

Immunotherapy in colorectal cancer, when and how?

Romain Cohen
Thierry André

Hôpital Saint-Antoine, service
d'oncologie médicale, 184 rue du
faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris
Cedex 12

@ Correspondance : T. André
thierry.andre@aphp.fr

L'immunothérapie pour les cancers colorectaux, c'est pour quand ?

L'immunothérapie par les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) est en train de révolutionner la prise en charge des patients atteints de cancer. Après des résultats décevants dans les premières études de phase I pour les patients avec un cancer colorectal métastatique (CCRm), les ICI de types anticorps anti-PD1 essentiellement (pembrolizumab et nivolumab) et anti-CTLA4 (ipilimumab) ont été développés avec succès dans une population bien spécifique : les patients avec une tumeur présentant une instabilité microsatellitaire (MSI, ou dMMR : déficience du système *MisMatch Repair*) [1]. Le développement des ICI dans le CCRm s'est focalisé sur la population MSI, et les études (randomisées ou non) dans cette population (5 % des CCRm) ont inclus rapidement les patients, démontrant la faisabilité des études dans lesquelles les patients sont sélectionnés par un test d'immunohistochimie (IHC) ou de biologie moléculaire. Les résultats d'études de phase II incluant les patients avec CCRm et autres tumeurs solides MSI ont permis au pembrolizumab d'obtenir l'accès au marché aux États-Unis en mai 2017 puis, par la suite, au Japon, en Australie et en Suisse (tumeur solide métastatique MSI en situation de résistance ou d'intolérance aux traitements standards, indication pan-tumeur identifiée par un biomarqueur : MSI/dMMR) [2]. Le nivolumab seul ou en association avec l'ipilimumab a obtenu son accès au marché aux États-Unis en juillet 2018 puis en Suisse, pour les patients avec CCRm MSI en situation de résistance ou d'intolérance aux traitements standards [3, 4]. À présent, avec un suivi prolongé, les résultats de ces études non randomisées sont en effet impressionnants. Le traitement par ICI constitue un changement de paradigme dans la prise en charge des patients avec CCRm MSI : taux de survie globale à deux ans de 74 % pour la combinaison nivolumab + ipilimumab chez les patients ayant reçu au moins deux lignes antérieures de traitement (suivi médian : 25 mois) ; taux de survie sans progression à un an de 77 % en première ligne avec cette même combinaison, certains patients en réponse complète, d'autres ayant été opérés de masses résiduelles et étant en réponse complète histologique [1-5]. Malgré des temps de suivi insuffisants, la guérison semble être possible pour certains patients.

/// Le pembrolizumab et le nivolumab ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et dans d'autres pays pour les patients avec cancers colorectaux métastatiques MSI en situation de résistance ou d'intolérance aux traitements standards sur la base des résultats impressionnants d'études de phase II ///

Pour autant, ces traitements ne sont pas autorisés en Europe, faute d'essais randomisés comparant des ICI aux traitements conventionnels (chimiothérapie ± thérapies ciblées). Les études industrielles de phase III en première ligne KEYNOTE-177 (pembrolizumab ; recrutement terminé), COMMIT

Pour citer cet article : Cohen R, André T. L'immunothérapie pour les cancers colorectaux, c'est pour quand ? Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 1019-1022. doi : 10.1684/hpg.2019.1884

(atézolizumab, anti-PDL1, en cours de recrutement), CA209-8HW (nivolumab et ipilimumab, en cours de recrutement), et académique de deuxième ligne PRODIGE 54 SAMCO (avélumab, anti-PDL1, en cours de recrutement) pourraient amener, en cas de résultats positifs, à des autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments. L'étude la plus mature est l'étude KEYNOTE-177 dont on espère avoir les résultats en 2020.

Le fait que ces médicaments aient des AMM en France dans d'autres localisations tumorales empêche la mise en place d'ATU de cohorte, ce que l'Institut national du cancer avait tenté de compenser en mettant en place l'étude ACSé NIVO pour les tumeurs MSI non colorectales, étude qui a très rapidement terminé son recrutement. En raison de l'efficacité majeure des ICI pour les patients avec CCRm MSI, en l'absence d'AMM, il est primordial d'orienter les patients vers les centres qui participent à des essais cliniques d'immunothérapie, ceci nécessitant que le statut MMR soit évalué de manière systématique pour tout patient avec un CCRm. L'European Society of Clinical Oncology (ESMO) recommande l'étude du statut MMR par l'analyse en IHC de l'expression des quatre protéines principales du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) associée, notamment en cas d'interprétation douteuse de l'IHC, à des techniques de biologie moléculaire (PCR Pentaplex ou Next Generation Sequencing) [6, 7].

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire n'ont pas l'AMM en France, faute d'essais randomisés les comparant aux traitements conventionnels. Il faut donc orienter les patients vers des essais cliniques

Cependant, 95 % de patients avec CCRm ne sont pas MSI (tumeurs dites MSS) et, actuellement, aucune preuve d'efficacité des ICI n'existe dans cette population, avec de nombreux essais négatifs (atézolizumab et chimiothérapie, atézolizumab et cobimétinib). Certains biomarqueurs pourraient permettre, dans le futur, d'identifier les patients pour lesquels les ICI seraient efficaces. Dans la population globale des patients avec CCRm, 6 % ont une charge mutationnelle (*Tumor Mutational Burden* : TMB) supérieure à 17 mutations par mégabase, dont la majorité (5 %) est de phénotype MSI. L'expression de PD1 est rarement surexprimée dans le CCR et semble peu prédictive de l'efficacité des ICI dans le CCRm. Les patients avec TMB élevé autre que MSI sont très rares (1 %) dans le CCRm, mais ils existent et peuvent être notamment détectés via la recherche des mutations des ADN polymérases *POLD* et *POLE*, qui sont associées à un phénotype ultra-muté et prédictives de l'efficacité des ICI [8]. Une phase II chez des patients avec CCRm MSS associant nivolumab et régorafénib a rapporté quelques réponses et cette association va être évaluée dans d'autres essais. Le développement de l'immunothérapie dans le CCR non MSI nécessite de mieux appréhender les anomalies immunologiques et de proposer des stratégies immuno-modulatrices pertinentes, par exemple en fonction des sous-types de la classification moléculaire consensuelle CMS (*Consensus Molecular Sub-type*).

Certains biomarqueurs, tels qu'une charge mutationnelle élevée, pourraient permettre d'identifier les patients avec cancers colorectaux métastatiques non MSI pour lesquels l'immunothérapie serait efficace, à l'instar de ce qui est observé pour les très rares cas avec mutations de POLD ou POLE

L'efficacité clinique majeure des inhibiteurs des ICI sur les tumeurs MSI localement avancées ou métastatiques a amené à tester ces traitements en

situation néo-adjuvante dans le CCR. Ainsi, dans l'étude pilote NICHE, sept patients atteints d'un cancer du côlon non métastatique de phénotype MSI ont reçu un traitement pré-opératoire court (deux cycles à 15 jours d'intervalle) avec du nivolumab et de l'ipilimumab. Cette combinaison a conduit à des réponses pathologiques majeures dans tous les cas, avec quatre réponses pathologiques complètes [9]. Compte tenu de ces résultats en situation néo-adjuvante pour les cancers MSI et des données de la littérature sur l'absence d'efficacité de la chimiothérapie péri-opératoire pour les cancers œsogastriques localisés MSI [10], l'étude de phase II NEONIPIGA du GERCOR (étude nationale multicentrique) actuellement en cours de recrutement a été développée pour évaluer le taux de réponse histologique complète chez les patients ayant un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique MSI localisé traités par nivolumab et ipilimumab en situation néo-adjuvante. Les pathologistes seront donc en première ligne pour l'identification de ces malades via l'analyse IHC à quatre anticorps des biopsies d'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique.

■ ■ Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire pourraient avoir une efficacité importante en situation néo-adjuvante dans les cancers coliques ou gastriques localisés MSI/dMMR. Des essais sont en cours dans ces indications ■ ■

Pour conclure, la France et l'Europe en général sont dans une situation très singulière, avec des AMM suspendues aux résultats d'études de phase III et pourtant une activité clinique majeure des ICI pour les patients avec CCRm et, plus généralement, avec cancer métastatique MSI. La structuration de la recherche clinique en France permet de pallier en partie cette absence d'AMM par l'existence d'essais cliniques d'immunothérapie dédiés à ces patients, en attendant une AMM qui est nécessaire et urgente pour ces patients. L'efficacité des ICI dans le CCRm MSS n'est pas démontrée en dehors des très rares patients avec CCRm et une mutation de *POLD* ou *POLE*.

Il n'y a plus une maladie qui s'appelle le CCR, mais deux maladies différentes : le CCR MSI (15 %) instable génétiquement, diploïde avec forte charge mutationnelle et beaucoup de néo-antigènes où l'immunothérapie va modifier radicalement la prise en charge, et le CCR avec une instabilité de type chromosomique (*chromosomal instability*: CIN+) et MSS (85 %), aneuploïde, avec perte de matériel génétique (perte d'hétérozygotie), où l'immunothérapie n'a pas encore fait ses preuves.

Liens d'intérêts :

RC déclare avoir reçu des honoraires d'Amgen, de Sanofi et de Servier. TA a été consultant et/ou a touché des honoraires de Amgen, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Pierre Fabre, Roche/Ventana, Tesaro, Servier et a eu des frais de prise en charge pour participation à des congrès par Roche/Genentech, MSD Oncology, et Bristol-Myers Squibb.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Cohen R, Pellat A, Boussion H, *et al.* Immunotherapy and metastatic colorectal cancers with microsatellite instability or mismatch repair deficiency. *Bull Cancer* 2019 ; 106(2) : 137-42.

2 • 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.

3 • Overman M, Lonardi S, Wong K, *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.

- 4 • Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, *et al.* Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) in previously treated patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : abstr 635.
- 5 • Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, *et al.* Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2019. doi:10.1016/j.dld.2019.05.035.
- 6 • Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, *et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019.[Epub ahead of print].
- 7 • Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* 2018 ; 7 : 746-56.
- 8 • Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, *et al.* Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017 ; 113 : 242-8.
- 9 • Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, *et al.* Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer. *Ann Oncol* 2018 ; 29 : LBA37.
- 10 • Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, *et al.* Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2019.[Epub ahead of print].