

Immuntherapien – eine neue tragende Säule der Onkologie

Magdalena Pircher, Thomas Winder, Bernhard C. Pestalozzi, Ulf Petrausch

Nach der initialen Idee, dass das Immunsystem auch Krebszellen kontrollieren könnte, hat es mehr als 100 Jahre gedauert um das Immunsystem klinisch für die Behandlung bösartiger Tumoren nutzbar zu machen. Durch die medikamentöse Blockade immun-regulatorischer Checkpoints, ist das Immunsystem nun in der Lage Krebszellen zu erkennen. Es fehlt dadurch allerdings ein wichtiger Bremsmechanismus, was zu Autoimmunreaktionen führen kann. Daher ist es besonders wichtig, dass das medizinische Personal mit den potentiellen Nebenwirkungen der immunmodulierenden, onkologischen Therapien vertraut ist.

Die beiden Hauptaufgaben des Immunsystems sind bekanntermassen die Abwehr gegenüber Krankheitserregern und die Toleranz gegenüber körpereigenem Gewebe. Seit den 50er Jahren wurde dem Immunsystem eine weitere Funktion zugeschrieben [1]: die Fähigkeit, maligne veränderte Zellen aufzuspüren und abzutöten (Surveillance).

Konzeptionell stellt dies eine komplexe Aufgabe dar, zumal einerseits die Toleranz gegen körpereigene Zellen überwunden werden muss, und andererseits immunologische Mechanismen aktiviert werden müssen, welche für die Infektabwehr ausgelegt sind. Zunächst konnte dieses Konzept experimentell nicht nachgewiesen werden.

Das Immunsystem und die maligne Zellen: Balance zwischen Angriff und Abwehr

In den letzten 20 Jahren wurden allerdings Verfahren entwickelt, mit denen gezeigt werden konnte, dass das Immunsystem maligne Zellen erkennen und abtöten kann [2]. In diesem Zusammenhang wurden auch die sogenannten Bremsen des Immunsystems, genannt «immune regulatory checkpoints» (immunregulatorische Checkpoints), entdeckt [3]. Die wesentliche Aufgabe dieser immunregulatorischen Checkpoints besteht darin, das Immunsystem an einem Angriff gegen körpereigene Zellen zu hindern [4]. Diesen Mechanismus machen sich auch maligne Zellen zunutze, indem sie durch Aktivierung solcher Checkpoints den Angriff des Immunsystems auf die maligne Zelle stoppen.

Hauptverantwortlich für diesen potentiellen immunologischen Angriff sind sogenannte Killer-Zellen; diese werden auch als CD8+ T-Zellen bezeichnet. Sie erkennen mit ihren T-Zell-Rezeptoren (TZR) verschiedene Zielstrukturen, unter anderem auch Zielstrukturen auf malignen Zellen. Nach Aktivierung der TZR werden intrazelluläre Signalkaskaden ausgelöst, die dazu führen, dass die T-Zelle eine andere Zelle abtöten kann.

Um den Angriff von gesunden Körperzellen zu verhindern, muss eine präzise Kontrolle der CD8+ T Zellen implementiert sein. Zum einen werden T-Zellen im Thymus selektioniert, damit nur T-Zellen mit TZR überleben, die keine körpereigenen Strukturen erkennen.

Zum anderen finden sich im gesunden Gewebe keine Botenstoffe oder immunstimulierenden Proteine, die zu einer Aktivierung von T-Zellen führen. Zudem sind die schon erwähnten immunregulatorischen Checkpoints implementiert. Es handelt sich hierbei um negative Feedback-Mechanismen, die die Aktivierung von CD8+ T-Zellen bremsen.

Diese Kontrollmechanismen sind entscheidend, denn nach Eliminierung eines Virus muss die Immunantwort gestoppt werden. In den letzten Jahren konnte das Konzept der immunologischen Krebskontrolle weiter präzisiert werden. Das Zusammenspiel von Tumor und Immunsystem wurde prägnant mit dem Konzept der drei E's beschrieben [5]: Elimination, Equilibrium, Escape.

In der Frühphase der Tumorentstehung wirken die Krebszellen immunogen, das heisst, sie werden durch das Immunsystem erkannt. Zellen des Immunsystems sind dann in der Lage, maligne

Zellen abzutöten (Elimination). Wird diese Elimination nicht oder nur zum Teil erreicht, verbleiben die Krebszellen unter Kontrolle des Immunsystems im Körper (Equilibrium). Im Verlauf können Krebszellen durch Mutationen Eigenschaften akquirieren, die dazu führen, dass das Immunsystem sie weder kontrollieren noch eliminieren kann (Escape).

Therapeutische Hemmung von immunregulatorischen Checkpoints in der Onkologie

Blockade von CTLA-4

Der erste therapeutisch genutzte immunregulatorische Checkpoint ist CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4). Ungefähr 48 Stunden nach der Aktivierung der T-Zelle durch den TZR wird dieses Protein auf der Zelloberfläche von CD8+ T-Zellen exprimiert. Sobald CTLA-4 seinen Liganden bindet (B7-1 und B7-2), wird in der T-Zelle eine Signalkaskade ausgelöst, welche die T-Zelle hemmt. B7-1 und B7-2 werden vor allem im Lymphknoten exprimiert, können aber auch im Tumor vorhanden sein.

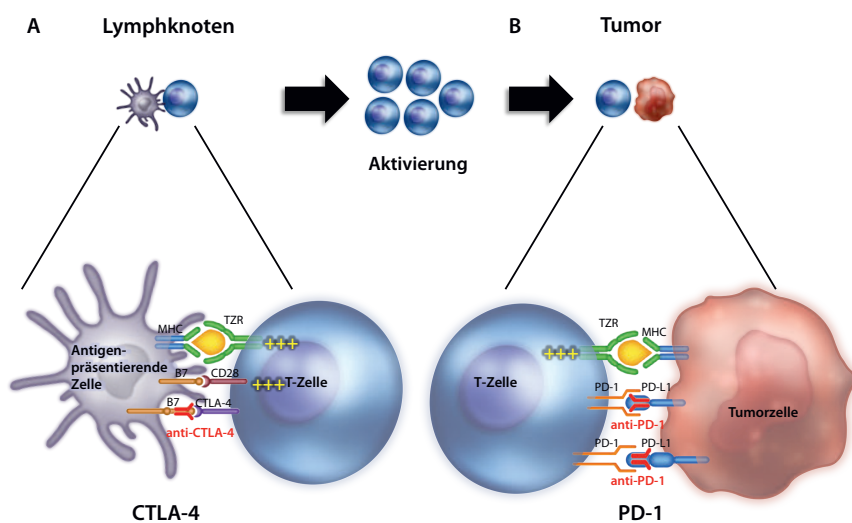
Gegen CTLA-4 wurde ein antagonistischer Antikörper (Ipilimumab) entwickelt, der die Interaktion von CTLA-4 mit seinen Liganden blockiert und somit

Forschungsnetzwerk der SAKK

Die Autoren dieses Artikels sind im Forschungsnetzwerk der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) aktiv. Prof. Dr. Bernhard Pestalozzi ist zudem Vorstandsmitglied der Organisation.

Seit 50 Jahren setzt sich die SAKK dafür ein, neue Krebstherapien zu erforschen und bestehende Behandlungen weiterzuentwickeln. Die SAKK wurde 1965 als Schweizerische Chemotherapiegruppe gegründet und ist heute das nationale Krebsforschungsnetzwerk, dessen 19 Mitglieder alle Universitätsspitäler sowie viele Kantons- und Regionalspitäler in der ganzen Schweiz sind. Patientinnen und Patienten erhalten an diesen Zentren die zum aktuellen Stand der Wissenschaft bestmögliche Therapie.

6 **Abbildung 1. Aktivierungs- und Effektorphase von T-Zellen**



A) Aktivierung der T-Zelle im Lymphknoten über den T-Zell-Rezeptor (TZR).

Dieser erkennt seine Zielstruktur auf der Antigen-präsentierenden Zelle. Hierbei handelt es sich bei Tumoren um Tumorantigene. Die T-Zelle erhält ein positives Feedback durch den CD28-Rezeptor, wodurch die T-Zell-Aktivierung verstärkt wird. Durch den blockierenden anti-CTLA4-Antikörper wird der negative Feedback-Mechanismus blockiert, was zu einer ungebremsen Aktivierung führt. Aktivierte, tumorspezifische T-Zellen können dann in den Tumor wandern.

B) Effektorphase der T-Zellen im Tumor. Die T-Zellen erkennen die Tumorzelle durch den TZR. Dadurch wird den CD8+-T-Zellen signalisiert, die Tumorzelle abzutöten. Die Tumorzellen können die Lyse verhindern, indem sie PD-1L oder PD-2L exprimieren. Wenn PD-1 die Liganden PD-1L oder PD-2L erkennt, wird die CD8+-T-Zelle gehemmt. Blockierende Antikörper können dies verhindern. (modifiziert von ASCO2013, abstract 3003).

das negative Feedback verhindert (Abb.1A). Dieser Ansatz wurde exemplarisch beim Melanom in mehreren Phase-I-, -II- und -III-Studien getestet [6]. Es liegen nun zehn Jahre Erfahrung mit der Blockade von CTLA-4 vor, wobei gezeigt werden konnte, dass Ipilimumab das Überleben beim metastasierten malignen Melanom statistisch signifikant verbessert.

Interessant war allerdings die Beobachtung, dass verschiedene Melanometastasen unterschiedlich auf das Medikament reagierten, indem einige an Grösse zunahmten, andere jedoch an Grösse abnahmen. Damit war die klassische Einteilung des onkologischen Ansprechens gemäss den RECIST-Kriterien («Response Evaluation Criteria In Solid Tumors» basierend auf der Grössenreduktion der Metastasen) nur noch begrenzt anwendbar.

Als Erklärung für diesen Effekt kann die Immunantwort selbst herangezogen werden. Durch das Erkennen von malignen Zellen durch das Immunsystem wird eine Immunantwort mit ihren klassischen Zeichen ausgelöst. Schon Celsus im ers-

ten Jahrhundert a.d. wusste, dass Entzündungsreaktionen mit Schwellung einhergehen. Dieses Phänomen ist nun heute mit der Immuntherapie gegen Tumoren auch zu beobachten und wird als Pseudoprogression gewertet, die im Verlauf der Behandlung nach dem Abtöten der Tumorzellen wieder verschwindet [7].

Diese Erkenntnis war und ist von entscheidender Bedeutung für die klinische Testung weiterer Immuntherapien in der Onkologie. Nach klassischen RECIST Kriterien hätte die Therapie nach dem Anschwellen des Tumors als Progression gewertet werden müssen, was einem Versagen der Therapie entsprechen würde.

Andere immunregulatorische Checkpoints

Neben der Blockade von CTLA-4 können auch andere immunregulatorische Checkpoints blockiert werden. Wie CTLA-4 wird auch PD-1 (Programmed cell death 1) auf aktivierten CD8+-T-Zellen exprimiert. Dessen Liganden (PD-1L und PD-2L) werden unter anderem im Tumor exprimiert (Abb.1B). Antikörper,

welche die PD-1/ PD-1L oder PD-2L Achse blockieren, werden aktuell bei fast allen Tumorentitäten im Rahmen klinischer Studien getestet. PD-1L oder PD-2L werden im Tumorgewebe exprimiert und blockieren dort aktivierte T-Zellen [8]. Exemplarisch sei hier auf das nicht-kleinzellige Bronchuskarzinom hingewiesen. Die positiven Ergebnisse der klinischen Testung haben dazu geführt, dass ein PD-1 Antikörper (Nivolumab) die Zulassung in den USA zur Behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms nach Versagen einer ersten Therapielinie erhalten hat [9].

Angesichts der vorliegenden Ergebnisse, welche insbesondere bei Studien mit Immune-Checkpoint-Inhibitoren erhoben wurden, ist es unabhängig vom Ursprung des Tumors wichtig, das immunologisch-zelluläre Infiltrat des Tumors zu kennen [10]. Es setzt sich zunehmend die Meinung durch, dass es primär immunogene und nicht-immunogene Tumoren gibt.

Immunogene Tumoren zeichnen sich vor allem durch ein Infiltrat von CD8+ positiven Zellen aus, welche das Zentrum des Tumors erreichen können. Bei nicht-immunogenen Tumoren kann man zwar in der Invasionsfront T-Zellen nachweisen, diese können aber nicht in das Zentrum des Tumors vordringen. Die potentielle Immunogenität von Tumoren wird sicherlich ein wichtiger prädiktiver Marker für immunmodulierende Therapien. Um die primäre Immunogenität besser zu erklären, wurden Tumoren auf ihre Anzahl an Mutationen (Mutationslast) getestet. Es stellte sich heraus, dass Tumoren mit einer hohen Mutationslast besser auf Checkpoint-Inhibitoren ansprechen als solche mit niedriger Mutationslast. Man erklärt sich diese Beobachtung dadurch, dass Tumoren mit vielen Mutationen neue und somit immunogene Proteine herstellen und dass diese durch das Immunsystem besser erkannt werden können [11,12].

Zukünftige Herausforderungen für die Immuntherapie in der Onkologie

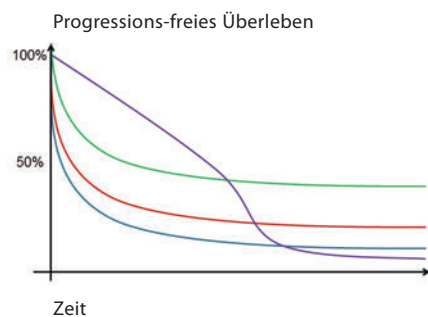
Eine der Herausforderungen der nahen Zukunft wird sein, dem medizinischen Personal die neuen potentiellen Nebenwirkungen der immunmodulierenden, onkologischen Therapien näher zu bringen. Hiervon ist die gesamte Gruppe der Ärzte (vom Spezialisten bis zum Haus-

Tabelle 1. Die häufigsten Nebenwirkungen der immunmodulierenden, onkologischen Therapien.

Schwere Nebenwirkungen		Ipilimumab (CTLA-4)	Tremelimumab (CTLA-4)	Nivolumab (anti PD1)	anti PDL 1
Haut:	Ausschlag/Juckreiz	3.2%–4%	2.5%–18%	1%–4%	<1%
Magen-Darm-Trakt:	Durchfall	4%–5.3%	5%–21%	1%–3%	<1%
	Erbrechen und Übelkeit	<5%	8%–13%	0	<1%
	Kolitis	2%–21%	2.1%–18%	2%	keine Angaben
Endokrine Organe:	Hypophysitis	0.8%	2%	1%	0
	Hypothyroidismus	0	1%	1	0
	Hypopituitarismus	0.8%	1%	keine Angaben	0
	Nebenniereninsuffizienz	1.5%	1%	0	<1%
Leber:	Erhöhung der ALAT	1.5%–22%	keine Angaben	1%–7%	0
	Erhöhung der ASAT	0.8%–18%	keine Angaben	1%–6%	<1%
	Hepatitis	<3%	1%	keine Angaben	<5%
Fatigue/Müdigkeit		6%–10%	2%–13%	2%	3%
Pneumonitis		keine Angaben	1%	1%–3%	keine Angaben

arzt), aber natürlich auch die Gruppe der Pflegenden innerhalb der Versorgung von onkologischen Patienten betroffen. Durch die Blockade der immunregulatorischen Checkpoints fehlt nun ein Bremssystem, das potentielle autoimmune Reaktionen verhindern kann. So ist es z.B. vor allem unter der Therapie mit Ipilimumab zu

Abbildung 2. Theoretisches Progressions-freies Überleben unter Immuntherapien



Theoretische Kaplan-Meier Kurven, die die Kombinationstherapien veranschaulichen. Nach den jetzigen Daten führen Checkpoint Inhibitoren zu der blauen und der roten Kurve. Die grüne Kurve zeigt den potentiellen Vorteil von multi-modalen Konzepten, die eine Immuntherapie beinhalten. Kritisch muss die hypothetische lila Kurve gesehen werden. Sollte eine aggressive Immuntherapie in Kombination mit anderen Verfahren und vielen Nebenwirkungen ein gutes initiales Ansprechen erreichen, dann aber nicht in einer langfristigen Kontrolle des Tumors übergehen, wäre die Immuntherapie als nicht vorteilhaft gegenüber anderen Therapien anzusehen. Als Alleinstellungsmerkmal der Immuntherapie muss die langfristige Kontrolle des Tumors stehen.

schweren entzündlichen Darmerkrankungen gekommen [6] und anti-PD-1 Antikörper führten vermehrt zu Pneumonitiden [9]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Neben der Schulung für immunologische Therapien sind auch die finanziellen Aspekte dieser Therapien für das Gesundheitssystem eine grosse Herausforderung. Auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology 2015 wurde der Begriff der «financial toxicity» geprägt. Es ist aus medizinischer und ökonomischer Sicht von grösstem Interesse, die teuren immunologischen Therapien genau diesen Patienten zukommen zu lassen, die den grössten Vorteil davon haben. Somit bekommt die individuelle prädiktive Tumorbehandlung eines Patienten auch einen makroökonomischen Aspekt.

Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass die aktuellen Immuntherapien basierend auf Checkpoint-Inhibitoren eine langfristige Tumorkontrolle in 20–30% der Patienten unabhängig von der Tumorentität induzieren können (Daten liegen zum Beispiel vor für Bronchialkarzinome [9], Melanome [13], Blasenkarzinome [14] und den Morbus Hodgkin [15] als hämatologische Neoplasie).

Besonders wichtig ist anzumerken, dass Checkpoint-Inhibitoren im Gegensatz zu klassischen zytotoxischen Therapien eine langfristige Tumorkontrolle oder Remission induzieren können. Diese Eigenschaft gilt als Alleinstellungsmerkmal der Immuntherapie (Abb. 2). Daraus er-

gibt sich die zukünftige Aufgabe, Therapiekonzepte zu entwickeln, die ein schnelles und profundes Ansprechen mit einer langfristigen guten partiellen Remission (PR) bis kompletten Remission (CR) induzieren können. Dass dies auch zu einem Problem werden kann, wurde am Versuch der Kombination von Ipilimumab (anti-CTLA4) und Nivolumab (anti-PD-1) deutlich.

Es konnte dabei ein eindrücklich verbessertes Gesamtansprechen (overall response rate= ORR) mit vielen PRs erreicht werden, aber die langfristige Kontrolle bei höherer Toxizität konnte nicht signifikant verbessert werden. Das Ziel der klinischen Forschung muss in naher Zukunft sicher darin liegen Kombinationstherapien zu etablieren, welche die Vorzüge aller therapeutischen Säulen zusammenführen. Hierbei könnte der zytoreduktive Effekt der medikamentösen Therapie und/oder Strahlentherapien durch den langfristigen Effekt der Checkpoint-Inhibitoren zum Wohle der Patienten gefestigt werden. ■

Korrespondenzadresse

Ulf Petrusch
Onkozentrums Zürich AG
Seestrasse 259
8038 Zürich
E-Mail: ulf.petrusch@ozh.ch

8 **Literatur**

- [1] Burnet M. 1957. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *British medical journal* 1: 779-86.
- [2] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, et al. 2002. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology* 3: 991-8.
- [3] Sharma P, Allison JP. 2015. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 161: 205-14.
- [4] Teft WA, Kirchoff MG, Madrenas J. 2006. A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annual review of immunology* 24: 65-97.
- [5] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. 2014. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current opinion in immunology* 27: 16-25.
- [6] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 363: 711-23.
- [7] Hoos A, Eggermont AM, Janetzi S, Hodi FS, et al. 2010. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *Journal of the National Cancer Institute* 102: 1388-97.
- [8] Patel SP, Kurzrock R. 2015. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular cancer therapeutics* 14: 847-56.
- [9] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 373: 123-35.
- [10] Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, et al. 2014. Towards the introduction of the «Immunoscore» in the classification of malignant tumours. *The Journal of pathology* 232: 199-209.
- [11] Champiat S, Ferte C, Lebel-Binay S, Eggermont A, et al. 2014. Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunology* 3: e27817.
- [12] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, et al. 2015. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine* 372: 2509-20.
- [13] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, et al. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine* 373: 23-34.
- [14] Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, et al. 2014. MPD-L3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 515: 558-62.
- [15] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, et al. 2015. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 372: 311-9.

Cancer

Les immunothérapies, nouveau pilier porteur de l'oncologie

Magdalena Pircher, Thomas Winder, Bernhard C. Pestalozzi, Ulf Petrausch

Les immunothérapies actuelles, basées sur des inhibiteurs de checkpoints, peuvent induire un contrôle à long terme de la tumeur chez 20 à 30% des patients. Un des objectifs des chercheurs est maintenant de combiner les effets rapides des traitements cytotoxiques classiques aux effets à long terme des inhibiteurs de checkpoints.

La reconnaissance du «soi» et du «non soi» est une des propriétés fondamentales de notre système immunitaire. Ses deux principales tâches sont en effet d'assurer la défense de l'organisme contre les germes pathogènes sans s'attaquer à ses propres tissus (tolérance immunitaire). Depuis les années cinquante, une nouvelle fonction a été attribuée au système immunitaire [1]: la capacité de reconnaître les cellules malignes et de les éliminer (fonction de surveillance).

Au niveau conceptuel, cette tâche est complexe à modéliser, car il s'agit d'une part de surmonter la tolérance immunitaire vis-à-vis de ses propres cellules et d'autre part d'activer des mécanismes immunologiques conçus pour la défense contre les infections.

Système immunitaire et cellules malignes: un équilibre entre attaque et défense

Dans un premier temps, ce concept n'avait pas pu être démontré expérimentalement.

Mais durant ces vingt dernières années, des procédures démontrant que le système immunitaire reconnaît les cellules malignes et les détruit ont pu être développées [2]. Les freins du système immunitaire, appelés checkpoints immunologiques ou «immune regulatory checkpoints» en anglais, ont également été découverts [3].

La tâche principale de ces checkpoints consiste à empêcher le système immunitaire de s'en prendre aux propres cellules du corps [4]. Mais les cellules malignes exploitent également ce mécanisme en activant ces checkpoints qui stoppent l'attaque du système immunitaire dirigée contre elles.

Les principales responsables de ces attaques immunologiques potentielles sont les cellules tueuses, appelées cellules T CD8+. Grâce à leur récepteur (RCT), elles peuvent reconnaître différentes structures cibles, et notamment les struc-

tures cibles des cellules malignes. L'activation du RCT déclenche des cascades de signaux intracellulaires permettant à la cellule T de détruire la cellule visée.

Afin d'éviter que les cellules T CD8+ n'attaquent des cellules saines de l'organisme, un contrôle très précis doit être assuré. D'une part, les cellules T sont sélectionnées dans le thymus pour que

Réseau de chercheurs du SAKK

Les auteurs de cet article sont actifs dans le réseau de chercheurs du Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK). Le Prof. Dr Bernhard Pestalozzi est par ailleurs membre du comité de cette organisation.

Depuis maintenant 50 ans, le SAKK s'engage dans la recherche de nouveaux traitements contre le cancer et dans le développement de ceux déjà disponibles. Le Groupe suisse de chimiothérapie, qui donnera naissance au SAKK que nous connaissons aujourd'hui, a en effet été fondé en 1965. Il est devenu le réseau national de la recherche contre le cancer constitué de 19 membres (tous les hôpitaux universitaires ainsi que de nombreux hôpitaux cantonaux et régionaux suisses). Dans ses centres, les patientes et patients reçoivent le meilleur traitement disponible selon l'état actuel des connaissances.

soient uniquement retenues les cellules T avec RCT qui ne reconnaissent pas les structures propres à l'organisme. D'autre part, les tissus sains ne comportent pas de médiateurs chimiques ni de protéines immunostimulantes qui entraînent une activation des cellules T.

Par ailleurs, des checkpoints immunologiques entrent en action. Il s'agit de mécanismes de rétrocontrôle négatif qui freinent l'activation des cellules T CD8+. Ces mécanismes de contrôle jouent un rôle déterminant car la réponse immunitaire doit être interrompue après l'élimination d'un virus.

Ces dernières années, le concept du contrôle immunologique du cancer a pu être précisé. L'interaction entre la tumeur et le système immunitaire a été décrite de manière concise avec le concept des 3 E [5]: «Elimination, Equilibrium, Escape».

Au cours de la phase précoce du développement tumoral, les cellules cancéreuses sont immunogènes, c'est-à-dire qu'elles sont reconnues par le système immunitaire. Les cellules du système immunitaire sont alors en mesure de détruire les cellules cancéreuses (Elimination). Si cette élimination échoue ou est uniquement partielle, les cellules cancéreuses restent dans l'organisme sous le contrôle du système immunitaire (Equilibrium). Avec le temps, les cellules cancéreuses, sous l'effet de mutations, peuvent acquérir des propriétés qui empêchent le système immunitaire à la fois de contrôler et d'éliminer ces cellules cancéreuses (Escape).

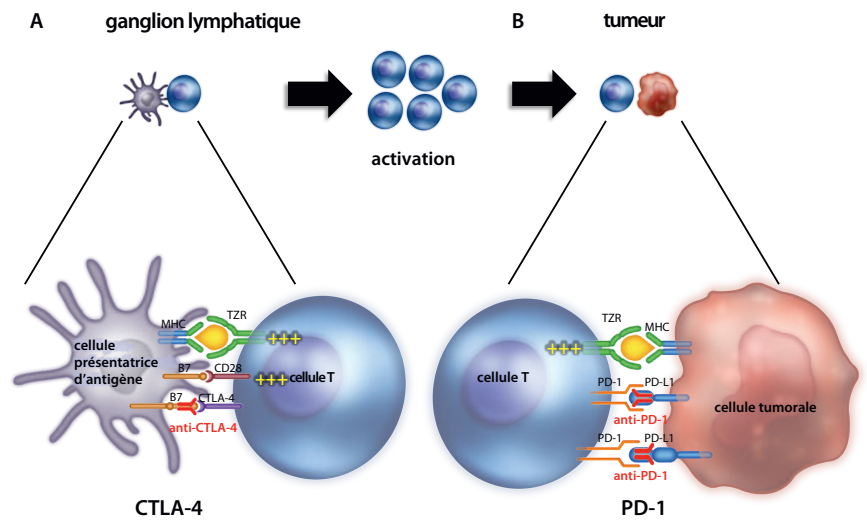
Inhibition thérapeutique des checkpoints immunorégulateurs en oncologie

Le blocage du CTLA4

Le CTLA4 («Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4») est le premier checkpoint immunologique utilisé dans les traitements oncologiques. Environ 48 heures après l'activation des cellules T par le RCT, cette protéine est exprimée à la surface des cellules T CD8+. La liaison du CTLA4 à ses ligands (B71 et B72) déclenche au sein des cellules T une cascade de signalisation en vue de les inhiber. B71 et B72 sont avant tout exprimés dans les ganglions lymphatiques, mais ils peuvent aussi être présents dans la tumeur.

Un anticorps antagoniste (ipilimumab), qui bloque l'interaction du CTLA4

Figure 1. Phase d'activation et phase effectrice des cellules T



A) Activation des cellules T dans les ganglions lymphatiques via le récepteur des cellules T (RCT). Le RCT reconnaît sa structure cible sur la cellule présentatrice d'antigène (antigènes tumoraux dans le cadre de tumeurs). La cellule T reçoit un rétrocontrôle positif par le récepteur CD28, ce qui renforce son activation. Les anticorps anti-CTLA4 bloquent le mécanisme de rétrocontrôle négatif. Il en résulte une activation effrénée. Ces cellules T activées spécifiques à la tumeur peuvent alors migrer dans la tumeur.

B) Phase effectrice des cellules T dans la tumeur. Les cellules T reconnaissent les cellules tumorales grâce au RCT. Cela signale aux cellules T CD8+ de détruire les cellules tumorales. Mais ces dernières peuvent empêcher la lyse en exprimant le PD-1L ou le PD-2L. La reconnaissance par le PD-1 du PD-1L ou PD-2L se traduit par une inhibition des cellules T CD8+, ce qui peut être empêché par des anticorps bloquants (modifié à partir de ASCO2013, abstract 3003).

avec ses ligands et empêche ainsi le rétrocontrôle négatif, a été développé (Fig. 1A). Cette approche a été évaluée pour le mélanome dans plusieurs études de phase I, II et III [6]. Le blocage du CTLA4 bénéficie désormais d'une expérience de dix ans au cours desquels on a pu montrer que l'ipilimumab améliore de manière statistiquement significative la survie des patients atteints de mélanome métastatique.

Il a toutefois été intéressant d'observer que les métastases de mélanome ont réagi de manière différente au médicament. Certaines ont augmenté de volume alors que d'autres ont diminué. La possibilité d'utiliser la classification classique de la réponse tumorale d'après les critères RECIST («Response Evaluation Criteria In Solid Tumors», sur la base de la réduction de la taille des métastases) s'en trouvait ainsi limitée.

Cet effet peut s'expliquer par la réponse immunitaire elle-même. Une réponse immunitaire avec ses manifestations classiques est déclenchée lorsque le système immunitaire reconnaît des cellules cancéreuses. Déjà au premier siècle de notre ère, Celse savait que les réactions

inflammatoires s'accompagnaient d'une tuméfaction. On observe à présent ce phénomène aussi avec l'immunothérapie contre les tumeurs. On le considère comme une pseudoprogression qui disparaît de nouveau au cours du traitement après la mort des cellules tumorales [7].

Ce constat a une importance fondamentale pour les tests cliniques pratiqués sur les autres traitements immunologiques en oncologie. D'après les critères classiques RECIST, le traitement aurait dû, après le grossissement de la tumeur, être considéré comme une progression, ce qui aurait correspondu à un échec thérapeutique.

Autres checkpoints immunologiques

À côté du blocage du CTLA4, d'autres checkpoints immunologiques peuvent également être inhibés. Tout comme le CTLA4, le PD1 («Programmed cell death 1») est également exprimé sur les cellules T CD8+ activées. Ses ligands (PD1L et PD2L) sont entre autres exprimés dans la tumeur (Fig. 1B). On teste actuellement dans le cadre d'études cliniques des anti-

10 Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents des traitements oncologiques immunologiques.

Effets indésirables sévères		Ipilimumab (CTLA-4)	Tremelimumab (CTLA-4)	Nivolumab (anti PD1)	anti PDL 1
Peau:	Éruption/prurit	3.2%–4 %	2.5%–18 %	1 %–4 %	<1 %
Tractus gastro-intestinal:	Diarrhées	4%–5.3 %	5 %–21 %	1 %–3 %	<1 %
	Vomissements et nausées	<5 %	8 %–13 %	0	<1 %
	Colite	2%–21 %	2.1%–18 %	2%	Aucune indication
Organes endocriniens:	Hypophysite	0.8 %	2 %	1 %	0
	Hypothyroïdie	0	1 %	1	0
	Hypopituitarisme	0.8 %	1 %	Aucune indication	0
	Insuffisance surrénalienne	1.5 %	1 %	0	<1 %
Foie:	Augmentation des taux d'ALAT	1.5%–22 %	Aucune indication	1 %–7 %	0
	Augmentation des taux d'ASAT	0.8%–18 %	Aucune indication	1 %–6 %	<1 %
	Hépatite	<3 %	1 %	Aucune indication	<5 %
Fatigue		6%–10 %	2%–13 %	2 %	3 %
Pneumonie		Aucune indication	1 %	1 %–3 %	Aucune indication

corps qui bloquent les axes PD-1/ PD-1L ou PD-2L pour presque toutes les entités tumorales. PD-1L ou PD-2L sont exprimés dans le tissu tumoral et bloquent les cellules T activées [8].

À titre d'exemple, signalons le cancer bronchique non-à-petites cellules. Les résultats positifs obtenus par des tests cliniques ont abouti aux États-Unis à l'autorisation de mise sur le marché d'un anticorps PD-1 (nivolumab) dans le traitement du cancer bronchique non-à-petites cellules de type métastatique après échec d'une chimiothérapie de première ligne [9].

Au vu des résultats disponibles venant en particulier d'études faites sur les inhibiteurs de checkpoints immunologiques, il est important de connaître l'infiltrat cellulaire immunologique de la tumeur, indépendamment de son origine [10]. Il est en effet de plus en plus largement admis qu'il y a des tumeurs immunogènes et des tumeurs non immunogènes. Les tumeurs immunogènes se caractérisent notamment par une infiltration de cellules positives CD8+ qui peuvent atteindre le centre de la tumeur.

Chez les tumeurs non immunogènes, on peut certes détecter des cellules T dans le front invasif, mais celles-ci ne pénètrent pas jusqu'au centre de la tumeur.

L'immunogénicité potentielle des tumeurs devient certainement un marqueur prédictif important pour les traitements immunomodulateurs. Afin de mieux expliquer l'immunogénicité primaire, on a analysé le nombre de mutations (charge mutationnelle) des tumeurs. Il s'est avéré que les tumeurs ayant une forte charge

mutationnelle répondent mieux aux inhibiteurs de checkpoints que celles à faible charge mutationnelle. On explique cette observation par le fait que les tumeurs présentant beaucoup de mutations fabriquent de nouvelles protéines immunogènes et que celles-ci sont mieux reconnues par le système immunitaire [11,12].

Défis futurs des traitements immunologiques en oncologie

Un des défis à relever dans un proche avenir sera de faire connaître les effets indésirables potentiels des traitements oncologiques immunologiques au personnel soignant. L'ensemble des médecins (du spécialiste au généraliste) mais naturellement aussi l'ensemble des soignants impliqués dans la prise en charge des patients oncologiques sont concernés. Avec le blocage des checkpoints immunologiques, il manque un système de freinage qui empêche les réactions auto-immunes potentielles. Par exemple, de sévères entéropathies inflammatoires se sont manifestées chez des patients sous traitements par ipilimumab [6]. Des pneumonies ont été rapportées sous anticorps anti-PD-1 [9]. Les effets secondaires les plus courants sont résumés dans le tableau 1.

En plus de la formation des soignants sur les traitements immunologiques, les aspects financiers de tels traitements représentent un gros défi pour le système de santé. Au congrès 2015 de l'American Society of Clinical Oncology, le terme de «financial toxicity» a été avancé. Du point de vue économique et médical, il est donc

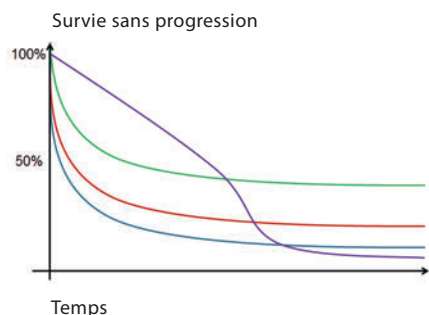
très important de proposer ces traitements immunologiques onéreux aux patients qui en auront le plus grand bénéfice. Ainsi, le traitement anticancéreux prédictif individuel d'un patient revêt aussi un aspect macro-économique.

Résumé et perspectives

Les données disponibles indiquent que les immunothérapies actuelles, basées sur des inhibiteurs de checkpoints peuvent induire chez 20 à 30% des patients, indépendamment de l'entité tumorale, un contrôle à long terme de la tumeur. Des données existent par exemple pour les cancers bronchiques [9], les mélanomes [13], les cancers urothéliaux [14] et la maladie de Hodgkin [15] en tant que cancer hématologique.

Il est particulièrement important de faire remarquer qu'au contraire des traitements cytotoxiques classiques, les inhibiteurs de checkpoints peuvent induire un contrôle de la tumeur sur le long terme, ou une rémission prolongée. Cette qualité est considérée comme une caractéristique unique de l'immunothérapie (Fig. 2). D'où la nécessité dans le futur de développer des concepts thérapeutiques qui peuvent induire une réponse rapide et adaptée accompagnée par une bonne rémission partielle sur le long terme (RP), voire par une rémission complète (RC). Que ceci puisse aussi devenir un problème a été clairement démontré par la tentative d'associer l'ipilimumab (anti-CTLA4) au nivolumab (anti-PD-1). On a pu obtenir une bien meilleure réponse générale («overall response rate» ou ORR)

Figure 2. Survie sans progression théorique sous immunothérapies



Courbes théoriques de Kaplan-Meier représentant les traitements combinés. Selon les données actuelles, les inhibiteurs de checkpoints donnent les courbes bleue et rouge. La courbe verte montre l'avantage potentiel qu'offrent les concepts thérapeutiques multimodaux combinant une immunothérapie.

La courbe hypothétique de couleur lilas doit être considérée d'un oeil critique. Si une immunothérapie agressive associée à d'autres procédures mais beaucoup d'effets indésirables obtient une bonne réponse initiale, mais ne débouche pas sur un bon contrôle à long terme de la tumeur, cette immunothérapie ne doit pas être considérée comme étant plus bénéfique que les autres traitements. Le contrôle à long terme de la tumeur doit être la caractéristique unique de l'immunothérapie.

avec de nombreuses rémissions partielles sur le long terme, mais le contrôle à long terme, étant donné la toxicité plus importante, n'a pas pu être amélioré de façon significative.

L'objectif à court terme de la recherche clinique doit certainement consister à établir des traitements combinés réunissant les avantages de tous les piliers thérapeutiques. Les effets cytoreducteurs des traitements médicamenteux et/ou des radiothérapies pourraient être renforcés par les effets à long terme des inhibiteurs de checkpoints, au profit du patient. ■

Références

- [1] Burnet M. 1957. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *British medical journal* 1: 779-86.
- [2] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, et al. 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature immunology* 3: 991-8.
- [3] Sharma P, Allison JP. 2015. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 161: 205-14.
- [4] Teft WA, Kirchoff MG, Madrenas J. 2006. A molecular perspective of CTLA-4 function. *Annual review of immunology* 24: 65-97.
- [5] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. 2014. New insights into cancer immunoediting and its three component phases - elimination, equilibrium and escape. *Current opinion in immunology* 27: 16-25.
- [6] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, et al. 2010. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 363: 711-23.
- [7] Hoos A, Eggermont AM, Janetzki S, Hodi FS, et al. 2010. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *Journal of the National Cancer Institute* 102: 1388-97.
- [8] Patel SP, Kurzrock R. 2015. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular cancer therapeutics* 14: 847-56.
- [9] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 373: 123-35.
- [10] Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, et al. 2014. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *The Journal of pathology* 232: 199-209.
- [11] Champiat S, Ferte C, Lebel-Binay S, Eggermont A, et al. 2014. Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunology* 3: e27817.
- [12] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, et al. 2015. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England journal of medicine* 372: 2509-20.
- [13] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, et al. 2015. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England journal of medicine* 373: 23-34.
- [14] Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, et al. 2014. MPD-L3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 515: 558-62.
- [15] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, et al. 2015. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 372: 311-9.

Adresse de correspondance

Ulf Petrausch
 Onkzentrum Zürich AG
 Seestrasse 259
 8038 Zürich
 E-mail: ulf.petrausch@ozh.ch