

Quelles cibles postimmunothérapie dans les CBNPC ?

Postimmunotherapy targets in NSCLC

N. Girard*, C. Basse*

POINTS FORTS

- » La notion de résistance à l'immunothérapie regroupe plusieurs situations cliniques, biologiques et immunologiques. La résistance peut survenir d'emblée – résistance primaire – ou après une période de contrôle de la maladie tumorale – résistance secondaire.
- » La résistance à l'immunothérapie peut s'associer à une perte de l'expression des néoantigènes ou à l'expression de points de contrôle alternatifs de la réponse immunitaire.
- » L'enjeu est le développement de stratégies thérapeutiques ciblant des mécanismes de résistance. Une incertitude demeure : le caractère mutuellement exclusif de ces mécanismes en l'absence de plateformes permettant de les identifier de façon intégrative.

Mots-clés: CBNPC – Immunothérapie – Chimiothérapie – Résistance.

HIGHLIGHTS

The notion of resistance to immunotherapy covers several clinical, biological and immunological situations. Resistance may occur either upfront – primary resistance – or after a period of disease control – secondary resistance.

Resistance to immunotherapy may be associated with a loss of neoantigen expression or with the expression of alternative immune checkpoints.

The key challenge is the development of therapeutic strategies targeting resistance mechanisms. One uncertainty remains: the mutually exclusive nature of these mechanisms in the absence of platforms to identify these in an integrative manner.

Keywords: NSCLC – Immunotherapy – Chemotherapy – Resistance.

L'immunothérapie, seule ou associée à la chimiothérapie, est aujourd'hui le standard thérapeutique de 1^{re} ligne pour la prise en charge des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique [1]. Le bénéfice de survie globale (SG) par rapport au traitement de chimiothérapie historique à base de sels de platine représente un changement de paradigme, avec près de la moitié des patients en vie à 2 ans [2, 3]. Cependant, en termes de durée de l'efficacité spécifique de l'immunothérapie, les survies sans progression (SSP) rapportées dans les essais princeps peuvent être plus limitées, avec des médianes en fait comprises entre 6 et 11 mois (figure 1) [2-4]. Ainsi la résistance primaire ou secondaire à l'immunothérapie reste une situation fréquente [5], et il devient essentiel de comprendre les mécanismes moléculaires et immunologiques associés (figure 2), et d'identifier les stratégies de prise en charge de ces situations nouvelles.

Comment définir les situations cliniques spécifiques ?

La notion de résistance à l'immunothérapie regroupe plusieurs situations cliniques, biologiques et immunologiques [5] : ainsi, des patients peuvent présenter une progression, voire une hyperprogression d'emblée après l'initiation du traitement. Cette situation correspond à une résistance primaire à l'immunothérapie, observée chez près de 30 % des patients dans l'essai KEYNOTE-024 [2], mais plus rare avec l'utilisation des combinaisons de chimiothérapie et immunothérapie – moins de 10 % des patients [3]. D'autres patients développent au contraire une progression tumorale après une période de stabilité tumorale ou de réponse, situation clinique correspondant à une résistance acquise à l'immunothérapie [5]. En fait, aucun critère de durée minimale de contrôle tumoral sous traitement n'a été formellement défini pour distinguer

* Institut du thorax Curie-Montsouris, institut Curie, Paris.

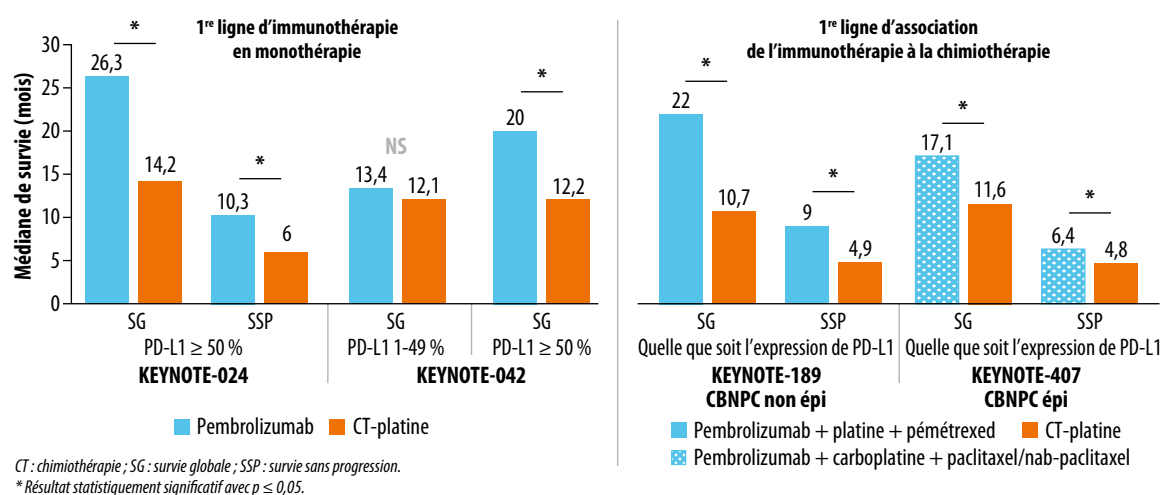


Figure 1. Sélection d'essais de phase III ayant évalué l'immunothérapie en 1^{re} ligne métastatique dans les CBNPC.

résistance primaire et secondaire: en pratique, en situation de 1^{re} ligne, on pourrait proposer un seuil à 6 mois, compte tenu de SSP médianes comprises entre 6 et 11 mois.

Sur le plan biologique, la résistance primaire peut correspondre à des situations de tumeurs associées à un environnement immunitaire inexistant ou inactivé, ou pour lequel les inhibiteurs de PD-1/-L1 n'auront pas d'effet. En situation de résistance acquise, les mécanismes peuvent correspondre à une sélection de clones tumoraux résistants à l'immunothérapie, par exemple n'exprimant pas ou plus les antigènes contre lesquels la réponse immunitaire est initialement engagée, ou à l'activation de mécanismes spécifiques biologiques et immunologiques [5].

Quelles options standard en 2^{de} ligne postimmunothérapie ?

Chimiothérapie

Les données collectées dans les essais thérapeutiques princeps restent très limitées sur les stratégies de traitement à l'échec de l'immunothérapie de 1^{re} ligne. Dans l'étude KEYNOTE-024, évaluant le pembrolizumab en monothérapie, la moitié des patients ayant arrêté le pembrolizumab au cours des 2 premières années de traitement (pour progression ou toxicité) avaient ensuite reçu un traitement de 2^{de} ligne, et parmi eux, majoritairement une chimiothérapie à base de sels de platine avec une durée médiane de traitement de 3,6 mois [2].

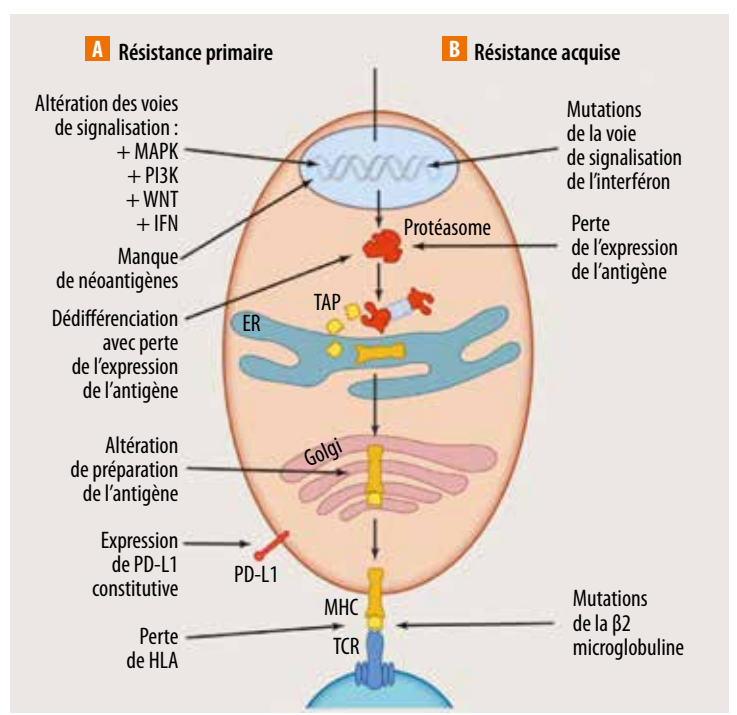


Figure 2. Principaux mécanismes des résistances primaire et secondaire à l'immunothérapie.

Dans une série rétrospective de 60 patients traités par pembrolizumab en 1^{re} ligne, 70 % des patients (n = 42) avaient reçu une chimiothérapie de 2^{de} ligne avec 31 patients traités par doublet à base de platine et 11 patients, par monochimiothérapie; le taux de

réponse objective était de 42 % avec une médiane de SSP de 4,5 mois [6]. Chez les patients traités par chimio-immunothérapie en 1^{re} ligne, les données sont encore plus limitées et les options se résument à une chimiothérapie par pémétréxed, si celle-ci n'a pas été utilisée, pour les non-épidermoïdes. Le docétaxel représente l'option de référence dans les essais thérapeutiques s'inscrivant en 2nde ligne postimmunothérapie [1]. Aucune étude contrôlée n'offre ainsi à ce jour de réponse à la question du traitement systémique postimmunothérapie. En outre, les données disponibles ne permettent pas de proposer une stratégie de traitement systémique différente en situation de résistance primaire ou secondaire.

Radiothérapie

Des données, pour la plupart rétrospectives, émergent particulièrement pour les patients présentant une oligoprogression, avec une stratégie de traitement local comparable à celle des patients présentant une addiction oncogénique sous thérapies ciblées [7]. Ce type de stratégie pourrait être pertinent en cas de résistance secondaire à l'immunothérapie. Dans ces situations, la poursuite de l'immunothérapie postprogression en association avec un traitement local (le plus souvent de la radiothérapie) a été rapportée, principalement dans 2 cohortes rétrospectives. Premièrement, dans l'étude précédemment décrite de G. Metro et al. [6], 18 patients ont continué le pembrolizumab postprogression avec pour 72 % d'entre eux une oligoprogression. Neuf des 18 patients ont ainsi poursuivi le pembrolizumab postprogression en association avec une radiothérapie sur les sites progressifs. De façon intéressante, le taux de survie postprogression était de 89 % et 71 %, respectivement à 6 et 12 mois, contre 64 % et 0 % chez les 9 autres patients n'ayant pas reçu de traitement local. De façon similaire, dans l'étude de S. Gettinger et al. [8], s'inscrivant en lignes plus avancées, 15 patients présentant une résistance acquise sous anti-PD-1 avec une oligoprogression ont bénéficié d'un traitement local en poursuivant l'immunothérapie pour 4 d'entre eux, une chimiothérapie en plus du traitement local pour 6 d'entre eux. La médiane de SG n'était pas atteinte avec une médiane de survie à 2 ans de 92 %.

Antiangiogéniques

L'activation de l'angiogenèse, par la sécrétion de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) par les cellules tumorales secondaire au signal hypoxique, conduit parallèlement à la formation d'un microenvironnement immunosuppresseur en augmentant le recrutement de lymphocytes T régulateurs, eux-mêmes impliqués

dans la sécrétion de VEGF, et en inhibant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques [9]. De plus, le VEGF est également impliqué dans la formation d'une vascularisation anormale associée à une hypoxie et une acidose, facteur favorisant aussi l'immunosuppression au sein du microenvironnement tumoral. L'utilisation d'antiangiogéniques pourrait ainsi potentialiser l'action d'une immunothérapie ciblant PD-1 ou PD-L1.

Si les données sur des associations de ce type en 1^{re} ligne sont limitées en dehors de l'essai IMpower 150 avec la combinaison de carboplatine, paclitaxel, bévacizumab et atézolizumab [10], plusieurs études ont évalué l'utilisation d'antiangiogéniques avec le docétaxel en situation d'échec de l'immunothérapie. L'étude multicentrique VARGADO a évalué de façon prospective, l'association docétaxel-nintédanib (inhibiteur des kinases VEGFR1-3, PDGFR α/β et FGFR 1-3) en 3^e ligne de traitement, chez des patients prétraités par chimiothérapie puis immunothérapie [11]. La SSP rapportée chez 21 patients évaluables était de 5,5 mois avec un taux de réponse objective de 58 % et un taux de contrôle de 83 %.

Dans une étude rétrospective espagnole, 11 patients prétraités par chimiothérapie puis immunothérapie ont reçu l'association docétaxel-nintédanib avec une médiane de SSP de 3,2 mois et des taux de réponse objective et de contrôle de 36 % et 80 % [12]. Récemment, des données d'efficacité de l'association docétaxel et ramucirumab (anticorps monoclonal humanisé anti-VEGFR2) après anti-PD-1/PD-L1, le plus souvent en 3^e ligne de traitement, ont également été rapportées [13].

Enfin, dans l'étude AVATAX évaluant de façon rétrospective en France l'association paclitaxel + bévacizumab, sur la base de l'essai ULTIMATE [14], la médiane de SSP des 33 patients traités en postimmunothérapie était de 6,2 mois avec des taux de réponse objective et de contrôle de 42 % et une médiane de SG non atteinte à 1 an [15]. On rappelle que, en France, aucun antiangiogénique n'a d'AMM dans cette situation de ligne avancée pour les CBNPC.

Quels sont les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ?

L'approche future est d'identifier des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de points de contrôle de la réponse immunitaire, pour les cibler, si possible dans une approche personnalisée reposant sur l'identification de biomarqueurs. Les mécanismes de résistance primaire ou acquise ne sont pas complètement compris

à ce jour, les données disponibles ne les différencient pas de façon claire ; certains de ces mécanismes pourraient être partagés.

Résistance primaire

Les mécanismes de la résistance primaire ont été décrits de façon simple dès la mise à disposition des inhibiteurs de PD-1/PD-L1, avec le développement de biomarqueurs associés. Ainsi, l'efficacité de l'immunothérapie repose sur la mise en action d'une immunité préexistante liée à une infiltration de l'environnement tumoral, en particulier par des cellules T cytotoxiques activées, ainsi que sur la capacité du système immunitaire adaptatif à reconnaître les cellules cancéreuses [16]. Une faible immunogénicité tumorale, un nombre insuffisant de lymphocytes T CD8+ spécifiques de la tumeur et l'exclusion des lymphocytes T de la tumeur sont corrélés à l'exclusion immunitaire et l'absence d'efficacité des immunothérapies [17]. L'absence d'expression de PD-L1 est un biomarqueur de la résistance primaire. Une faible immunogénicité tumorale, exprimée par une faible charge mutationnelle ou un faible nombre de néoantigènes clonaux, est également associée à une résistance primaire [18].

Les voies de signalisation oncogéniques activées au sein des cellules tumorales peuvent façonner le microenvironnement immunitaire [19]. Les CBNPC avec addiction oncogénique (mutation de l'*EGFR* ou réarrangement de *ALK*), sont généralement caractérisés par un microenvironnement immunitaire tumoral inerte avec une infiltration de lymphocytes T cytotoxiques activés réduite au profit de cellules T régulatrices, probablement en raison d'une antigénicité tumorale altérée [20]. De même, les altérations inactivatrices de *STK11/LKB1* et/ou *KEAP1* associées à une mutation de *KRAS* sont liées à une moindre efficacité des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 [21]. En fait, les tumeurs mutées *STK11/LKB1* sont des tumeurs "froides", sans infiltrat de cellules immunes, et l'échappement immunitaire est lié au manque d'activation de la voie *STING20*, tandis que les tumeurs mutées *KEAP1* présentent dans des modèles précliniques une résistance immunitaire par stabilisation de *Nrf2* (impliqué dans le contrôle de l'homéostasie oxydative et régulateur négatif de l'expression de *STING*) [22]. Enfin, la maladie hyperprogressive rapportée dans 5 à 15 % des cas en situation de traitement par immunothérapie seule pourrait être liée à certaines altérations génomiques spécifiques, telles les amplifications de *HDM2* [23] ; l'infiltrat macrophagique au sein de la tumeur pourrait représenter une cible dans ce contexte [24]. Des stratégies d'inhibition de *CSF-1* ou de *PI3K-gamma* ciblent ce compartiment cellulaire.

Résistance acquise à l'immunothérapie

Plusieurs études montrent que la perte d'expression des néoantigènes tumoraux contre lesquels la réponse immunitaire antitumorale peut être spécifiquement engagée, s'associe à la reprogression tumorale [25-27]. Aussi les techniques de séquençage haut débit permettent-elles d'identifier et de suivre au niveau périphérique, le ou les néoantigènes ayant conduit à l'activation de cellules T. Une observation d'un patient en situation de résistance acquise à un inhibiteur de PD-1 montre la disparition de la population de cellules T spécifiques de ces antigènes au niveau sanguin lors de la progression tumorale. Cela peut ainsi témoigner soit d'une perte de leur expression par les cellules tumorales en prolifération, soit de la sélection de clones tumoraux n'exprimant pas ces antigènes ; une suppression des cellules T spécifiques de l'antigène peut également être observée.

La perte d'expression de l'antigène par les cellules tumorales peut être liée à des altérations de la bêta2 microglobuline, nécessaire à la présentation par le complexe majeur d'histocompatibilité des antigènes de classe I [28, 29]. De telles mutations ont été également décrites en situation de mélanome résistant à l'immunothérapie. La perte du HLA de classe I a également été décrite dans ce contexte [29].

Un second mécanisme de la résistance acquise est l'expression, par les cellules tumorales et immunitaires, de points de contrôle alternatifs de la réponse immunitaire. Dans une étude spécifique des CBNPC traités par inhibiteurs de PD-1/PD-L1, l'expression de points de contrôle inhibiteurs, tels *LAG3*, *TIGIT*, *TIM-3*, ou activateurs, tels *ICOS*, *OX40* ou *CD27*, était augmentée lors de la résistance acquise, par rapport à la situation préthérapeutique [26]. Nombreuses sont les études en cours qui évaluent l'intérêt, après exposition à des inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1, d'anticorps modulateurs de ces points de contrôle : agonistes d'*ICOS*, d'*OX40* ou inhibiteurs de *TIM-3* ou *TIGIT* [30]. Les développements s'inscrivent en monothérapie, mais aussi en association avec la chimiothérapie par docétaxel, ou avec une continuation de l'inhibiteur de PD-1/PD-L1 ; le rationnel de ces combinaisons n'est pas toujours explicite. Les schémas d'essais cliniques permettant de les évaluer sont souvent adaptatifs, multi-bras dans une stratégie de type panier.

Face à la résistance acquise, la principale difficulté dans le développement de ces stratégies thérapeutiques demeure l'incertitude sur le caractère mutuellement exclusif des mécanismes en œuvre. L'absence de plateformes permettant d'identifier ces mécanismes de façon intégrative – comportant biopsie tissulaire

N. Girard déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, BMS, MSD, AstraZeneca, Novartis, Boehringer Ingelheim, GSK et Janssen.

C. Basse déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

sous traitement et à la progression tumorale, évaluation sériée de cytokines et immunophénotypage –, et de déterminer leur fréquence relative, constitue un frein à une démarche systématique de rebiopsie tumorale en situation de résistance à l'immunothérapie. Les essais en cours, s'ils intègrent une stratégie d'évaluation de bio-

marqueurs, ne sélectionnent pas encore les patients en fonction des mécanismes de résistance effectivement présents chez un patient spécifique. Certaines études s'intéressent spécifiquement à la résistance acquise, d'autres autorisent l'inclusion de patients en situation de résistance primaire. ■

RÉFÉRENCES

1. Planchard D et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol* 2019;30:863-70.
2. Reck M et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-46.
3. Gandhi L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
4. Paz-Ares L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.
5. Sharma P et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017;168:707-23.
6. Metro G et al. Outcomes from salvage chemotherapy or pembrolizumab beyond progression with or without local ablative therapies for advanced non-small cell lung cancers with PD-L1 $\geq 50\%$ who progress on first-line immunotherapy: real-world data from a European cohort. *J Thor Dis* 2019;11:4972-81.
7. Gandara DR et al. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clin Lung Cancer* 2014;15:1-6.
8. Gettinger SN et al. Clinical features and management of acquired resistance to PD-1 axis inhibitors in 26 patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:831-9.
9. Fukumura D et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:325-40.
10. Socinski MA et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-301.
11. Grohé C et al. Nintedanib plus docetaxel after progression on immune checkpoint inhibitor therapy: insights from VARGADO, a prospective study in patients with lung adenocarcinoma. *Future Oncol* 2019;15:2699-706.
12. Corral J et al. Efficacy of nintedanib and docetaxel in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with first-line chemotherapy and second-line immunotherapy in the nintedanib NPU program. *Clin Transl Oncol* 2019;21:1270-9.
13. Shiono A et al. Improved efficacy of ramucirumab plus docetaxel after nivolumab failure in previously treated non-small cell lung cancer patients. *Thorac Cancer* 2019;10:775-81.
14. Cortot AB et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: Results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. *Eur J Cancer* 2020;131:27-36.
15. Bilger G et al. Efficacy of weekly paclitaxel-bevacizumab combination in advanced non squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): A retrospective multicentric study. *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5):v645.
16. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:197-218.
17. Rizvi NA et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8.
18. Yu Y et al. Association of survival and immune-related biomarkers with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis and individual patient-level analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e196879.
19. Wellenstein MD, de Visser KE. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape. *Immunity* 2018;48:399-416.
20. Isomoto K et al. Impact of EGFR-TKI treatment on the tumor immune microenvironment in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(8):2037-46.
21. Skoulidis F et al. Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15 suppl):102-102.
22. Lignitto L et al. Nrf2 activation promotes lung cancer metastasis by inhibiting the degradation of Bach1. *Cell* 2019;178(2):316-329.e18.
23. Kato S et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res* 2017;23:4242-50.
24. Lo Russo G et al. Antibody-Fc/FcR Interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade. *Clin Cancer Res* 2019;25:989-99.
25. Anagnostou V et al. Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2017;7:264-76.
26. Koyama S et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun* 2016;7:10501.
27. Zaretsky JM et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2016;375:819-29.
28. Pereira C et al. Genomic profiling of patient-derived xenografts for lung cancer identifies B2M inactivation impairing immunorecognition. *Clin Cancer Res* 2017;23:3203-13.
29. Gettinger S et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2017;7:1420-35.
30. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541:321-30.