

Quelle place pour l'immunothérapie dans le cancer du sein ?

Immunotherapy in breast cancer: what's next?



Dr Bertrand Routy

INSERM U1015,
institut Gustave-Roussy
Cancer Campus – Grand Paris, Villejuif.

Les premiers résultats des études utilisant les inhibiteurs des points de contrôle immunologiques (ICB) dans le cancer du sein ont été moins impressionnants et médiatisés que dans d'autres tumeurs solides. Toutefois, cette nouvelle révolution thérapeutique a redonné un espoir dans la recherche en immunologie, surtout pour traiter les patientes à haut risque de rechute.

De nombreuses études confirment déjà le rôle important de la réponse immune dans les mécanismes d'action de certaines chimiothérapies et/ou radiothérapie utilisées quotidiennement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Celles-ci induisent une mort cellulaire de type immunogène, et les débris tissulaires des cellules stimulent les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques antitumoraux (1). De plus, l'efficacité des thérapies ciblées comme le trastuzumab réside non seulement dans l'inhibition du récepteur de certains facteurs de croissance, mais aussi dans l'activation du système immunitaire inné, avec les cellules *Natural Killer* (NK), et adaptatif par les lymphocytes T CD8+.

La grande révolution en oncologie est caractérisée par l'utilisation des ICB provenant du développement d'anticorps qui modifient l'immunosurveillance naturelle anticancer.

En effet, la tumeur à son début peut être éliminée par le système immunitaire, jusqu'au moment où elle est capable d'échapper à sa surveillance: ce phénomène est appelé "*immuno-editing*". Plus particulièrement dans le cancer du sein, l'échappement tumoral est en partie influencé par des facteurs extrinsèques à la tumeur, tels que l'obésité, les changements hormonaux et le microbiote intestinal qui est, quant à lui, modifié par le régime alimentaire et la prise d'antibiotiques.

Les premières preuves cliniques mettant en évidence l'importance de l'immunosurveillance viennent de l'impact de l'infiltrat lymphocytaire intratumoral (TIL). Le nombre de TIL, comme dans le cancer du côlon, a une valeur pronostique indépendante du stade clinique classique. En effet, la présence élevée de TIL chez les patientes ayant le statut triple-négatif et HER2+ est corrélée à un meilleur pronostic clinique (2).

Le microenvironnement tumoral et surtout la réactivation de l'infiltrat immunitaire T, associé aux ICB, ont permis l'émergence d'un nouvel arsenal thérapeutique dans le mélanome ainsi que dans les cancers du poumon et du rein. Dans ces tumeurs, les lymphocytes T sont anergiques, et la neutralisation des molécules inhibitrices par l'axe CTLA-4/CD80-CD86 ou PD-1/PD-L1&2 permet de réactiver ces lymphocytes T. Ce mécanisme immunitaire antitumoral a permis une renaissance thérapeutique de l'immunothérapie qui semblait disparaître à la suite de l'échec des vaccins anticancers.

B. Routy n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Les premiers essais encourageants dans le cancer du sein, utilisant des ICB de type anti-PD-1 ou anti-PD-L1, ont montré des résultats allant jusqu'à 20 % de réponse chez les patientes triple-négatives avec une expression élevée de PD-L1 (3). À la suite de ces premiers résultats, notamment via leur efficacité prolongée dans un sous-groupe de patientes avec un seul agent ICB, il est important de développer de nouvelles thérapies pour élargir leur spectre d'efficacité. Il est donc primordial de développer une médecine personnalisée en utilisant de nouveaux biomarqueurs par immunohistochimie afin de guider les futures études utilisant des ICB, et de sélectionner les patientes qui seront de bonnes candidates pour ces traitements. De plus, la combinaison de l'anti-PD-1 et de l'anti-CTLA-4 a démontré un effet synergique dans le mélanome. En revanche, même si les toxicités dues à une auto-immunité induite par le traitement sont plus importantes avec cette combinaison, cette dernière est en cours d'étude dans le cancer du sein métastatique. Également, de nombreuses études chez la souris sont très prometteuses car elles combinent non seulement des ICB déjà commercialisés, mais aussi de nouveaux ICB, comme l'inhibiteur de la voie métabolique du tryptophane (IDO), et des activateurs de la costimulation, tels que CD40 et ICOS. L'association des vaccins avec les ICB est également relancée : en bloquant l'inhibition induite par la tumeur, la réponse vaccinale sera plus importante.

Plusieurs options et surtout associations thérapeutiques seront bientôt disponibles et leur place reste encore à être définie. Toutefois, nous pouvons rapidement imaginer des patientes recevant des ICB en néo-adjuvant ou en adjuvant, en association avec leur traitement standard.

Dans ce numéro de *La Lettre du Sénologue* dédié à l'immunothérapie, les auteurs discutent des dernières découvertes et applications cliniques sur l'importance des TIL, ainsi que des dernières percées des ICB et des vaccins.

1. Ladoire S, Enot D, Andre F, Zivogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death-related biomarkers: impact on the survival of breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *Oncoimmunology* 2015;5(2):e1082706.

2. Adams S, Gray RJ, Demaria S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2959-66.

3. Nanda R, Chow LQ, Dees EC et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2460-7.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction-révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de conflit d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publiédactionnels en marge des articles scientifiques.