site tumoral, favorisant ainsi la réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Au vu de tous ces résultats, il apparaît donc nécessaire d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité robustes de l'immunothérapie pour que seuls les patients les plus sensibles soient traités, évitant aux autres une toxicité potentielle inutile, mais également dans un souci d'efficacité médico-économique car toutes ces immunothérapies sont onéreuses.

“ Trois cas de figure favorables se détachent avec l'immunothérapie en oncologie digestive : l'association inhibiteurs de checkpoint immunitaire + chimiothérapie dans les cancers gastriques, les tumeurs microsatellite instable et les cancers du canal anal ”

Comment prédire l'efficacité de l'immunothérapie en oncologie digestive ?

Le statut PD-L1

Le statut PD-L1 se mesure le plus souvent au niveau des cellules tumorales par immunohistochimie. Quatre anticorps sont approuvés par la FDA (22c3, 28-8, SP263, SP142) sans qu'aucun d'entre eux n'ait montré de supériorité par rapport aux autres. Le seuil de positivité varie selon les études, mais en général, une tumeur est considérée comme PD-L1+ si au moins 1 % des cellules expriment PD-L1. Cependant des seuils de 5 % et même 50 % ont été rapportés. Environ un cancer digestif sur deux est PD-L1+, ce qui est associé à une moins bonne SG [13]. L'expression de PD-L1 est fortement corrélée à de nombreux marqueurs de l'immunité cellulaire, comme l'IFN- γ , les granzymes ou CXCL9 et 10. Certaines limites dans l'évaluation du statut PD-L1 sont à souligner, comme le biais d'échantillonnage qui sous-estime l'expression de ce marqueur. En effet, PD-L1 n'est pas exprimé de manière homogène au sein d'une même tumeur, et selon l'endroit où la biopsie est effectuée, les résultats peuvent varier. Chez 53 patients avec un carcinome rénal, le taux de discordance dans l'évaluation du statut PD-L1 entre lésion primitive et métastases s'élevait à 21 % [14]. De plus en plus de données sont en faveur du caractère prédictif de la positivité tumorale de PD-L1 sur l'efficacité des anti-PD1/PD-L1 (figure 3). Ainsi, le taux de RO est doublé voire triplé

Tableau 1. Principaux résultats de l'immunothérapie en oncologie digestive.

Type tumoral	Étude/Premier auteur	Phase	Cible	Bras de traitement	Nombre de patients	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	Taux de RO (%)	Réf.	
Œsophage	KEYNOTE-028	Ib	PD-1	Pembrolizumab	23	-	-	30	[2]	
Estomac + JOG	Kang	III	PD-1	Nivolumab	330	5,3	1,6	11	[3]	
				Placebo	163	4,1	1,5	0		
	CheckMate-032	I/II	PD-1	Nivolumab (3 mg/kg)	59	6,2	-	12	[4]	
				PD-1/CTLA4	Nivolumab (1 mg/kg) + ipilimumab (3 mg/kg)	49	6,9	-	24	
				PD-1/CTLA4	Nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg)	52	4,8	-	8	
	KEYNOTE-059	II	PD-1	Pembrolizumab (≥ L3)	259	5,6	-	12	[5]	
				Pembrolizumab + cisplatine + 5-FU (L1)	25	13,8	6,6	60	[6]	
	JAVELIN	Ib	PD-L1	Avelumab (entretien post-L1)	89	-	3,0	10	[7]	
				Avelumab (L2)	62	-	1,2	9		
Colorectal	Le	II	PD-1	Pembrolizumab (patients MSI)	13	NA	NA	62	[8]	
				Pembrolizumab (patients MSS)	25	5,0	2,2	0		
	CheckMate-142	II	PD-1	Nivolumab (3 mg/kg)*	74	NA	9,6	31	[9]	
				PD-1/CTLA4	Nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg)	30	NA	NA	33	[10]
Canal anal	NCI9673	II	PD-1	Nivolumab	37	11,5	4,1	24	[11]	
				KEYNOTE-028	Ib	PD-1	Pembrolizumab	43	9,3	3,0

SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; RO, réponse objective ; réf., référence ; L, ligne ; 5FU, 5-fluorouracile ; MSI, instabilité microsatellitaire ; MSS, microsatellite stable ; JOG, jonction œsogastrique ; PD-1, Programmed Death-1 ; CTLA-4, Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 ; NA, non atteinte ; *résultats actualisés.

chez les patients avec une tumeur PD-L1+ par rapport à ceux porteurs d'une lésion PD-L1-. Ceci reste toutefois à confirmer sur des populations plus importantes. De manière intéressante, le différentiel de réponse n'était que de 7 % au sein du groupe de 74 patients avec un CCRm MSI traités par nivolumab seul en 2^e ligne ou plus dans l'essai CheckMate 142, suggérant que le statut MSI serait un facteur prédictif plus fort que PD-L1 [9].

“ Chez les patients avec une tumeur digestive PD-L1+, le taux de réponse objective est doublé voire triplé par rapport aux patients porteurs d'une lésion PD-L1- ”

L'instabilité microsatellitaire

Environ 15 % des patients avec un CCR et 22 % de ceux avec un cancer gastrique ont une tumeur MSI, ce qui est associé à un meilleur pronostic. Depuis la communication en 2015 au congrès de l'ASCO (rapidement publiés ensuite dans le *New England Journal of Medicine*) de résultats impressionnants avec le pembrolizumab seul chez des patients ayant un CCRm MSI [8], l'instabilité microsatellitaire fait l'objet de toutes les attentions dans le domaine de l'immunothérapie. En effet, si l'on s'intéresse aux taux de RO rapportés dans les résultats préliminaires des études en cours, la différence entre les patients porteurs d'une tumeur MSI ou MSS est flagrante, passant respectivement d'environ 60 % à moins de 10 % (figure 4). Ce constat a

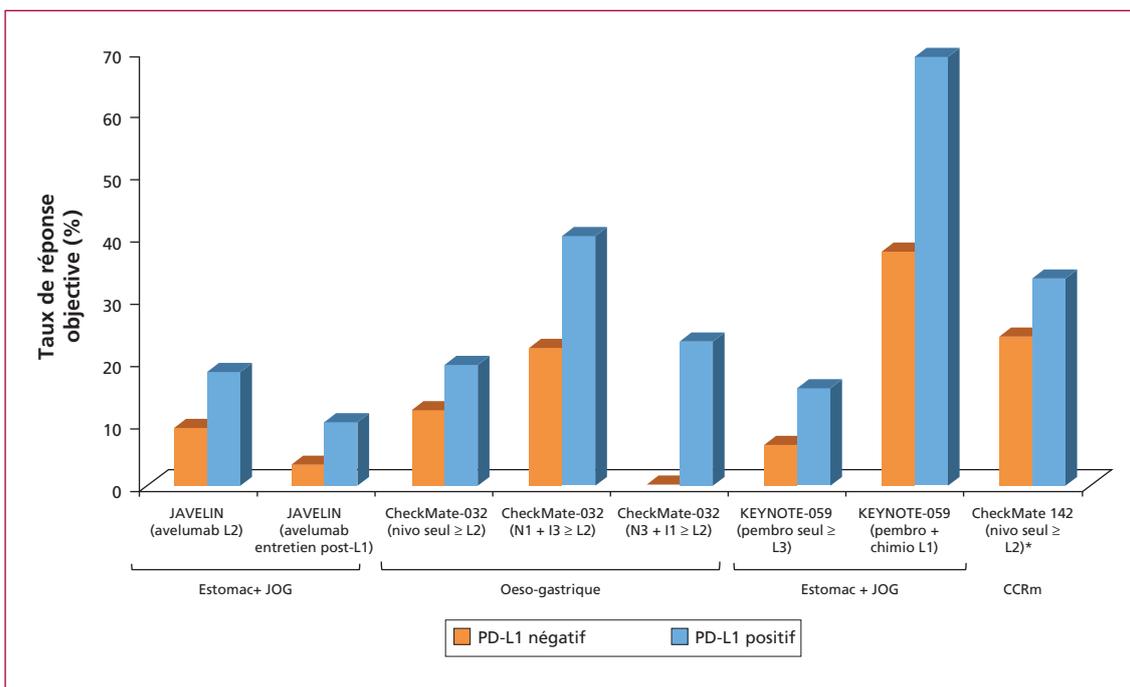


Figure 3. Taux de réponse objective associés à l'immunothérapie en oncologie digestive en fonction du statut PD-L1. CCRm, cancer colorectal métastatique ; JOG, jonction œso-gastrique ; PD-L1, *programmed death-ligand 1* ; L, ligne ; nivo, nivolumab ; N1 + I3, nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg ; N3 + I1, nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg ; pembro, pembrolizumab ; *100 % de patients MSI.

incité les investigateurs d'essais cliniques à tester les inhibiteurs de checkpoint immunitaire au sein de cohortes de patients avec une tumeur MSI, sans tenir compte de l'origine du primitif, ouvrant la voie à une médecine

personnalisée « moléculaire ». Récemment, Le *et al.* ont analysé l'efficacité du pembrolizumab chez 86 patients avec une tumeur MSI, dont 76 % de cancers digestifs [15]. Le taux de RO était de 53 % dont 21 % de réponses

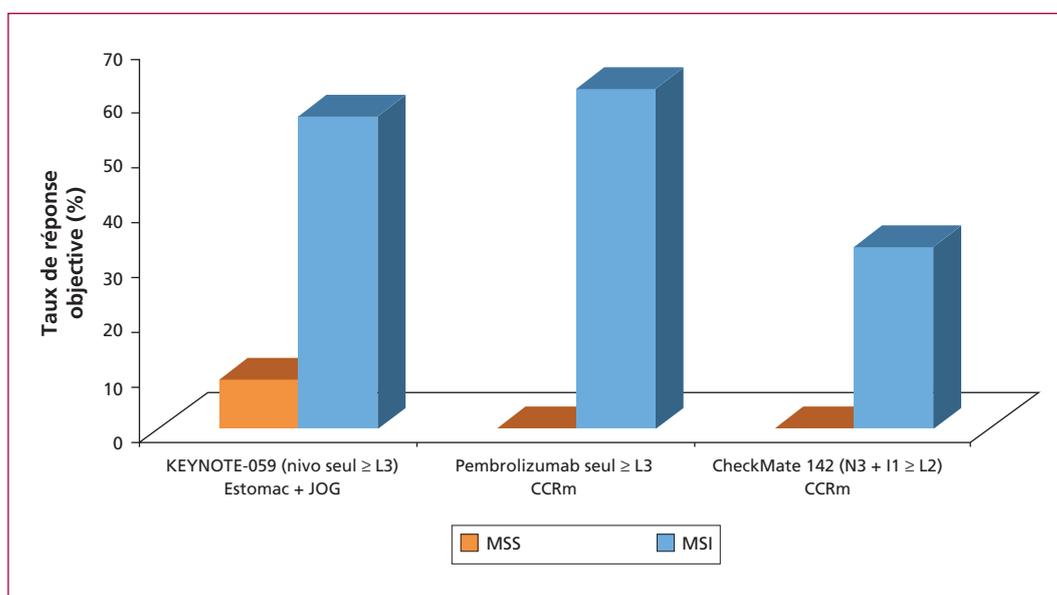


Figure 4. Taux de réponse objective associés à l'immunothérapie en oncologie digestive en fonction du statut MSI/MSS. CCRm, cancer colorectal métastatique ; JOG, jonction œso-gastrique ; MSI, instabilité microsatellitaire ; MSS, microsatellite stable ; nivo, nivolumab ; L, ligne ; N3 + I1, nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg.

complètes. Après 2 ans de suivi, 53 % des patients n'avaient pas progressé et 64 % étaient toujours en vie (les médianes n'étaient pas atteintes). Comme décrit plus haut, les néo-antigènes générés par des mutations somatiques au sein des cellules tumorales stimulent la réponse immunitaire de l'hôte, et c'est par ce biais que les tumeurs MSI auraient une réponse à l'immunothérapie majorée. En effet, dans le travail fondateur de Le *et al.*, le nombre moyen de mutations par tumeur MSI était de 1782 contre seulement 73 pour les tumeurs MSS ($p = 0,007$), suggérant qu'une charge mutationnelle élevée, au-delà même du statut MSI, serait un facteur prédictif majeur.

“ Le statut micro satellite instable est à l'heure actuelle le facteur prédictif d'efficacité le plus pertinent des inhibiteurs de checkpoint immunitaire ”

La charge en néo-épitopes mutationnels

Cela a été bien démontré chez des patients avec un cancer bronchique non-à petites cellules traités par pembrolizumab : plus le nombre de mutations non homonymes au sein de la tumeur est élevé, plus le taux de RO, le bénéfice clinique durable et la SSP sont significativement augmentés [16]. Les données robustes en oncologie digestive sont pour le moment manquantes mais il existe des arguments indirects, puisque les tumeurs MSI, qui sont considérées comme les plus sensibles aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire, présentent une charge mutationnelle élevée. Une étude sur 619 patients avec un CCR a ainsi démontré que les tumeurs MSI, mais aussi certaines tumeurs MSS mutées pour PolE et PolD (enzymes codant pour une polymérase impliquée dans la réparation de l'ADN) présentaient significativement plus de mutations que les tumeurs MSS, et que cela était corrélé avec l'infiltration tumorale en LT et la survie spécifique [17]. Des études supplémentaires sont requises pour confirmer ces données, mais la charge mutationnelle a un grand potentiel pour sélectionner les patients répondeurs à l'immunothérapie.

“ La charge en néo-épitopes mutationnels apparaît comme l'élément central de l'immunité anti-tumorale, ce qui fait de ce paramètre le plus prometteur en termes de prédiction d'efficacité de l'immunothérapie ”

Le phénotype tumoral

Ce concept naissant englobe différents éléments de l'immunité anti-tumorale précédemment évoqués.

Il existerait ainsi 3 phénotypes tumoraux associés à des réponses variables à l'immunothérapie [1].

Dans le phénotype inflammatoire, les tumeurs sont infiltrées par de nombreuses cellules immunitaires, comme des LT CD8+ sous forme de cellules T infiltrant les tumeurs (TILs), des cellules suppressives T, B ou myéloïdes, ou des fibroblastes associés au cancer. Ceci suggère la présence d'une immunité anti-tumorale préalable, mais qui aurait été bloquée par une immunosuppression au niveau du lit tumoral. Chez des patients avec un mélanome métastatique, la réponse au pembrolizumab est directement corrélée à la densité en TILs CD8+ au niveau du front d'invasion tumoral [18]. Dans l'étude de Le *et al.*, ce paramètre semblait aussi associé à la RO et à la stabilité tumorale ($p = 0,017$), ainsi qu'à la SSP et à la SG dans les CCRm, mais cette dernière tendance n'était pas significative [8]. Les anti-PD-1/PD-L1 seraient donc efficaces en cas de tumeur inflammatoire, mais compte tenu des faibles effectifs, ces données sont à confirmer.

Dans le phénotype d'exclusion immune, de nombreux LT sont présents en périphérie de la tumeur, mais n'y pénètrent pas car bloqués en périphérie par le stroma. Ceci suggère qu'une réponse anti-tumorale préexistante a été rendue inactive par un blocage de la migration des cellules immunes dans la tumeur, rendant l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire incertaine.

Le 3^e phénotype est celui du désert immunitaire, dans lequel très peu ou pas de LT CD8+ sont présents, suggérant l'absence d'immunité anti-tumorale préexistante. Le facteur limitant est donc la capacité de l'hôte à fabriquer des cellules T activées anti-tumorales. Ce type de tumeur répond rarement à l'immunothérapie. Même si ce concept de phénotype immunitaire tumoral demande à être évalué davantage, il semble intéressant d'envisager la lésion cancéreuse dans sa globalité si l'on veut prédire l'efficacité de l'immunothérapie.

Le microbiote intestinal

Il existe des données croissantes concernant le rôle du microbiote dans la carcinogénèse digestive. La dysbiose est en effet impliquée dans l'inflammation liée au cancer, en activant l'expression de gènes de survie au sein des cellules tumorales et de gènes favorisant la réaction inflammatoire dans le microenvironnement tumoral. Cependant, les relations entre microbiote intestinal et cancer sont complexes, avec de multiples interactions entre alimentation, acides biliaires et système immunitaire. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire de type anti-CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4*) se sont révélés inefficaces pour traiter des tumeurs sous-cutanées chez des souris dépourvues de flore intestinale ou préalablement traitées par antibiotiques [19]. De manière intéressante, la sensibilité aux anti-CTLA-4 a pu être

restaurée par un gavage en *Bacteroides fragilis*, une immunisation avec des polysaccharides de *B. fragilis* ou le transfert adoptif de cellules T spécifiquement dirigées contre *B. fragilis*. Les auteurs ont ainsi suggéré que l'efficacité des anti-CTLA-4 dépendait de l'abondance en bactéries du genre *Bacteroides* au sein du microbiote intestinal, à l'origine d'une activation des cellules dendritiques produisant de l'IL-12 et des cellules Th1. Même si le microbiote ne semble pas aussi déterminant pour l'efficacité des anti-PD-L1, il a été démontré sur des modèles murins que les bactéries du genre *Bifidobacterium* pouvaient induire une activation des cellules dendritiques CD11c⁺ conduisant à une majoration de la réponse anti-cancéreuse et à une croissance tumorale plus lente [20]. Ces données sont bien entendu à confirmer chez l'Homme, mais l'impact du microbiote intestinal sur l'efficacité de l'immunothérapie est un domaine très actif de recherche.

La génétique et l'épigénétique tumorales

Comme évoqué précédemment, la charge mutationnelle au sein d'une tumeur donnée conditionne en grande partie son profil immunitaire et *in fine* sa réponse à l'immunothérapie. Cependant, certaines mutations peuvent avoir un impact négatif sur l'immunité anti-cancéreuse. Par exemple, certaines mutations de *KRAS* ou de *BRAF* peuvent diminuer la transcription des molécules du CMH de classe I et donc la présentation antigénique. La densité des ligands pour les LT situés sur les cellules tumorales s'en trouve réduite, créant une lésion moins inflammatoire, moins immunogène et donc plus difficile d'accès pour l'immunothérapie. Les CCR arborent souvent des niveaux élevés de TGF- β , favorisant le développement de T_{regs}, à l'origine d'un micro-environnement tumoral immunosuppresseur. Dans l'ADK pancréatique, le TGF- β joue un rôle essentiel dans la formation d'un stroma abondant qui va créer une véritable barrière physique à la pénétration des LT au sein du parenchyme tumoral.

La génétique de l'hôte

Chaque individu répond d'une manière différente aux agents infectieux et il existe une grande variabilité inter-individuelle quant à la susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques. Des déterminants génétiques pourraient également influencer le phénotype tumoral et le seuil de déclenchement de l'immunité anti-tumorale. Par exemple, certains polymorphismes du gène *TLR4* affectent négativement l'activation des LT dirigés contre les néo-antigènes tumoraux et donc la réponse à la radiothérapie et à la chimiothérapie chez les patientes avec un cancer du sein. D'autres polymorphismes concernant des *loci* liés à l'immunité pourraient aussi diminuer l'efficacité de l'immunothérapie, comme les

gènes codant pour le TNF- α , NF- κ B, NOD2 ou les protéines JAK/STAT.

Les facteurs environnementaux

Certains facteurs extrinsèques pourraient enfin influencer la réponse à l'immunothérapie, comme la présence d'agents infectieux, l'alimentation ou certains médicaments comme les statines. Il a également été démontré que les taux d'IL-6 et de CRP étaient augmentés en cas de diminution de l'exposition solaire. Pour le moment, aucune étude ne l'atteste, mais on peut supposer qu'en cas de baisse de l'exposition solaire, la réaction inflammatoire intratumorale et l'efficacité de l'immunothérapie pourraient être majorées.

“ D'autres facteurs prédictifs sont à confirmer, comme le phénotype tumoral, le microbiote intestinal, la génétique de l'hôte ou certains facteurs environnementaux comme l'exposition solaire ”

Perspectives

Depuis 5 ans, l'immunothérapie a généré des espoirs considérables en cancérologie, mais l'oncologue digestif pouvait, à juste titre, se sentir à l'écart de cette révolution, compte tenu des résultats modestes obtenus dans sa spécialité. Cependant, il était probablement indispensable de revenir aux fondamentaux pour mieux comprendre l'immunité anti-tumorale. Grâce à cet essentiel travail pré-clinique, les premiers résultats (spectaculaires) des inhibiteurs de checkpoint immunitaire ont été rapportés chez les patients avec une tumeur MSI. Le lien entre charge mutationnelle, néo-antigènes, immunité et efficacité de l'immunothérapie était fait. Demain nous irons plus loin, en créant pour chaque patient une « carte d'identité immunitaire » de sa tumeur, permettant de prédire sa réponse à l'immunothérapie. Récemment, une équipe autrichienne a analysé l'environnement immunitaire de 8 243 tumeurs provenant de 20 localisations différentes [21]. Les auteurs ont construit un score composite, l'immunophénoscore, basé sur l'expression de gènes regroupés en 4 catégories : molécules du CMH, immunomodulateurs, cellules effectrices et cellules immunosuppresseurs. L'immunophénoscore a montré un pouvoir prédictif d'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire supérieur à celui de l'expression isolée des molécules « *checkpoint* ». Ce travail princeps ouvre ainsi la voie à une immunothérapie personnalisée basée sur l'analyse globale de l'environnement immunitaire tumoral.

Take-home messages

- La réponse à l'immunothérapie n'est possible que lorsque les facteurs stimulant l'immunité anticancéreuse surpassent les facteurs inhibiteurs.
- Ces facteurs sont à la fois liés à la tumeur (altérations génétiques, sécrétion de cytokines...), à l'hôte (microbiote intestinal, présence d'une infection...) et à l'environnement (exposition solaire...).
- En monothérapie et chez des patients pré-traités, les inhibiteurs de checkpoint immunitaire sont associés à un taux de réponse objective moyen de 20 % en oncologie digestive.
- Le taux de réponse peut doubler voire tripler si l'on se restreint aux patients dont la tumeur est PD-L1 positive ou présente une instabilité microsatellitaire.
- La charge en néo-épitopes mutationnels semble être le facteur prédictif le plus prometteur.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. **Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017 ; 541 : 321-30.**
2. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : no. 4_suppl (February 2016) Abstract 7.
3. **Kang YK, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC): A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : (suppl 4S ; abstract 2).**
4. Janjigian YY, Ott PA, Calvo E, et al. Nivolumab ± ipilimumab in pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer : CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl ; abstr 4014).
5. Fuchs CS, Doi T, Jang RWJ, et al. KEYNOTE-059 cohort 1 : Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl ; abstr 4003).
6. Bang YJ, Muro K, Fuchs C, et al. KEYNOTE-059 cohort 2 : Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl ; abstr 4012).
7. Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L, et al. Avelumab (MSB0010718C ; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial : Analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 suppl (May 2016) Abstract 4009.
8. **Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20.**
9. Overman MJ, Lonardi S, Leone F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer : Update from CheckMate 142. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl 4S ; abstract 519).
10. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H) : CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (suppl ; abstr 3501).
11. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673) : a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 446-53.
12. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 1036-41.
13. Huang B, Chen L, Bao C, et al. The expression status and prognostic significance of programmed cell death 1 ligand 1 in gastrointestinal tract cancer : a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015 ; 8 : 2617-25.
14. Callea M, Albiges L, Gupta M, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2015 ; 3 : 1158-64.
15. **Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357 : 409-13.**
16. **Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015 ; 348 : 124-8.**
17. Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al. Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell Rep* 2016 ; 17 : 1206.
18. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014 ; 515 : 568-71.
19. **Vetizou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015 ; 350 : 1079-84.**
20. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015 ; 350 : 1084-9.
21. **Charoentong P, Finotello F, Angelova M, et al. Pan-cancer Immunogenomic Analyses Reveal Genotype-Immunophenotype Relationships and Predictors of Response to Checkpoint Blockade. *Cell Rep* 2017 ; 18 : 248-62.**