

Vaccination antitumorale

Therapeutic cancer vaccines

D. Loirat*

Le cancer du sein, malgré un arsenal thérapeutique important reposant sur l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et les chimiothérapies, reste un problème de santé publique. En dépit de l'optimisation des schémas thérapeutiques néo-adjuvants/adjuvants, il existe un risque de récurrence notable pour les maladies localisées, notamment en cas d'envahissement ganglionnaire et pour les tumeurs triple-négatives (TNBC). En situation métastatique, malgré un allongement de la survie globale pour les maladies RH+ ou HER2+, le taux de rémission à long terme reste faible. Le lien entre l'immunité et le développement des tumeurs n'est plus à démontrer. La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL [*Tumor Infiltrating Lymphocytes*]) est associée à une évolution favorable pour les cancers du sein HER+ et TNBC (1). Dans le cadre du développement des immunothérapies pour les cancers du sein, l'utilisation de stratégies vaccinales adjuvantes ou thérapeutiques est une voie de recherche pour diminuer le risque de récurrence ou pour améliorer la survie.

* Département d'oncologie médicale, institut Curie, Paris.

Principes de la vaccination antitumorale

À la différence de l'inféctiologie, le concept de la vaccination antitumorale se fonde principalement sur l'induction et l'activation de l'immunité cellulaire via les lymphocytes T CD4+ et CD8+ et non pas sur l'immunité humorale via la production d'anticorps. En effet, le rôle des anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques de la tumeur n'est pas prédominant dans le contrôle tumoral par le système immunitaire. Le principe des vaccins antitumoraux est d'éduquer – ou de renforcer – le système immunitaire, principalement les lymphocytes T CD8+ et T CD4+ à reconnaître la tumeur, via les épitopes dérivés des antigènes spécifiques de tumeur et présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Pour la vaccination, l'antigène peut être délivré sous forme de protéine complète, de peptides, d'ADN libéré nu ou via un vecteur viral, et il peut également être présenté par des cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques. L'utilisation concomitante d'adjuvant (GM-CSF, entre autres) permet l'activation de l'immunité.

Les antigènes spécifiques des cancers du sein

La vaccination, qu'elle soit adjuvante ou thérapeutique, nécessite de cibler un antigène spécifique de la tumeur. Cet antigène est une protéine soit non exprimée par les cellules saines, soit surexprimée par les cellules tumorales, soit issue de mutations intrinsèques aux cellules tumorales qui conduisent à l'expression de protéines modifiées, appelées néo-antigènes. Dans le cas du cancer du sein, plusieurs antigènes spécifiques de tumeurs ont été utilisés pour le développement de vaccins (*tableau I*). HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*) est un récepteur de la famille des récepteurs de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*). HER2 est surexprimé par 10 à 20 % des cancers du sein et il est associé à un pronostic péjoratif. HER2 est la cible de traitements

Tableau I. Antigènes associés aux tumeurs mammaires.

Antigène	Spécificité	Type de vaccin
HER2	Famille des récepteurs EGF Surexprimé par 10 à 20 % des cancers du sein	Peptide Protéine ADN Viral
MUC1	Glycoprotéine avec glycosylation altérée sur les cellules tumorales Commun à de nombreux types de cancers (pancréas, poumon, digestif, sein)	ADN
CEA	Surexprimé par les cellules tumorales mais exprimé par les cellules normales Communs à plusieurs types de cancers (colorectal, pancréatique, sein, etc.)	Viral
hTERT	Impliqué dans l'immortalisation cellulaire Exprimé par de nombreux types de cancers	Peptide/DC ADN
Sialyl Tn	Issu de la glycosylation incomplète de la sérine et thréonine Exprimé par de nombreux cancers d'origine épithéliale (estomac, poumon, côlon, sein, œsophage, prostate, endomètre)	Glycoprotéine
Mammaglobuline-A	Exprimé par 40 à 80% des tumeurs mammaires Non exprimé par les cellules normales	ADN

Résumé

La vaccination est une stratégie thérapeutique visant à induire et renforcer la réponse immunitaire antitumorale. Pour le cancer du sein, cette stratégie a été évaluée avec plusieurs types de vaccins (peptidiques, viraux, à base d'ADN, etc.) et contre différents antigènes spécifiques de tumeurs (HER2, CEA, Tn, etc.). Les essais cliniques réalisés ont démontré la bonne tolérance et l'immunogénicité de la plupart de ces vaccins, mais l'efficacité de cette option thérapeutique nécessite d'être optimisée.

tels que des anticorps monoclonaux (trastuzumab, pertuzumab) ou des chimiothérapies liées à des anticorps (T-DM1), mais il est également une des principales cibles pour les stratégies vaccinales.

De nombreuses stratégies vaccinales ciblant HER2 ont été évaluées. Le vaccin le plus largement étudié est le E75 (NeuVax™), il est composé d'un peptide du domaine extracellulaire de HER2, nelipepimut-S, restreint à la molécule HLA-A2 et HLA-A3, et injecté avec du GM-CSF, afin d'induire une réponse cytotoxique antitumorale. Son excellent profil de tolérance et son immunogénicité durable ont été démontrés dans plusieurs essais (2, 3). L'activité du vaccin E75 en situation adjuvante a été évaluée dans un essai de phase I/II pour des patientes à fort risque de rechute (n = 195). La survie sans maladie à 5 ans est de 90 % pour le bras vaccin contre 80 % pour le groupe contrôle (p = 0,08). La survie sans récurrence à 5 ans approche de la significativité : elle est de 94,7 % dans le groupe vaccin versus 80,2 % dans le groupe contrôle (4). De façon intéressante, le bénéfice clinique paraît supérieur chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec expression de HER2 faible ou intermédiaire. Un essai de phase III est en cours dans cette population (NCT01479244). Un autre vaccin à base de peptide HER2 HLA-A2-restreint, issu de la portion transmembranaire de HER2, a été testé en association avec le GM-CSF. Le vaccin GP2 a été évalué dans un essai de phase II (n = 172), en situation adjuvante pour des cancers du sein à fort risque de récurrence. Malgré l'induction d'une réponse immunitaire *in vivo*, aucune activité protectrice significative n'a pu être mise en évidence (5). Cependant, une diminution du risque de récurrence a été mise en évidence pour les patientes ayant eu l'induction d'une réponse immunitaire importante. Par ailleurs, des vaccins peptidiques HER2 restreints aux molécules de CMH de classe II ont été mis au point afin de stimuler la réponse T auxiliaire (ou *helper*), via les lymphocytes T CD4+, qui vont eux-mêmes stimuler les lymphocytes T CD8+.

Un vaccin peptidique composé de 3 longs peptides issus des domaines extra- et intracellulaires et transmembranaires de HER2 a été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein HER2 de stade IV contrôlé. La vaccination chez ces patientes a permis l'induction de réponses T spécifiques avec une acti-

tivité cytotoxique spécifique et avec un élargissement du nombre d'épitopes reconnus, suggérant le potentiel immunogène prometteur de ce vaccin en association avec le traitement par trastuzumab (6).

Un autre vaccin peptidique de classe II, le AE37, a été évalué en situation adjuvante, pour des patientes atteintes d'une tumeur exprimant HER2 (IHC 1-3+) dans un essai de phase II. La survie sans récurrence est équivalente entre les groupes vacciné et contrôle, mais les patientes avec une tumeur n'exprimant pas les récepteurs hormonaux et ceux atteintes d'un TNBC ont bénéficié de ce vaccin en termes de réduction du risque de récurrence (7).

D'autres stratégies vaccinales anti-HER2 ont été proposées. Le dHER2, protéine recombinante composée d'une forme tronquée de HER2, a été évaluée en association avec le lapatinib. Cette association permet principalement l'induction d'une réponse humorale (8).

Le vaccin à ADN, HER2-pDNA, plasmide exprimant l'oncogène HER2, a été évalué chez des patientes prises en charge pour un cancer du sein métastatique et recevant du trastuzumab. L'injection de ce vaccin à ADN avec de faibles doses d'IL-2 et de GM-CSF est bien tolérée et a permis l'induction de réponses cellulaires et humorales spécifiques de HER2 (9).

Malgré des résultats prometteurs en préclinique d'un vaccin viral dérivé de *poxvirus*, l'essai clinique avec un schéma *prime/boost* vaccin ADN/vaccin viral HER2/CEA (*carcinoembryonic antigen*) n'a pas permis de mettre en évidence l'induction de réponse immunitaire spécifique de l'antigène HER2 (10).

Une stratégie à base de vaccin cellulaire a été évaluée pour les tumeurs surexprimant HER2 dans un essai de phase I testant le lapuleucel chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (11). Les injections de lapuleucel n'ont pas généré de toxicité majeure ; elles ont permis l'induction de réponses T spécifiques de HER2 et une stabilisation de la maladie chez 5 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique sur les 11 patientes de l'étude (12).

Un second essai clinique pilote évaluant l'injection de cellules dendritiques avec une forme tronquée de la protéine HER2 a confirmé la bonne tolérance et l'immunogénicité de cette approche vaccinale (13). Enfin, un vaccin à base de cellules tumorales a été

Mots-clés

Vaccin
Sein
Cancer
Système immunitaire

Summary

Vaccination is a therapeutic approach to induce sustained antitumor immune response. This strategy was evaluated for breast cancer with numerous types of vaccine construction (peptide, virus, DNA...) targeting various antigens (HER2, CEA, Tn, ...). Clinical trials have demonstrated safety and immunogenicity of these vaccines. But the efficacy of these therapeutics needs to be improved.

Keywords

Breast
Vaccine
Cancer
Immune system

évalué. L'injection de cellules issues de lignées tumorales surexprimant HER2 (SKBR3) et exprimant le GM-CSF permet d'induire, chez des patientes métastatiques, une réponse cellulaire et humorale spécifique. Cette stratégie vaccinale a été évaluée en association à la chimiothérapie et au trastuzumab. Les patientes pour lesquels une réponse immunitaire a pu être mise en évidence semble avoir un bénéfice clinique (14, 15).

D'autres stratégies d'immunothérapie sont en cours d'exploration pour les tumeurs solides, notamment des immunothérapies passives spécifiques d'antigènes, avec la réinjection de lymphocytes T spécifiques obtenus après expansion *ex vivo* ou de CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) *T cells* permettant les transferts cellulaires adoptifs de lymphocytes T cytotoxiques. Une étude de phase I a montré la faisabilité, la tolérance et l'immunogénicité de la réinjection après expansion de lymphocytes T spécifiques de HER2, issus de patientes avec une tumeur HER2 (16).

CEA

Le *carcinoembryonic antigen* (CEA) est une glycoprotéine surexprimée par de nombreux sous-types tumoraux (colorectal, gastrique, pancréatique, cancer bronchique non à petites cellules et sein). La tolérance immunologique à cette protéine d'adhésion exprimée par les cellules normales peut être rompue par un vaccin viral (CEA-TRICOM). Lors de son éva-

luation dans un essai clinique de phase précoce, ce vaccin a montré sa bonne tolérance, son immunogénicité et un bénéfice clinique pour les patients (17).

Sialyl-Tn

Les antigènes Tn, TF et sialyl-Tn (STn) sont issus de glycosylations incomplètes de la sérine et de la thréonine. Ces antigènes sont fortement exprimés par les cellules tumorales. Le Thératope®, sialyl-Tn-*keyhole limpet hemocyanin* (KLH), est un vaccin permettant l'activation d'une immunité cellulaire contre STn. Ce vaccin a été évalué dans un large essai de phase III en situation métastatique, après la première ligne de chimiothérapie (n = 1028) [18]. Cet essai n'a pas permis de montrer un avantage en survie sans progression ou en survie globale pour le groupe recevant le vaccin STn-KLH. En revanche, l'analyse réalisée dans la population de patientes ayant reçu de l'hormonothérapie en association avec la vaccination a montré que celles présentant une réponse immunitaire mise en évidence, avaient un bénéfice en termes de survie globale et en temps sans progression (19).

hTERT

La transcriptase inverse de la télomérase (*ou human telomerase reverse transcriptase* [hTERT]) est impliquée dans le maintien de l'intégrité des chromosomes. hTERT est un antigène exprimé par environ 85 % des tumeurs tous types confondus. Un vaccin à base de cellules dendritiques et de peptide dérivé de hTERT a démontré son immunogénicité en phase précoce (20).

En fin de compte, ces stratégies vaccinales, malgré l'induction de réponses immunitaires spécifiques, semblent plutôt limitées dans leur apport en termes de bénéfices cliniques, nécessitant de nouvelles approches. Plusieurs vaccins sont en cours d'évaluation seuls ou en association (tableau II).

Perspectives : les néo-antigènes

Une nouvelle aire dans le développement des vaccins antitumoraux est liée aux néo-antigènes, qui sont des antigènes issus de néomutations. En effet, les mutations propres de chaque cellule tumorale sont susceptibles de conduire à l'expression de nouveaux antigènes, qui pourront être présentés au système

Tableau II. Essais cliniques de vaccins antitumoraux en cours d'évaluation.

Antigène	Vaccin	Population	Situation clinique	Essai clinique
HER2	NeuVax™ (E75)	HER1+ et 2+ FISH-	Adjuvant	Phase III (NCT01479244)
HER2	Peptide HER2 + imiquimod	HER2+ FISH-	Métastatique	Phase I
Personnalisé Néo-antigènes	Polyépitope	Cancer du sein triple-négatif	Adjuvant	Phase I (NCT02348320 et NCT02831634)
TBVA	Cellules dendritiques + gemcitabine	Cancer du sein	Métastatique	Phase I (NCT02479230)
hTERT	ADN	Cancer du sein triple-négatif	Adjuvant	Phase I (NCT02348320)
MagTn3	Glycopeptide	HER2-	Adjuvant	Phase I (NCT02364492)
Mammaglobine-A	ADN + hormonothérapie	RH+	Néo-adjuvant	Phase Ib (NCT02204098)

TBVA : *Tumor Blood Vessel Antigen*.

immunitaire via de néo-épitopes par les molécules de CMH. Les lymphocytes reconnaissant ces néo-épitopes sont probablement moins soumis aux mécanismes de tolérance du système immunitaire et il a été montré qu'ils étaient impliqués dans les réponses efficaces aux immunothérapies dans les mélanomes (21). Pour les cancers du sein, la stratégie qui consiste à réaliser des vaccins personnalisés à base de néo-épitopes est en cours d'évaluation.

Les stratégies d'association avec des immunomodulateurs

La plupart des stratégies vaccinales pour les cancers du sein ont montré la faible toxicité et l'immunogénicité des vaccins étudiés, mais leur impact clinique est modéré. Les mécanismes d'immunosuppression développés par la tumeur et son microenvironnement sont probablement responsables de l'absence d'efficacité de ces vaccins.

Le développement récent des anticorps monoclonaux ciblant les immunomodulateurs inhibiteurs (*immune checkpoint inhibitors*), tels que PD-1 (*programmed cell death protein 1*) ou CTLA-4 (*cytotoxic*

T lymphocytes associated protein 4) ouvrent de nouvelles opportunités pour la vaccination antitumorale. En effet, ces anticorps anti-PD-1 et anti-CTLA-4 sont en plein développement pour de nombreux types de cancers, et remportent des succès remarquables dans le mélanome, le cancer du rein et le cancer bronchique non à petites cellules (22-24).

Pour le cancer du sein triple-négatif, les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont montré un signal d'activité encourageant dans les essais précoces (25, 26), et sont actuellement en évaluation dans des essais de phase III.

L'association de ces immunothérapies avec les vaccins antitumoraux pourrait permettre l'induction d'une réponse efficace contre les antigènes spécifiques des cancers du sein, en levant les mécanismes de résistance à l'immunité antitumorale.

En effet, l'association de ces *immune checkpoint inhibitors* avec des vaccins antigènes spécifiques des tumeurs mammaires permettrait de lever les mécanismes tumoraux d'échappement au système immunitaire et d'induire une réponse immunitaire spécifique forte et durable. ■

D. Loirat déclare avoir des liens d'intérêts avec MSD (consulting) et BMS (congrès).

Références bibliographiques

1. Salgado R, Denkert C, Campbell C et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO trial. *JAMA Oncol* 2015;1(4):448-54.

2. Murray JL, Gillogly ME, Przepiorka D et al. Toxicity, immunogenicity, and induction of E75-specific tumor-lytic CTLs by HER-2 peptide E75 (369-377) combined with granulocyte macrophage colony-stimulating factor in HLA-A2+ patients with metastatic breast and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3407-18.

@ Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Toute l'équipe **Edimark Santé**
vous souhaite **de très belles fêtes de fin d'année**
et vous donne rendez-vous en 2017

Références bibliographiques (suite de la p. 23)

3. Disis ML, Gooley TA, Rinn K et al. Generation of T-cell immunity to the HER-2/neu protein after active immunization with HER-2/neu peptide-based vaccines. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2624-32.
4. Salazar LG, Goodell V, O'Meara M et al. Persistent immunity and survival after immunization with a HER2/neu (HER2) vaccine. *ASCO* 2009: abstr. 3010.
5. Trappey F, Berry JS, Vreeland TJ et al. Randomized phase II clinical trial of the anti-HER2 (GP2) vaccine to prevent recurrence in high-risk breast cancer patients: a planned interim analysis. *ASCO* 2013: abstr. 3005.
6. Disis ML, Wallace DR, Gooley TA et al. Concurrent trastuzumab and HER2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4685-92.
7. Holmes JP, Benavides LC, Gates JD et al. Results of the first phase I clinical trial of the novel II-key hybrid preventive HER-2/neu peptide (AE37) vaccine. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3426-33.
8. Hamilton E, Blackwell K, Hobeika AC et al. Phase 1 clinical trial of HER2-specific immunotherapy with concomitant HER2 kinase inhibition [corrected]. *J Transl Med* 2012;10:28.
9. Norell H, Poschke I, Charo J et al. Vaccination with a plasmid DNA encoding HER-2/neu together with low doses of GM-CSF and IL-2 in patients with metastatic breast carcinoma: a pilot clinical trial. *J Transl Med* 2010;8:53.
10. Diaz CM, Chiappori A, Aurisicchio L et al. Phase 1 studies of the safety and immunogenicity of electroporated HER2/CEA DNA vaccine followed by adenoviral boost immunization in patients with solid tumors. *J Transl Med* 2013;11:62.
11. Park JW, Melisko ME, Esserman LJ, Jones LA, Wollan JB, Sims R. Treatment with autologous antigen-presenting cells activated with the HER-2 based antigen lapuleucel-T: results of a phase I study in immunologic and clinical activity in HER-2 overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3680-7.
12. Peethambaram PP, Melisko ME, Rinn KJ et al. A phase I trial of immunotherapy with lapuleucel-T (APC8024) in patients with refractory metastatic tumors that express HER-2/neu. *Clin Cancer Res* 2009;15(18):5937-44.
13. Morse MA, Hobeika A, Osada T et al. Long term disease-free survival and T cell and antibody responses in women with high-risk Her2+ breast cancer following vaccination against Her2. *J Transl Med* 2007;5:42.
14. Emens LA, Asquith JM, Leatherman JM et al. Timed sequential treatment with cyclophosphamide, doxorubicin, and an allogeneic granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-secreting breast tumor vaccine: a chemotherapy dose-ranging factorial study of safety and immune activation. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5911-8.
15. Chen G, Gupta R, Petrik S et al. A feasibility study of cyclophosphamide, trastuzumab, and an allogeneic GM-CSF-secreting breast tumor vaccine for HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014;2(10):949-61.
16. Disis ML, Dang Y, Coveler AL et al. HER-2/neu vaccine-primed autologous T-cell infusions for the treatment of advanced stage HER-2/neu expressing cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63(2):101-9.
17. Marshall JL, Gulley JL, Arlen PM et al. Phase I study of sequential vaccinations with fowlpox-CEA(6D)-TRICOM alone and sequentially with vaccinia-CEA(6D)-TRICOM, with and without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in patients with carcinoembryonic antigen-expressing carcinomas. *J Clin Oncol* 2005;23(4):720-31.
18. Miles D, Roché H, Martin M et al. Phase III multicenter clinical trial of the sialyl-TN (STn)-keyhole limpet hemocyanin (KLH) vaccine for metastatic breast cancer. *Oncologist* 2011;16(8):1092-100.
19. Ibrahim NK, Murray JL, Zhou D et al. Survival advantage in patients with metastatic breast cancer receiving endocrine therapy plus sialyl Tn-KLH vaccine: post hoc analysis of a large randomized trial. *J Cancer* 2013;4(7):577-84.
20. Vonderheide RH, Domchek SM, Schultze JL et al. Vaccination of cancer patients against telomerase induces functional antitumor CD8+ T lymphocytes. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):828-39.
21. Snyder A, Makarov V, Merghoub T et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(23):2189-99.
22. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
24. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
25. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *AACR* 2014: abstr. 2859.
26. Nanda R, Chow LQ, Dees EC et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *SABCS* 2014: abstr. S1-09.