

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 14 juillet 2020

Hôpital cantonal de Genève

Les changements de paradigme en oncologie

Dr Thibaud Kössler

Dr Aurélie Vuilleumier

Prof. Denis Migliorini

- 1) Fin de la chimiothérapie pour les tumeurs coliques métastatiques « microsatellites instables ».

Dans le génome, il y a parfois des séquences répétées qui, normalement ne devraient pas s'y trouver. Normalement cette erreur de transcription devrait être réparée par l'ADN polymérase du système de réparation.

L'instabilité de ces séquences répétées du génome (appelées microsatellites) est une conséquence de l'inactivation fonctionnelle du système de réparation des erreurs produites au cours de la réplication de l'ADN (système MMR, mismatch repair).

Dans les cancers, et en particulier dans le cancer colique, elle signe un phénotype tumoral fréquent appelé MSI (microsatellite instable) qui a été mis en évidence il y a un peu plus de 20 ans. Les cancers MSI sont fréquents chez l'homme, associés à de nombreuses localisations primitives (côlon, estomac, endomètre, etc.). Ils peuvent être héréditaires ou, le plus souvent, de survenue sporadique.

Cette instabilité des microsatellites peut être identifiée par PCR et définit des tumeurs MSS (microsatellite stable) ou MSI-H/dMMR (microsatellite instable high/déficient Mismatch Repair).

Dans le cancer colorectal, les PCRs utilisent pour la détection des microsatellites, des marqueurs spécifiques : BAT 25, BAT 26, D2S123, D5S346, D17S250.

2 répétitions de mononucléotides ou 3 répétitions de dinucléotides définissent une instabilité de microsatellites qui peut être MSI-High, MSI-Low, ou MSS (stable). Selon le nombre d'altérations découvertes par PCR.

La perte de fonctions des gènes de réparation des « mésappariements » peut être germinale c'est ce que l'on appelle le syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer ou Cancer colorectal héréditaire sans polypose). Cela concerne 5% des cancers du côlon.

Sinon ce défaut de réparation est dit somatique et touche 10% des cancers colorectaux (CRC).

Les CRC de stade II et III avec MSI-H ont un excellent pronostic.

(Stade II : les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du **côlon** ou du rectum, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.

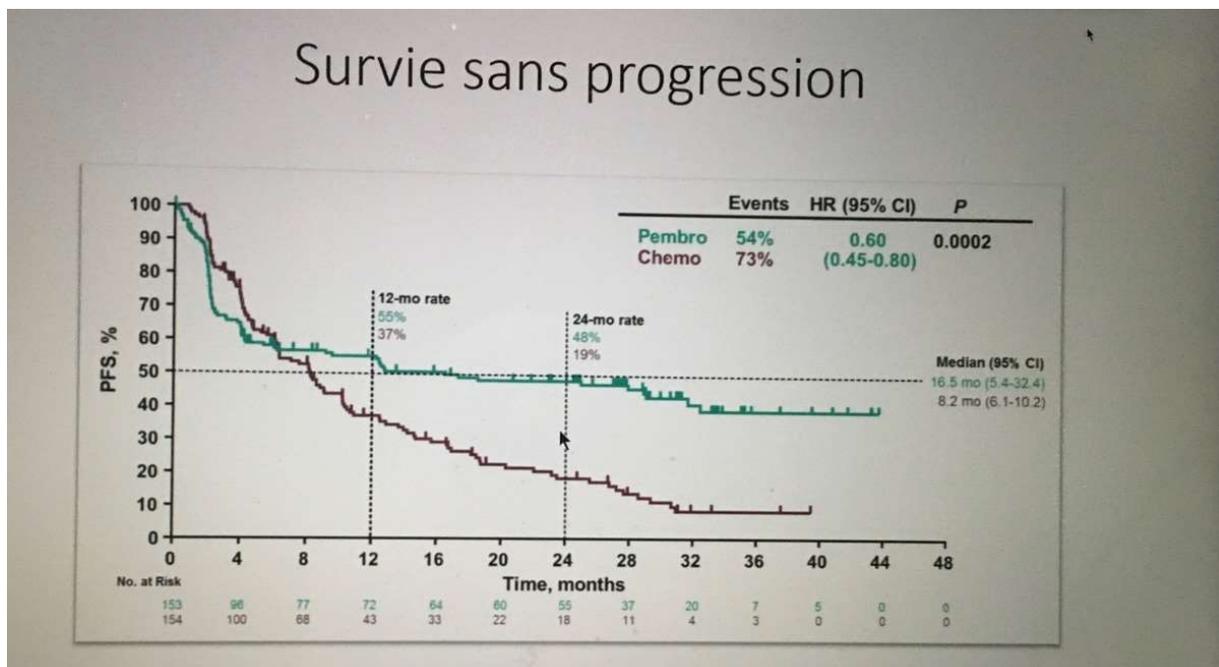
Stade III : les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.)

Les CRC MSI-H n'ont que peu ou pas de réponse au 5-Fluorouracil.

L'étude Keynote-177 (KEYNOTE-177: « Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). Journal of Clinical Oncology , » a comparé une chimiothérapie classique à un traitement de Pembrolizumab (Keytruda®) qui est un anticorps monoclonal contre la protéine PD-1 (check point inhibitors), chez des patients avec CRC métastatique MSI-H.

Les patients sous Keytruda ont une survie 2 fois plus longue que les autres, et l'on atteint un plateau après 24 mois.

Au début, la chimio est plus efficace, mais après 6 mois, l'immunothérapie est nettement meilleure.



Mais tous les patients ne répondent pas...Il faut attendre 2 mois pour distinguer les répondeurs des non- répondeurs.

On parle déjà pour le futur de la possibilité d'une double immunothérapie associant 2 molécules différentes.

On retiendra donc :

- que la recherche de MSI/dMMR pour les CRC métastatiques ou localisés s'impose désormais.
- que l'immunothérapie est le traitement de référence du CRC métastatique MSI-H en 1^{ère} ligne
- 50% des patients CRC MSI-H n'auront jamais besoin de chimiothérapie
- 50% des patients CRC MSI-H répondront à l'immunothérapie
- la présence d'une tumeur MSI-H doit faire évoquer un syndrome de Lynch

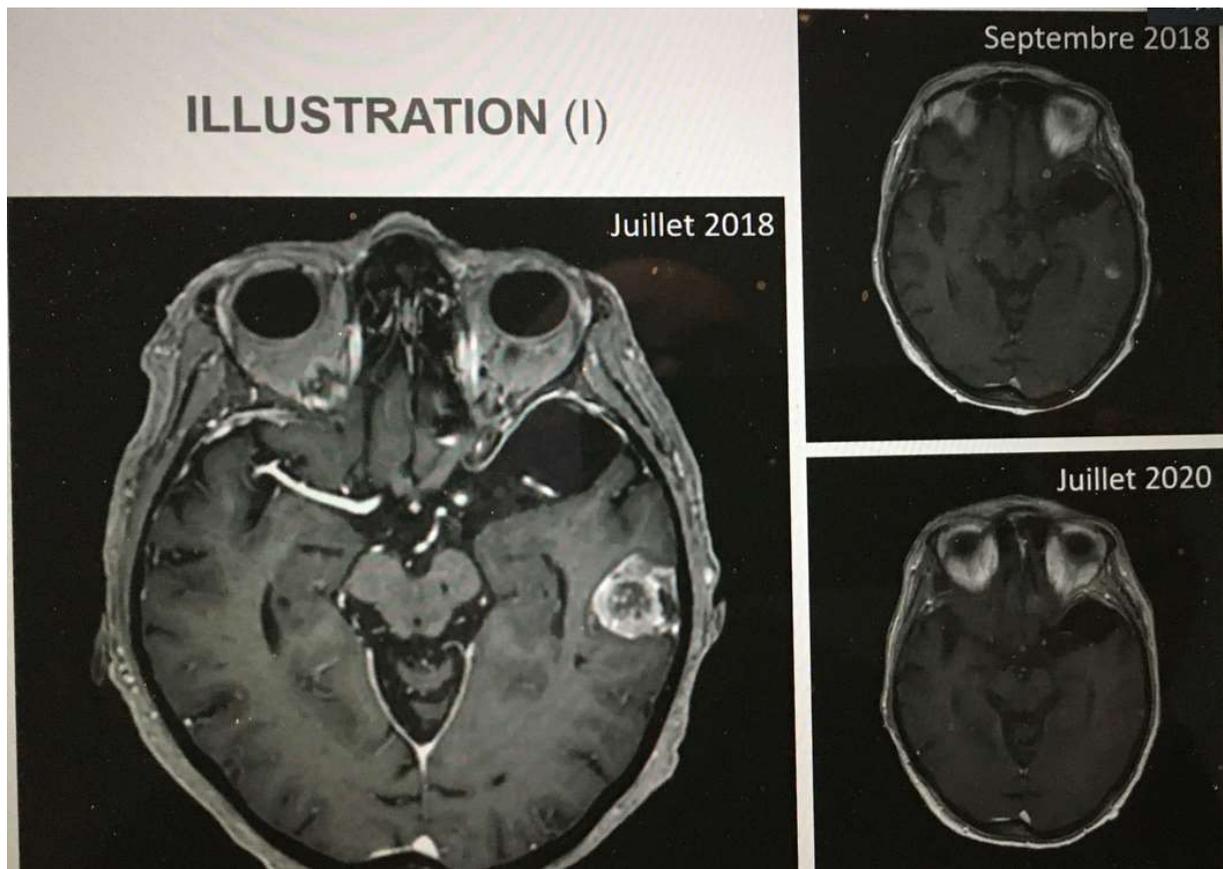
2) Immunothérapie et métastases cérébrales :

Les métastases cérébrales sont fréquentes, invalidantes et mortelles dans les cancers du poumon (petites et non petites cellules), le mélanome, le cancer du sein (HER2+++), et le cancer du rein.

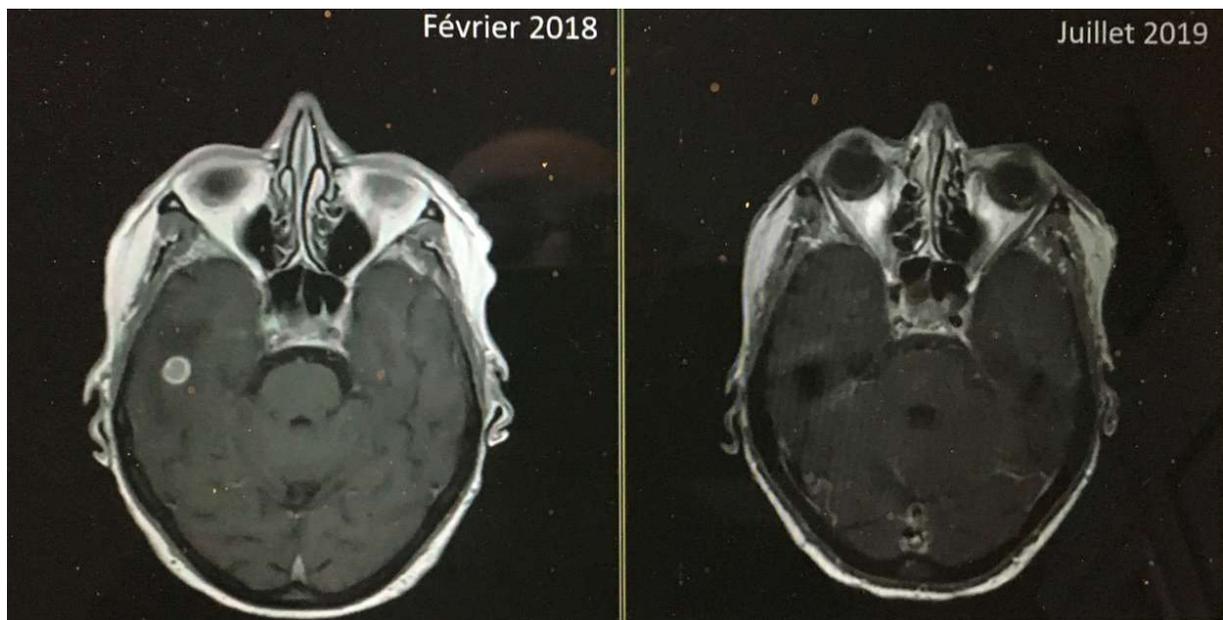
Jusqu'à maintenant le traitement classique consistait en radiothérapie +/- chirurgie.

Les traitements systémiques étaient marginaux, et les patients avec méta cérébrales étaient même souvent exclus des études.

On nous montre des images de méta cérébrales chez une patiente de 85 ans avec un mélanome qui régresse en 2 mois d'immunothérapie et disparaît complètement en 2 ans.



Une autre patiente de 70 ans avec un adénocarcinome pulmonaire (PDL1 60%) et méta cérébrale voit ses méta cérébrales fondre en 5 mois d'immunothérapie.



L'immunothérapie consiste en anticorps monoclonaux anti PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) récepteur exprimé par la cellule tumorale. Avec cet anticorps, on bloque l'action PD-L1 qui a la faculté de désamorcer la réponse immune chez le lymphocyte T bloquant son action cytotoxique sur la cellule tumorale.

Donc on augmente le potentiel cytotoxique du lymphocyte T, donc plus de T lymphocytes infiltrants la tumeur, recrutement d'autres lymphocytes pouvant traverser la barrière hémato encéphalique, augmentation du répertoire antigénique grâce au drainage lymphatique de la dure mère.

Donc intérêt grandissant pour le Nivolumab l'Ipilimumab dans le mélanome métastatique et dans le cancer pulmonaire non petites cellules avec méta cérébrales.

3) Thérapie CAR-T cells

Plus une tumeur est infiltrée par des lymphocytes T cytotoxiques, meilleure est la survie du patient.

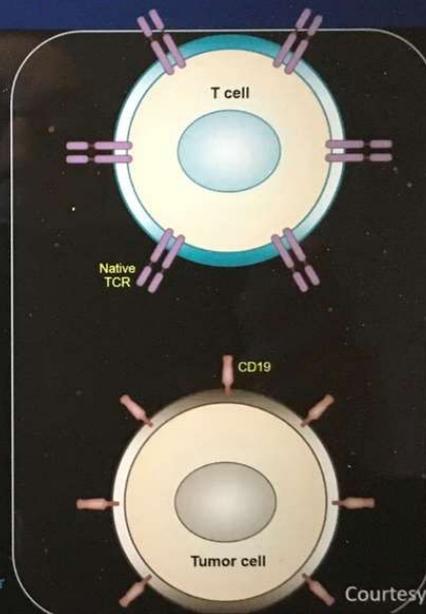
Le problème c'est que les antigènes de surface des cellules cancéreuses sont mal perçus par le lymphocyte T et que la réponse immunologique est souvent déficiente.

Pour rendre ces antigènes de surface plus visible par le lymphocyte T, on associe d'une part des anticorps monoclonaux qui viennent se fixer sur la cellule cancéreuse et d'autre part, on modifie le génome du lymphocyte T pour lui donner la possibilité de fabriquer un récepteur de surface lui permettant de se fixer sur l'antigène tumoral fixé à l'anticorps monoclonal.

Pour modifier le génome du lymphocyte T, on l'infecte avec un virus (lentivirus) porteur de la séquence ad hoc, et cela donne un lymphocyte T avec un Chimeric Antigen Receptor, soit un CAR-T cell, qui devient un tueur et un nettoyeur de cellules cancéreuses terriblement efficace.

The Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T cell revolution

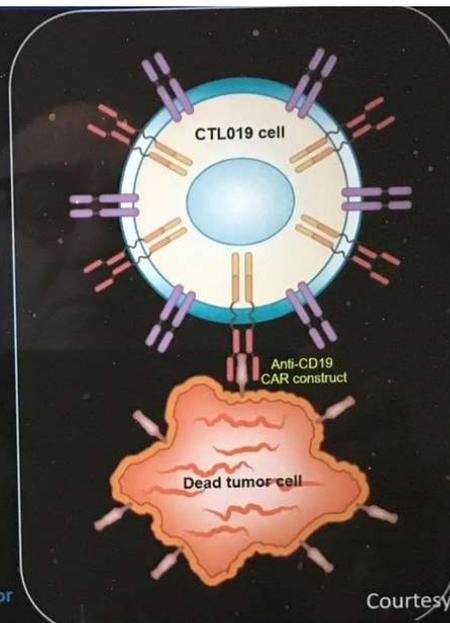
- CARs combine an antigen recognition domain of antibody with intracellular signaling domains into a single chimeric protein
- **Gene transfer** (lentiviral vector) to stably express CAR on T cells confers:
 - Novel antigen specificity
 - High target affinity
 - MHC non restricted recognition
 - Memory phenotype



CAR, chimeric antigen receptor
TCR, T-cell receptor.

Courtesy of David L. Porter

- CARs combine an antigen recognition domain of antibody with intracellular signaling domains into a single chimeric protein
- **Gene transfer** (lentiviral vector) to stably express CAR on T cells confers:
 - Novel antigen specificity
 - High target affinity
 - MHC non restricted recognition
 - Memory phenotype



CAR, chimeric antigen receptor
TCR, T-cell receptor.

Courtesy of David L. Po

L'antigène de surface choisi, en l'occurrence est le CD19 présent non seulement sur les lymphocytes B, mais aussi sur les cellules cancéreuses, en particulier dans les leucémies lymphoblastiques aiguës à cellule B de l'enfant et dans le lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire.

Ce sont actuellement les 2 indications au traitement par CAR-T cells.

Le traitement consiste en une seule perfusion de ces lymphocytes T modifiés.

Il s'ensuit un syndrome de lyse et une défaillance multi-organes nécessitant un suivi aux Soins Intensifs. Au début on pensait que les patients allaient mourir...mais après quelques jours, ils se réveillent habituellement guéris définitivement de leur cancer...

Dès l'automne 2020, ce traitement sera disponible à Genève.

C'est une autre révolution dans le traitement des cancers qui s'annonce...

Evidemment tout cela a un coût : +- 500'000 frs !



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
transmis par le laboratoire MGD

ericbdh@bluewin.ch
colloque@labomgd.ch