

Place de l'immunothérapie dans le cancer du sein

Immunotherapy in breast cancer

L. Zelek*

Si l'immunothérapie a récemment changé la donne pour de nombreuses localisations tumorales, les résultats demeurent plus limités dans le cancer du sein. Pourtant, il s'agit d'un des premiers cancers où l'immunothérapie passive a été développée avec succès, comme dans l'exemple marquant du trastuzumab. Il est en effet admis qu'un de ses mécanismes d'action est la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante : en se fixant à sa cible, l'anticorps monoclonal anti-HER2 permet l'adressage du complexe antigène-anticorps à des cellules spécifiques, notamment les cellules NK, qui détruisent la cible constituée par la cellule tumorale (figure 1).

La recherche clinique concernant cette thématique a récemment connu 2 types de développement :

- la vaccinothérapie, dont les résultats pourraient être intéressants en situation adjuvante, voire en prévention, et qui est développée dans un autre article de ce numéro ;
- le ciblage de PD-1/PD-L1, avec des essais récents concernant l'avélumab (anti-PD-L1) et le pembrolizumab (anti-PD-1).

Le ciblage de PD-1/PD-L1

Il s'agit du point de contrôle le plus étudié dans le cancer du sein. L'expression de PD-L1 à la surface de la cellule tumorale inhibe l'activation des lymphocytes T, provoquant un échappement au système immunitaire. Les anticorps monoclonaux bloquant le récepteur PD-1 ou le ligand PD-L1 permettent la réactivation des lymphocytes T.

L'avélumab est un anticorps anti-PD-L1 sélectif qui a été utilisé dans l'essai de phase Ib JAVELIN chez 168 patientes atteintes de cancers avancés en échec des anthracyclines et des taxanes (1). Les patientes n'étaient pas sélectionnées en fonction de l'expression de PD-L1. Le taux de réponse global est resté faible (4,8 %). Cependant, parmi les 8 patientes ayant une réponse, 5 présentaient des tumeurs triple-négatives, et le taux de réponse dans cette population était de 8,6 %. Les réponses semblaient plus prolongées que celles qui ont pu être obtenues avec une chimiothérapie (9 patientes toujours sous

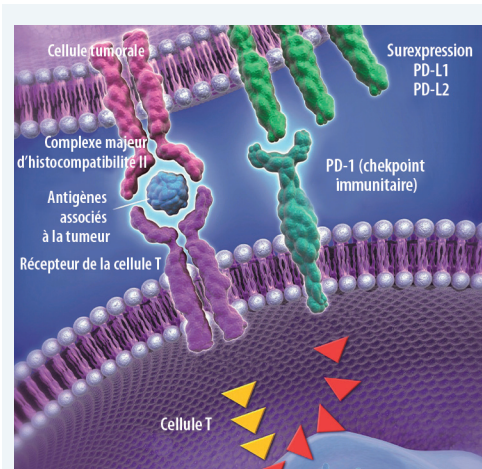
traitement au moment de l'analyse des données). Enfin, l'expression de PD-L1 semble prédictive de la réponse (33 versus 2,4 % en cas de négativité de PD-L1). Parmi les 5 cas de tumeur triple-négative ayant répondu, 4 étaient positifs pour PD-L1.

Deux essais ont étudié le pembrolizumab, un anti-PD-1.

➤ Dans KEYNOTE-028 (2), à partir d'une population initiale de 261 patientes, 25 patientes RH+ HER2- dont la tumeur exprimait PD-L1 ont été traitées, obtenant un taux de réponse de 12 % (3 réponses partielles) et 4 stabilisations de la maladie (16 %). Les réponses sont, là encore, prolongées, et persistent lors de l'analyse de données.

➤ Dans KEYNOTE-012 (3), 27 patientes dont la tumeur était triple-négative, surexprimait PD-L1 et était screenée sur un ensemble initial de 111 tumeurs triple-négatives métastatiques, étaient évaluables avec un taux de réponse de 18,5 % et une durée médiane de réponse non atteinte (de 15 à plus de 47,3 semaines) [figure 2, p.18].

Plus récemment, les résultats de l'étude de phase Ib menée sur l'atézolizumab (anti-PD-L1) associé au nab-paclitaxel ont été présentés au congrès américain en oncologie clinique 2016. L'objectif principal était la tolérance de l'association, mais des réponses



- PD-1 est exprimé essentiellement sur les cellules T activées
- La liaison de PD-1 à ses ligands, PD-L1 et PD-L2, altère la fonction T cellulaire
- PD-L1 est exprimé sur les cellules tumorales et les macrophages
- Les tumeurs peuvent activer la voie du PD-1 pour échapper à la surveillance immune

Figure 1. Mécanisme d'action.

* Service d'oncologie médicale, hôpital Avicenne, Bobigny.

Mots-clés

Anticorps anti-PD-1 et anti-PD-L1

Immunothérapie

Tumeurs triple-négatives

Durée de réponse

Points forts⁺

» L'immunothérapie est moins avancée dans le cancer du sein que dans d'autres localisations tumorales. Elle semble moins efficace dans les tumeurs avec faible charge mutationnelle, mais des résultats ont pu être observés dans les tumeurs triple-négatives. Comme dans les autres cancers sensibles à l'immunothérapie, ces réponses se caractérisent par leur durée prolongée. Les essais cliniques se poursuivent pour mieux définir les modalités et indications optimales.

Highlights

» In breast cancer immunotherapy yielded limited results in recent trials. However, tumor responses have been observed in triple-negative tumors. Furthermore, some of these responses are surprisingly long. Optimal modalities and indications of immunotherapy in breast cancer will be precised by ongoing trials.

Keywords

Checkpoint inhibitors

Immunotherapy

Triple-negative tumors

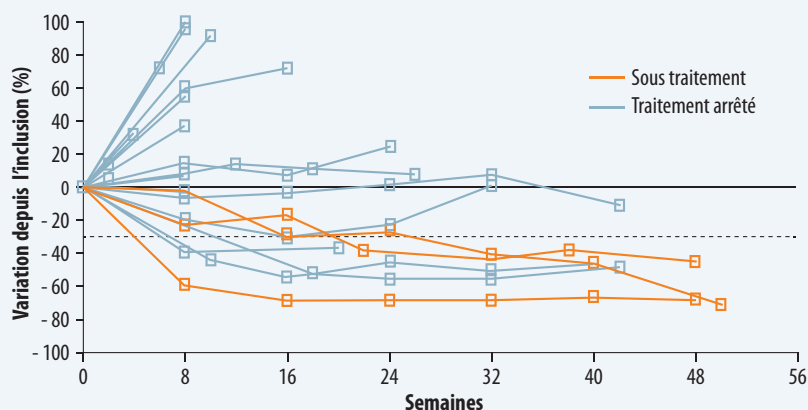
Duration of response

L. Zelek déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN solid tumor trial. *SABCS® 2015: abstr. S1-04.*
2. Rugo HS, Delord JP, Im SA et al. Preliminary efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in patients with PD-L1-positive estrogen receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer enrolled in KEYNOTE-028. *SABCS® 2015: abstr. S5-07.*
3. Nanda R, Chow, Dees E et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol 2016;34(21):2460-7.*
4. Adams S, Robinson Diamond J, Paige Hamilton E et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *SABCS® 2015: abstr. 1009.*

Figure 2. Pembrolizumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple-négatif : variation des lésions ciblées depuis l'inclusion (revue centralisée).



tumorales ont été observées et des essais de phase III sont en cours (4).

Perspectives

Le développement récent de l'immunothérapie pose de nombreuses questions, et la prise en charge des patientes atteintes de cancers du sein devrait tirer profit de l'expérience acquise dans d'autres localisations, comme les mélanomes ou les cancers bronchiques.

Une première question est celle de l'identification de critères prédictifs de réponse. En effet, dans la plupart des localisations, la moitié des patients progressent en dépit du traitement et de nombreux autres développent des résistances secondaires. L'une des explications en est que certaines tumeurs ne sont pas infiltrées par des cellules immunitaires ou le sont par des cellules immunitaires protumorales. Un lien a par ailleurs été montré entre la charge mutationnelle et le taux de réponse aux inhibiteurs de *checkpoint*. Cela explique sans doute en partie les résultats observés dans les mélanomes (mutations liées aux UV), les cancers bronchiques (mutations liées au tabagisme) ou les tumeurs avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) comme certains cancers du côlon ou de l'endomètre. L'expression de PD-L1 dans la tumeur est corrélée à la réponse tumorale mais la spécificité des tests n'est pas optimale, car certaines patientes PD-L1- répondent malgré tout au traitement.

L'évaluation de la réponse pose elle-même problème : il existe des pseudo-progressions précoces

(souvent accompagnées d'une amélioration clinique subjective) ainsi que des réponses tardives, plusieurs mois après le début du traitement. Cela est notamment bien documenté dans les mélanomes mais est également observé dans d'autres localisations. Enfin, les modalités même du traitement seront sans doute mieux définies dans un proche avenir. Il s'agit notamment de la durée optimale du traitement, de l'association à d'autres inhibiteurs des *checkpoints* ou à des chimiothérapies.

Conclusion

L'immunothérapie ciblant PD-1/PD-L1 a une efficacité limitée dans les cancers du sein mais semble néanmoins intéressante chez une faible minorité de patientes, en particulier celles qui sont triple-négatives, notamment en raison du caractère prolongé des réponses obtenues. Plusieurs questions restent à résoudre, dont celle de la définition des critères biologiques prédictifs de la réponse. L'immunothérapie reste un sujet de recherche important dans le cancer du sein, malgré les résultats mitigés des dernières décennies : sur *ClinicalTrials.gov*, on dénombre 80 études closes et 35 encore ouvertes. Les résultats obtenus dans d'autres localisations tumorales sont par ailleurs tout à fait encourageants, ce qui justifie la poursuite des recherches dans les cancers du sein. Elles concernent essentiellement les inhibiteurs des *checkpoints* seuls ou associés à d'autres modalités thérapeutiques, et la vaccinothérapie continue à être étudiée, en particulier à des stades précoces de la maladie. ■