

# INNOVATIONS EN ONCOLOGIE

## QUE RETENIR DE 2015 ?

Le traitement du cancer est pluridisciplinaire et les avancées en oncologie médicale sont nombreuses. En 2015, nous retiendrons que le traitement du cancer métastatique de la prostate a changé avec l'introduction d'une chimiothérapie, le Docetaxel, concomitamment avec l'initiation de la castration. Ceci permet d'augmenter de 10 mois la survie médiane globale chez ces patients. Cette année voit aussi le remboursement d'un nouveau type de thérapie ciblée, l'Olaparib, dans le cadre du traitement du cancer de l'ovaire dit platine-sensible. Il s'agit d'un inhibiteur de PARP, une protéine essentielle dans un des deux mécanismes de réparation de l'ADN. L'Olaparib augmente de façon significative la survie sans rechute des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire BRCA muté. BRCA est la pièce maîtresse de l'autre mécanisme de réparation de l'ADN. Finalement, la plus grande révolution oncologique en 2015, c'est l'arrivée en clinique des anticorps anti-PD1 et PD-L1. Plusieurs études, principalement dans le mélanome ont montré que cette forme d'immunothérapie est particulièrement efficace. Elle permet probablement de guérir certains patients. L'administration de ces anticorps est associée à une toxicité bien spécifique, une toxicité auto-immune qui peut être redoutable voire fatale si elle n'est pas reconnue et prise en charge rapidement. Tous ces traitements sont disponibles à l'Institut Roi Albert II.

*J.-Fr. Baurain, F. Cornélis, F. Duhoux, Y. Humblet, F. Mazzeo, M. van den Eynde, J.-P. Machiels*

### Mots-clés

Cancer, avancées majeures, traitement, chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie, multidisciplinarité

### The year 2015: The oncological revolution goes on

Cancer management has become multidisciplinary, and major advances have been achieved in medical oncology field over the last years. The year 2015 was marked by a change in the treatment strategies for metastatic prostate cancer, with docetaxel-based chemotherapy being now initiated concurrently with castration. This allows for a 10-month increase in median overall survival in these patients, thereby representing a major breakthrough. Last year, a new kind of targeted agent, olaparib, was also granted reimbursement for the treatment of platinum-sensitive ovarian cancer. This inhibitor of PARP, a major protein involved in DNA repair, was shown to significantly increase recurrence-free survival in BRCA-mutated ovarian cancer patients. BRCA is a key protein involved in the second DNA repair mechanism. Lastly, the most impressive oncological advance achieved last year pertained to the introduction in daily practice of the anti-PD1 or PD-L1 antibodies. Several studies, conducted mostly in melanoma patients, have shown this immunotherapy to be highly effective, with possible cancer cure for some patients. Administering these antibodies is, however, associated with very specific toxicity features, namely autoimmune toxicity that may be severe or even fatal if not recognized and treated early. All these treatments are available at the King Albert II Cancer Institute.

### Key words

Cancer, major advances, treatment, chemotherapy, targeted agent, immunotherapy, multidisciplinary

### SOMMAIRE

#### L'ANNEE 2015 : LA POURSUITE DE LA RÉVOLUTION EN ONCOLOGIE

*Professeur Jean-François Baurain, Docteur Frank Cornélis, Professeur François Duhoux, Professeur Yves Humblet, Docteur Filomena Mazzeo, Docteur Marc van den Eynde, Professeur Jean-Pascal Machiels*

### AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Oncologie Médicale, Institut Roi Albert II, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique

### CORRESPONDANCE

Professeur Jean-François Baurain  
jean-francois.baurain@uclouvain.be

## L'ANNEE 2015 : LA POURSUITE DE LA RÉVOLUTION EN ONCOLOGIE

J.-Fr. Baurain, F. Cornélis, F. Duhoux, Y. Humblet, F. Mazzeo, M. van den Eynde, J.-P. Machiels

**Introduction**

Le traitement des patients atteints d'un cancer est devenu un combat multidisciplinaire. L'oncologue médical est responsable de l'administration des traitements systémiques anti-tumoraux. L'arsenal thérapeutique de ce spécialiste ne cesse de croître et le pronostic de certains cancers ou sous-type de cancers a dramatiquement changé ces dernières années. Ces armes peuvent être classées en trois grandes catégories différentes : la **chimiothérapie** qui s'attaquent à toutes les cellules se divisant, il s'agit du bombardier B52 de l'oncologue ; les **thérapies ciblées** qui comme leurs noms l'indiquent ciblent des protéines essentielles dans le métabolisme des cancers, c'est l'avion furtif de l'oncologue ; et enfin l'**immunothérapie** qui va activer les propres défenses immunitaires du patient contre son cancer, c'est le sniper de l'oncologue. Cette année encore, il y a eu des avancées majeures dans ces trois thérapies.

**1- Le docetaxel : une chimiothérapie augmentant la survie des patients atteints d'un cancer de la prostate**

Dès 2004, la chimiothérapie à base de Docetaxel a fait la preuve de son efficacité pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration (1). Dans cette étude randomisée de phase III, la médiane de survie globale de ces patients était augmentée de 3 mois (19,2 vs 16,3 mois). Cependant, une autre question était de savoir si cette chimiothérapie pouvait être utile avant l'apparition de la résistance à la castration. Deux études, publiées en 2015, ont abordé la question de la chimiothérapie administrée en première ligne (associée d'emblée à la castration) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (2,3).

Une étude randomisée de phase 3 (**CHAARTED**) incluant 790 patients a comparé la castration à l'association castration-Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administré toutes les trois semaines. Soixante-cinq pour cent des patients présentaient un volume tumoral élevé (présence de métastases viscérales ou de ≥4 métastases osseuses dont ≥1 métastase en dehors du rachis et du bassin) et 6 cures de Docetaxel étaient administrées au total. Une amélioration significative de la survie a été observée (57,6 mois versus 44 mois, P<0,001). Ce bénéfice de survie était présent dans tous les sous-groupes analysés. Dans le groupe castration-Docetaxel, 8% des patients ont présenté une neutropénie compliquée de fièvre ou d'infection de grade 3 ou 4 (2).

Une autre large étude randomisée (**STAMPEDE**), multi-bras et multi-stades, a testé l'addition du Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, 6 cures), de l'acide zoledronique ou de leur combinaison à l'initiation de la castration versus

la castration seule (design 1:1:1:2) en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque, localement avancé, métastatique ou en rechute. Au total, 2962 patients ont été inclus, dont 1817 patients (61%) présentaient une maladie métastatique. Aucun bénéfice de survie n'a été observé avec l'addition de l'acide zoledronique. Par contre, l'addition du Docetaxel a apporté une amélioration significative de la survie (71 mois de survie médiane pour la castration seule, 81 mois pour l'addition de Docetaxel P=0,006) en particulier dans le groupe majoritaire des patients métastatiques. Cet avantage de survie a été obtenu au prix d'une toxicité majorée (effets secondaires de grade 3 à 5 rapportés chez 52 % des patients ayant reçu du Docetaxel, dont 15% de patients avec neutropénie fébrile) (3).

Sur base de ces données récentes, une chimiothérapie comportant 6 cures de Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrées toutes les trois semaines est envisagée chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique dès l'initiation de la castration, en particulier en cas de volume tumoral élevé tel que défini dans l'étude CHAARTED (2). Bien sûr la décision de proposer une chimiothérapie est prise au cas par cas en concertation pluridisciplinaire. Elle doit tenir compte de la toxicité majorée de ce traitement (risque de neutropénie fébrile en particulier) en comparaison avec la castration seule, notamment chez les patients plus âgés. Le cas échéant, une évaluation oncogériatrique et l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique de type GCSF seront prévus.

Par contre, à ce jour il n'existe pas de données suffisantes en termes de survie globale pour proposer une telle chimiothérapie chez des patients non-métastatiques (chimiothérapie adjuvante) fussent-ils à haut risque de récurrence. Des études sont en cours à ce propos.

**2- Les inhibiteurs de PARP : une nouvelle thérapie ciblée**

À côté de cela, une nouvelle cible thérapeutique a pu être identifiée. Les voies de réparation de l'ADN sont essentielles pour les cellules tumorales. Certaines patientes ont des mutations dans un des gènes (BRCA1 ou 2) qui codent pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. L'inhibition de la seconde voie de réparation de l'ADN par l'Olaparib permet d'augmenter significativement la survie sans progression des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Depuis le 1er décembre, l'Olaparib est disponible et remboursé en Belgique.

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* jouent un rôle crucial dans la voie de réparation de l'ADN de type « recombinaison homologue » (HR). Cette voie de réparation de l'ADN est déficiente en cas d'inactivation de *BRCA1* ou *BRCA2*,

ce qui est systématique dans les cellules tumorales de patients porteurs d'une mutation constitutionnelle, c.-à-d. héréditaire, sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Mais cela peut aussi survenir dans des cellules tumorales de patients qui ne sont pas porteurs d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire. Cette inactivation de *BRCA1* ou *BRCA2*, quelle qu'en soit la cause, rend donc inefficace dans les cellules tumorales la voie de réparation de l'ADN HR, mais il persiste encore la voie de réparation « Base Excision Repair » (BER). Lorsque les cellules tumorales sont endommagées par la chimiothérapie, elles peuvent encore réparer leur ADN par cette seconde voie et de la sorte résister au traitement. De nouveaux traitements, les inhibiteurs de PARP (poly-ADP-ribose-polymérase), inactivent cette seconde voie de réparation de l'ADN et seraient donc particulièrement indiqués chez ces patients (4).

Une étude de phase 2 randomisée en double aveugle a étudié la maintenance par olaparib, un inhibiteur de PARP administré par voie orale, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade ayant déjà reçu au moins 2 lignes de traitement par platine et restant en réponse partielle ou complète après le dernier traitement par platine (5). Dans cette étude, les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et ayant été traitées par olaparib avaient une survie sans progression de 11,2 mois, vs. 4,3 mois pour les patientes qui avaient reçu le placebo. L'olaparib est remboursé en Belgique depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2015.

De nombreuses études avec inhibiteurs de PARP sont actuellement en cours pour le traitement du cancer du sein et de l'ovaire chez les patientes porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Certaines molécules sont testées seules (c'est le cas de l'olaparib et du niraparib) alors que d'autres, telles que le veliparib, sont testées en combinaison avec la chimiothérapie.

### 3- L'Immunothérapie : de la guérison du mélanome à un traitement pour tous les cancers

Il n'était de plus grande utopie en médecine que celle de stimuler les défenses naturelles d'un patient afin qu'il vainque son cancer. L'année a vu la consécration de l'immunothérapie comme une arme essentielle dans le traitement de nombreux cancers. Nous savons que toutes les tumeurs sont antigéniques et immunogéniques. Cependant, les lymphocytes anti-tumoraux ne parviennent pas à tuer la tumeur. L'analyse des mécanismes de résistance au système immunitaire a permis d'identifier deux mécanismes Clefs : l'inhibition des lymphocytes T via l'interaction CTLA-4 et B7 ainsi que celle de PD1 et PD-L1. Des anticorps bloquant ces interactions ont été développés et testés chez des patients atteints de différents cancers.

L'Ipilimumab (Yervoy®, BMS) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une protéine appelée CTLA-4. Celle-ci est induite sur les lymphocytes T après leur activation, et bloque cette dernière, agissant comme un feed-back

négatif empêchant ces lymphocytes d'être activés trop longtemps, ce qui serait susceptible d'entraîner à la longue des dommages tissulaires ou des réactions auto-immunes. L'inhibition de CTLA-4 par l'Ipilimumab restaure et prolonge l'activation des lymphocytes T. En clinique, cet anticorps administré par perfusion à intervalles réguliers induit des réponses cliniques chez 10 à 20 % des malades atteints de mélanome métastatique (6,7). Ceci inclut des patients très avancés. Certaines réponses sont tardives. Des réponses complètes de longue durée ont été observées (8). Dix-huit pourcent des patients sont encore en vie après 5 ans. C'est le premier traitement du mélanome métastatique qui augmente de 4 mois la survie des patients tant en première qu'en deuxième ligne de traitement. L'Ipilimumab est associé à des effets secondaires parfois sévères, qui sont auto-immuns, tels que des colites ulcéreuses, des hépatites et des insuffisances endocriniennes. Il est important de les connaître et de les reconnaître pour pouvoir les traiter précocement et, dès lors, éviter de menacer le pronostic vital du patient traité.

Depuis 2011, l'Ipilimumab est le traitement standard dans le traitement des patients avec un mélanome métastatique sauf en Belgique. Ceci a été corrigé finalement en juin 2015 alors que ce n'est plus le meilleur traitement à proposer au patient. Peut-être aura-t-il une place dans le traitement adjuvant du mélanome mais son profil de toxicité n'est pas en sa faveur par rapport aux anticorps anti-PD1.

Le Pembrolizumab (Keytruda®, MSD) et le Nivolumab (Opdivo®, BMS) sont deux anticorps monoclonaux bloquant l'interaction entre le PD-1 et PD-L1. PD-1 est exprimé sur les lymphocytes T activés au niveau du site tumoral. L'activation des lymphocytes induit la sécrétion d'interféron qui va conduire à l'expression de PD-L1 sur les tumeurs. L'interaction de PD-1 et PD-L1 va conduire à l'inactivation des lymphocytes. Ces deux anticorps (Pembro et Nivo) vont donc réactiver les lymphocytes anti-tumoraux. Leur développement clinique a été fulgurant. Leur toxicité est nettement moins importante que l'Ipilimumab avec principalement des dysthyroïdies. Leur efficacité clinique est supérieure à l'Ipilimumab avec un taux de réponse entre 30 et 40% (9,10). Ces réponses sont plus rapides et déjà visibles à la 8<sup>ème</sup> semaine. Ces réponses sont plus durables avec une durée médiane impressionnante de 24 mois. La survie globale de ces patients à 1, 2 et 3 ans est de 63%, 48% et 41% respectivement. Ces résultats en termes de réponse sont presque comparables à ce qui est observée avec les thérapies ciblées (11,12). Nous ne savons pas encore si nous observerons un plateau sur la courbe de survie comme avec l'Ipilimumab. Nous pensons que la proportion de patients potentiellement guéris de leur mélanome sera encore plus importante avec ces deux anticorps.

Ce qui a été observé dans le mélanome est également retrouvé dans d'autres tumeurs. Près de 80% des patients atteints d'un lymphome d'Hodgkin vont présenter une réponse avec les anticorps anti-PD1. La survie des patients atteints d'un cancer du poumon ou du rein est augmentée

s'ils reçoivent du Nivolumab. Des signes d'activités ont également été observés dans le carcinome de Merkel, dans les cancers de la tête et du cou, dans les cancers de la vessie. Bref, ce n'est que le début de ce Tsunami. Le traitement du cancer change et va changer radicalement dans les deux prochaines années. Car l'avenir de l'immunothérapie sera aussi dans la combinaison de ces différents anticorps et d'autres médicaments déverrouillant et/ou stimulant le système immunitaire tels que les inhibiteurs IDO, les vaccins et tant d'autres (13,14).

## RÉFÉRENCES

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
2. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46.
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 21.
4. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-34.
5. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):852-61.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Ura WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.
7. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, MD JW, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2517-26.
8. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1889-94.
9. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
10. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
11. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, Long GV, Nathan P, Ribas A, Flaherty K, Sun P, Legos JJ, McDowell DO, Mookerjee B, Schadendorf D, Robert C. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1389-98.
12. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probsthai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88.
13. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006-17.
14. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, Delman KA, Spitler LE, Puzanov I, Agarwala SS, Milhem M, Cranmer L, Curti B, Lewis K, Ross M, Guthrie T, Linette GP, Daniels GA, Harrington K, Middleton MR, Miller WH Jr, Zager JS, Ye Y, Yao B, Li A, Doleman S, VanderWalde A, Gansert J, Coffin RS. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2780-8.