

# **HPV, immunothérapie, thérapie ciblée**

## **Actualités en 2015**

**Dr Sylvain DEWAS**

**Centre Bourgogne - Polyclinique du Bois - Lille**

# IMMUNOTHÉRAPIE

**PASSIVE IMMUNOTHERAPIES** - Passive immunotherapies act on the tumor, in some cases using immune-based mechanisms to fight cancer, but they do not require the patient's own immune system to initiate a response.



**Tumor-directed monoclonal antibodies (mAbs)** can be produced *in vitro* with an affinity to a specific tumor-associated antigen (TAA).<sup>13</sup> When injected into a cancer-bearing patient,<sup>14</sup> they may assist with a number of specific antitumor immune functions, including: (a) marking tumor cells for destruction,<sup>13,15-17</sup> (b) interfering with immune receptor signaling,<sup>13,15-17</sup> (c) promoting immune receptor degradation,<sup>13</sup> and (d) delivering anti-cancer agents directly to tumor cells.<sup>18-19</sup> Monoclonal antibodies are widely used in oncology therapy today.<sup>4</sup>

**Potential Adverse Effects:** toxic autoimmune responses may arise against non-malignant cells with the same tumor-associated antigens, or even against cells displaying completely different antigens.<sup>20</sup>



**Cell Therapies** involve the harvesting of tumor-infiltrating T cells from resected tumors or from the blood.<sup>20,21</sup> T cells are then activated, expanded, and genetically modified *in vitro*, away from the immunosuppressive tumor environment in the body.<sup>21,22</sup> When the T cells are re-injected into the patient, they can enhance the immune response.<sup>22,23</sup>

**Potential Adverse Effects:** re-injected immune cells can target normal cells as well as tumor cells if they display the same target antigens.<sup>20</sup>

**ACTIVE IMMUNOTHERAPIES** – Active immunotherapies act directly on the body's own immune system to elicit an immune response to fight cancer



**Therapeutic Cancer Vaccines** may prime the immune system to boost the antitumor response by introducing T and B cells to one or more tumor-associated antigens.<sup>24-25</sup>

**Potential Adverse Effects:** cancer vaccines may lead to the generation of T cells that attack self-antigens in normal, healthy tissue.<sup>20</sup>



**Cytokines** are proteins that modulate the expansion, activation, and survival of lymphocytes.<sup>20</sup> They are thought to facilitate T cell, B cell, and NK cell proliferation and effector function, thereby strengthening the antitumor response.<sup>20,27</sup>

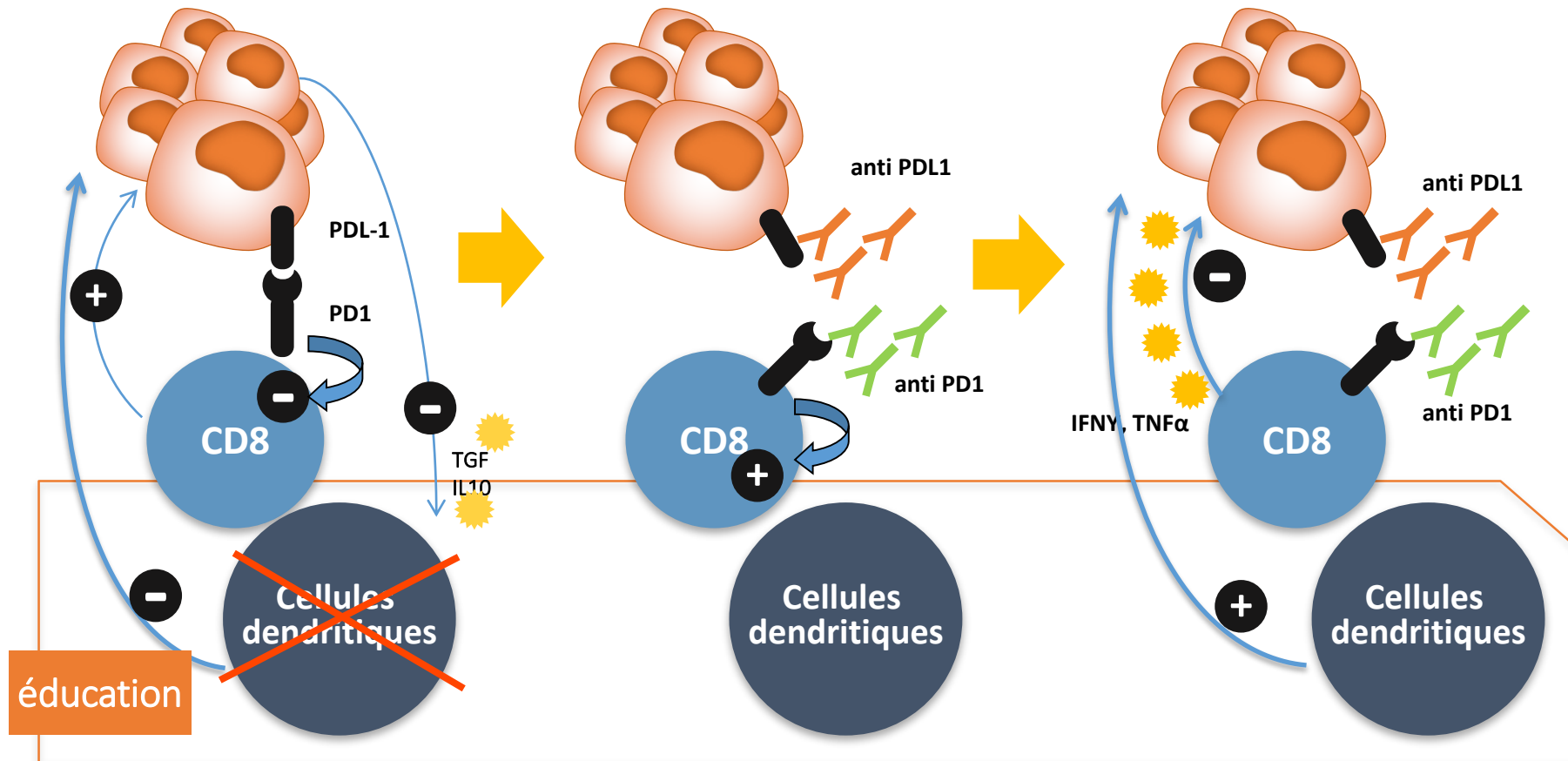
**Potential Adverse Effects:** increased lymphocyte activity may be directed against normal tissues, leading to T cell, B cell, or NK cell-mediated auto-immunities.<sup>20</sup>



**Mediators of T-cell activation** are monoclonal antibodies that have been engineered to activate T cells by (a) antagonizing inhibitory immune checkpoint pathways, or (b) agonizing co-stimulatory signaling pathways.<sup>28</sup> In doing so, they may be able to strengthen the antitumor response.<sup>28</sup>

**Potential Adverse Effects:** interfering with immune checkpoints can cause a general disruption in immune homeostasis, leading to a greater number of self-reactive T cells that can attack healthy tissues.<sup>20</sup>

# Mécanisme d'action des anti PD1 et anti PDL-1



**Échappement tumoral**  
La tumeur inhibe le lymphocyte grâce à l'expression de PDL-1

**Blocage des rétrocontrôles inhibiteurs**  
par anti PD1 ou anti PDL-1

**Lyse tumorale activation lymphocytaire**  
par levée du rétrocontrôle

# Expression de PDL-1 dans les cellules circulantes dans les cancers de la tête et du cou

---

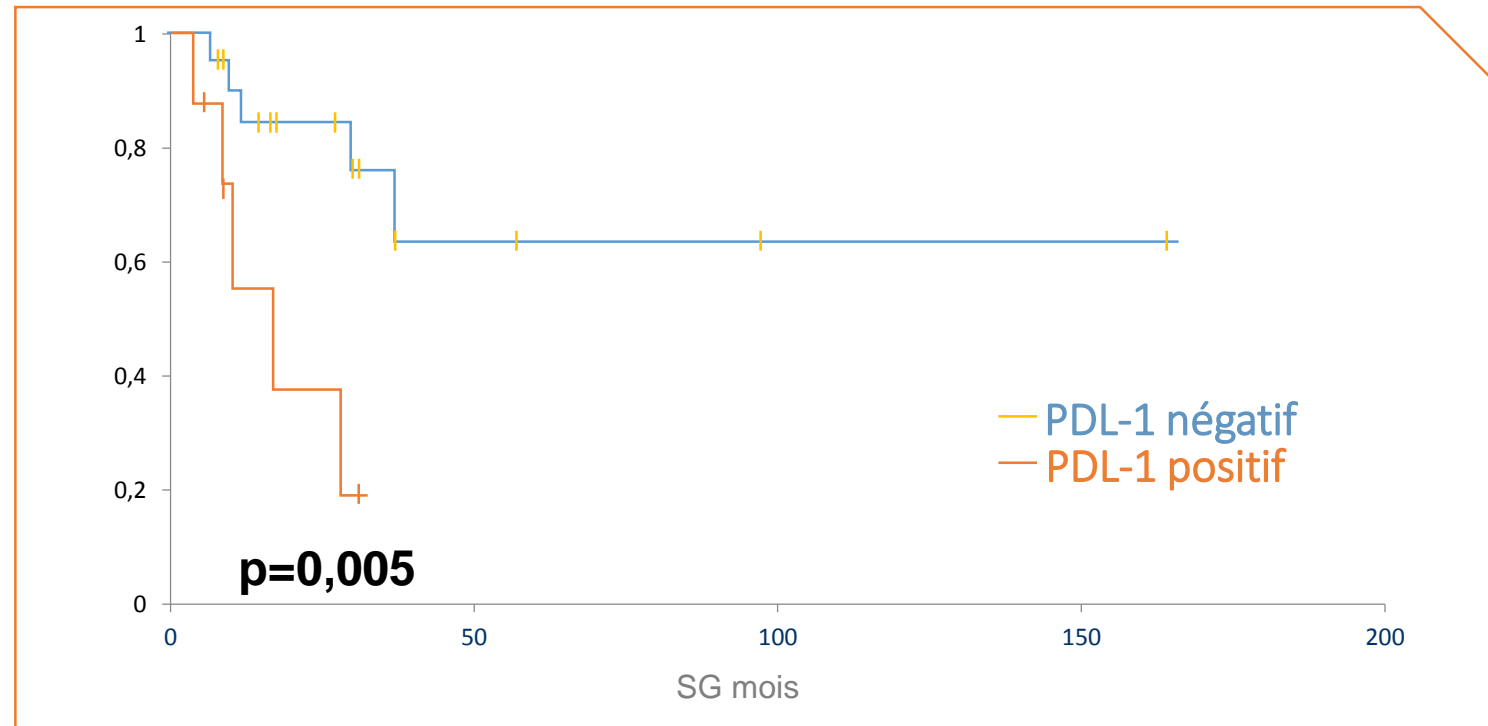
## Rationnel

- PDL-1 est un point de contrôle immunitaire impliqué dans les cancers de la tête et du cou. Les anticorps anti PDL-1 sont des traitements prometteurs dans cette indication. Leur coût rend nécessaire la mise en évidence de facteurs prédictifs de réponse

## Patients et Méthodes

- Etude prospective (n=50) tumeurs localement avancées traitées par RCT +/- induction
- Expression des gènes de PDL-1 sur les cellules tumorales circulantes avant et après le traitement

# Survie en fonction de l'expression de PDL-1 sur les cellules tumorales circulantes

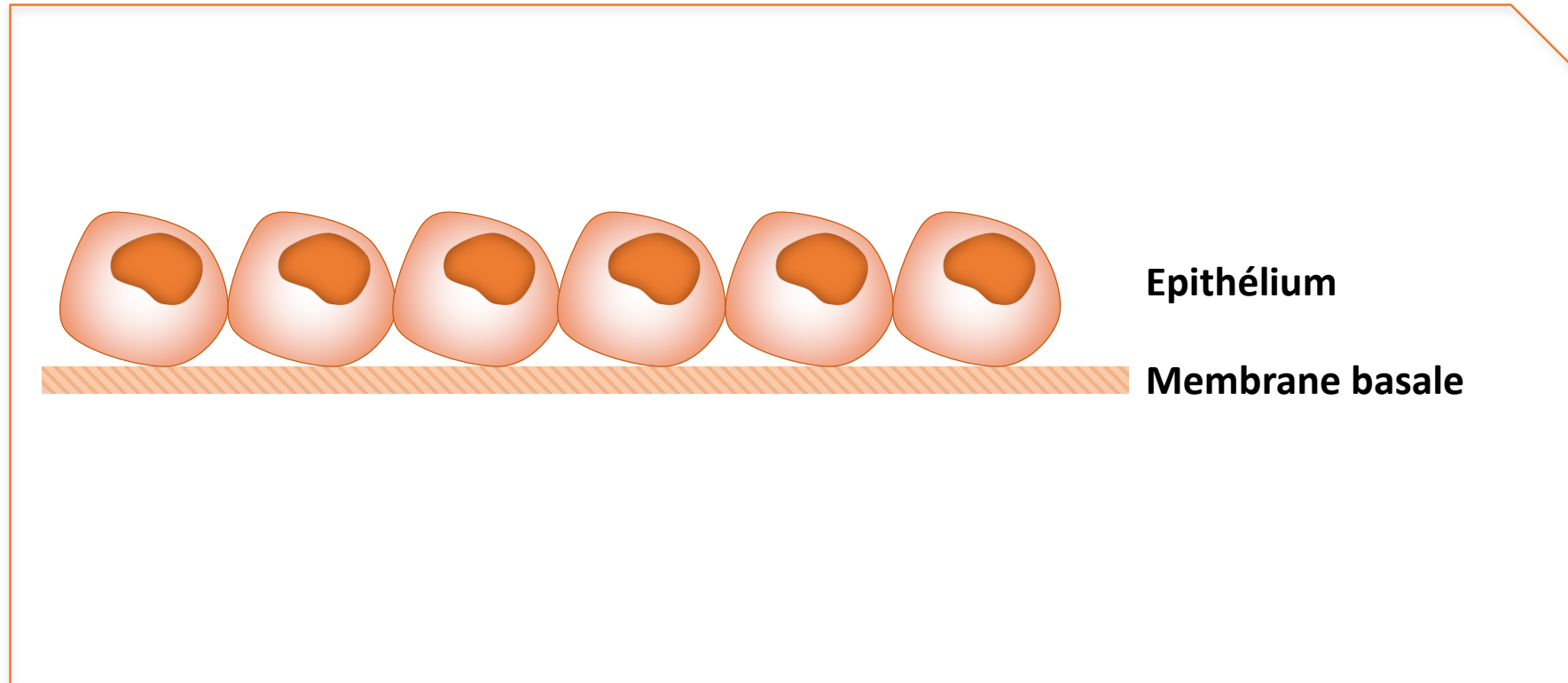


## Conclusion

- PDL-1 est exprimé par les cellules tumorales circulantes
- PDL-1 est prédictif de survie globale ( $p=0,005$ ) et de survie sans progression ( $p=0,01$ )

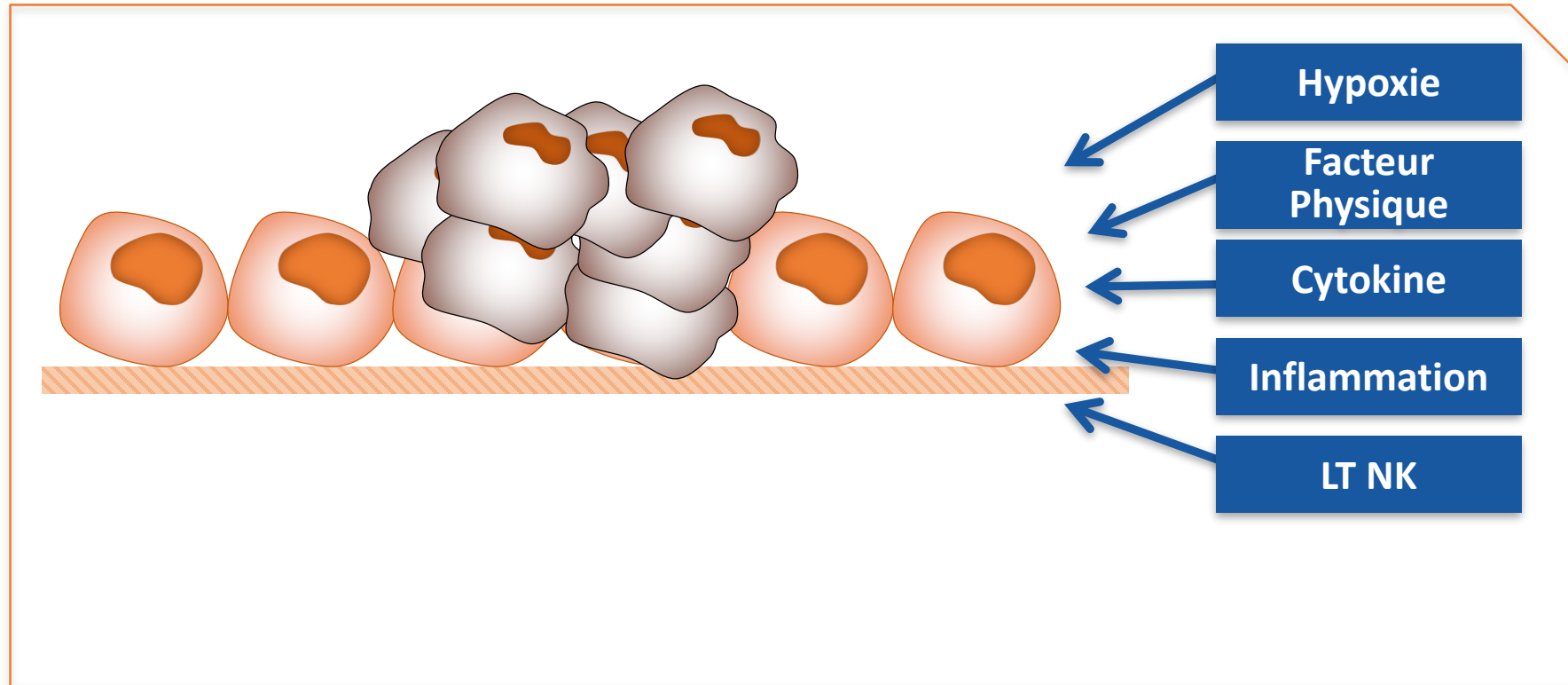
# PDL-1 et transition épithélio mésenchymateuse

---

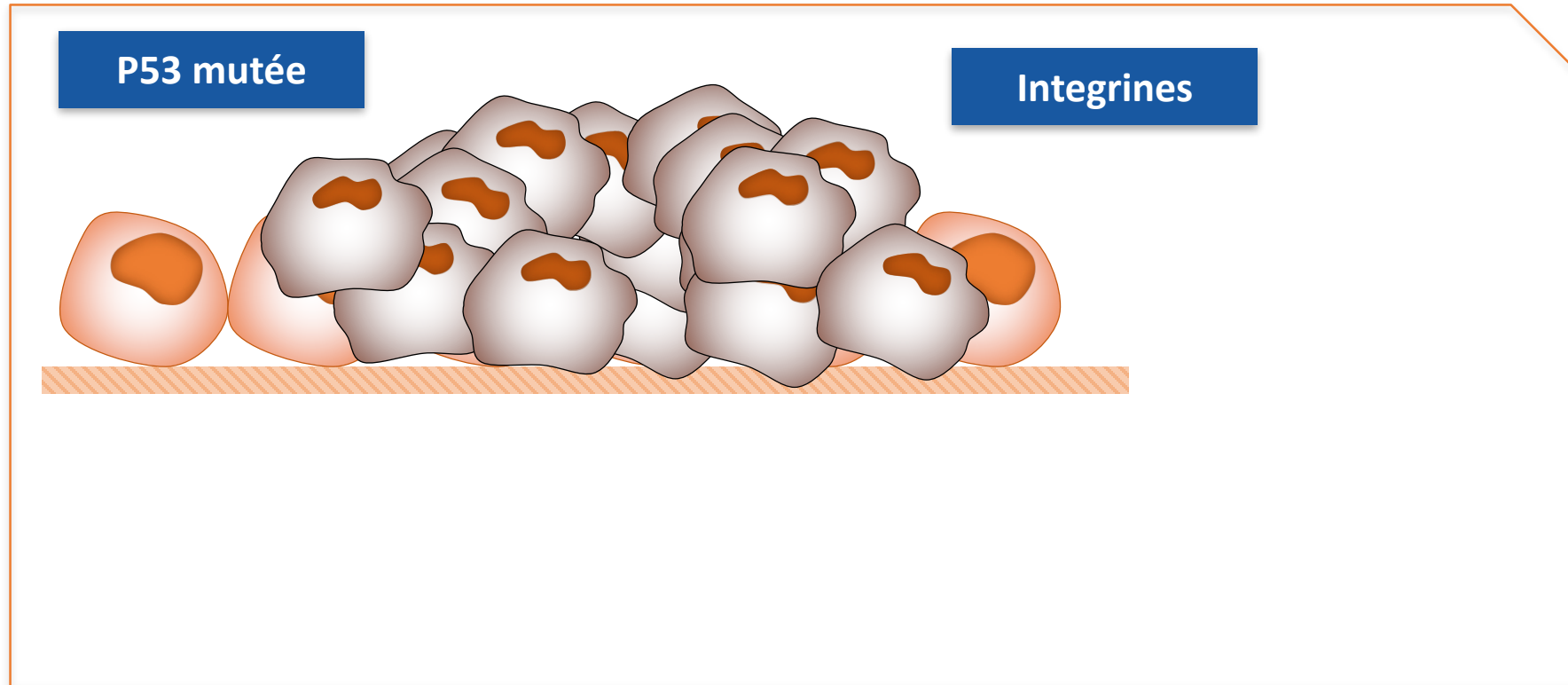




# PDL-1 et transition épithélio-mésenchymateuse

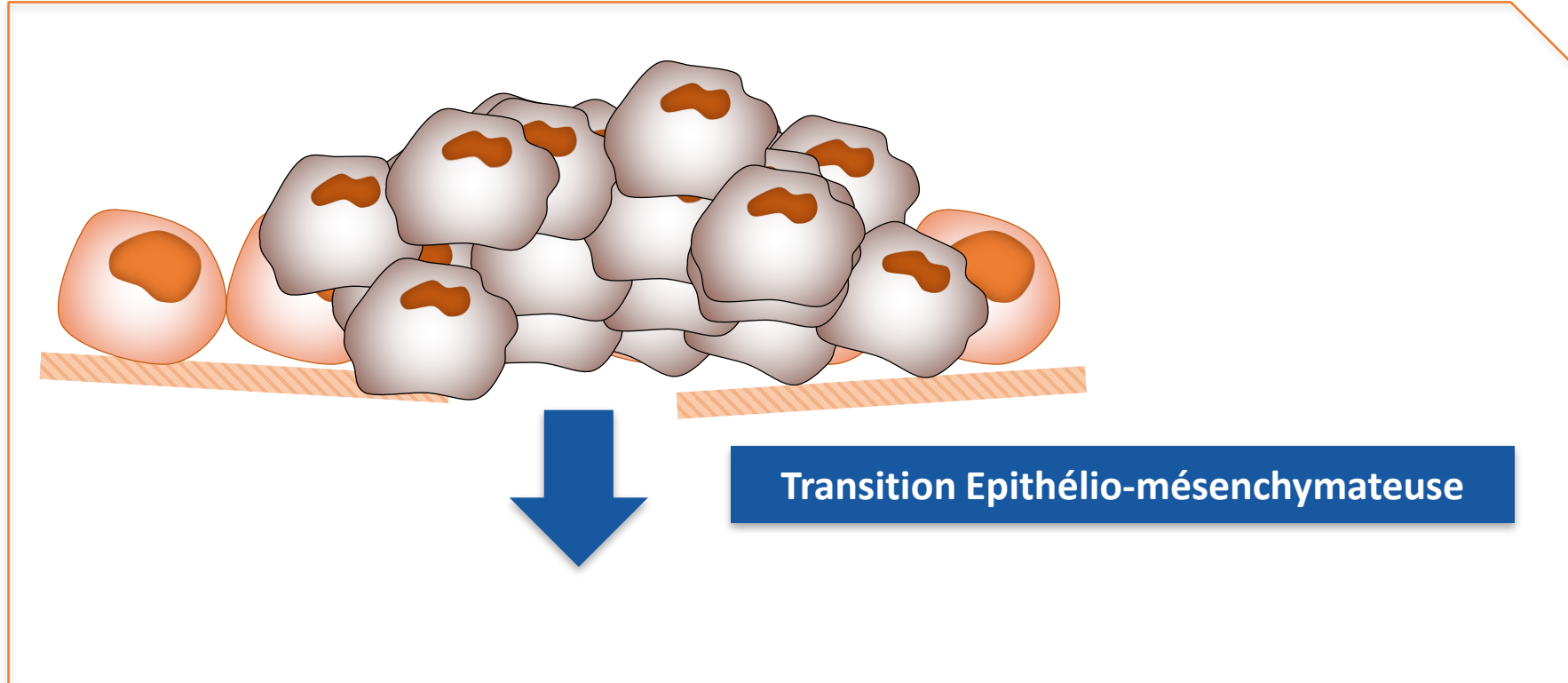


# PDL-1 et transition épithélio-mésenchymateuse



# PDL-1 et transition épithélio-mésenchymateuse

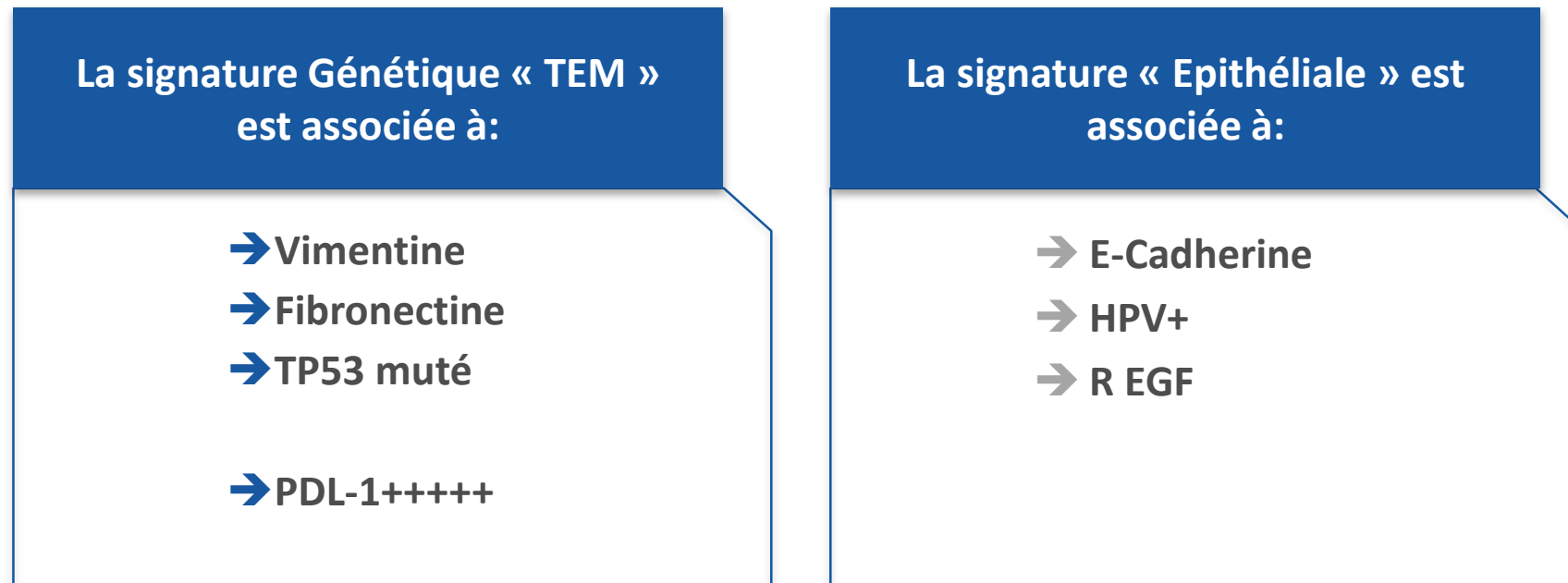
---



# PDL-1 et transition épithélio-mésenchymateuse

---

- 504 patients porteurs d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou



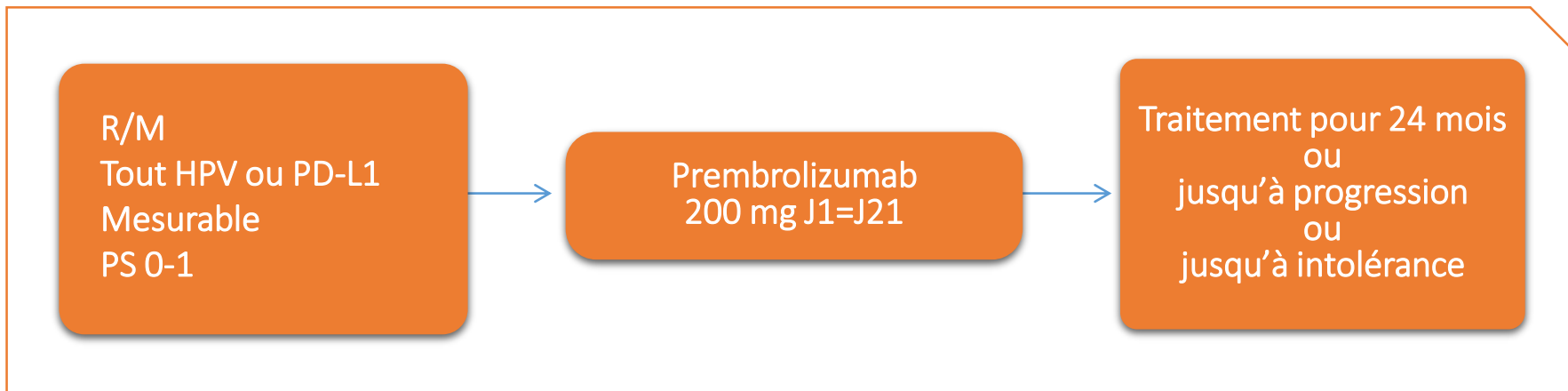
- Les patients porteurs d'un profil TEM seraient plus sensibles aux anti PDL-1

# Pembrolizumab et cancer épidermoïde de la tête et du cou en R/M (Keynote-012)

## Rationnel

- PDL-1 est un point de contrôle immunitaire impliqué dans les cancers de la tête et du cou. Les anticorps anti PDL-1 sont des traitements prometteurs dans cette indication

## Patients et Méthode



# Pembrolizumab et cancer épidermoïde de la tête et du cou en R/M

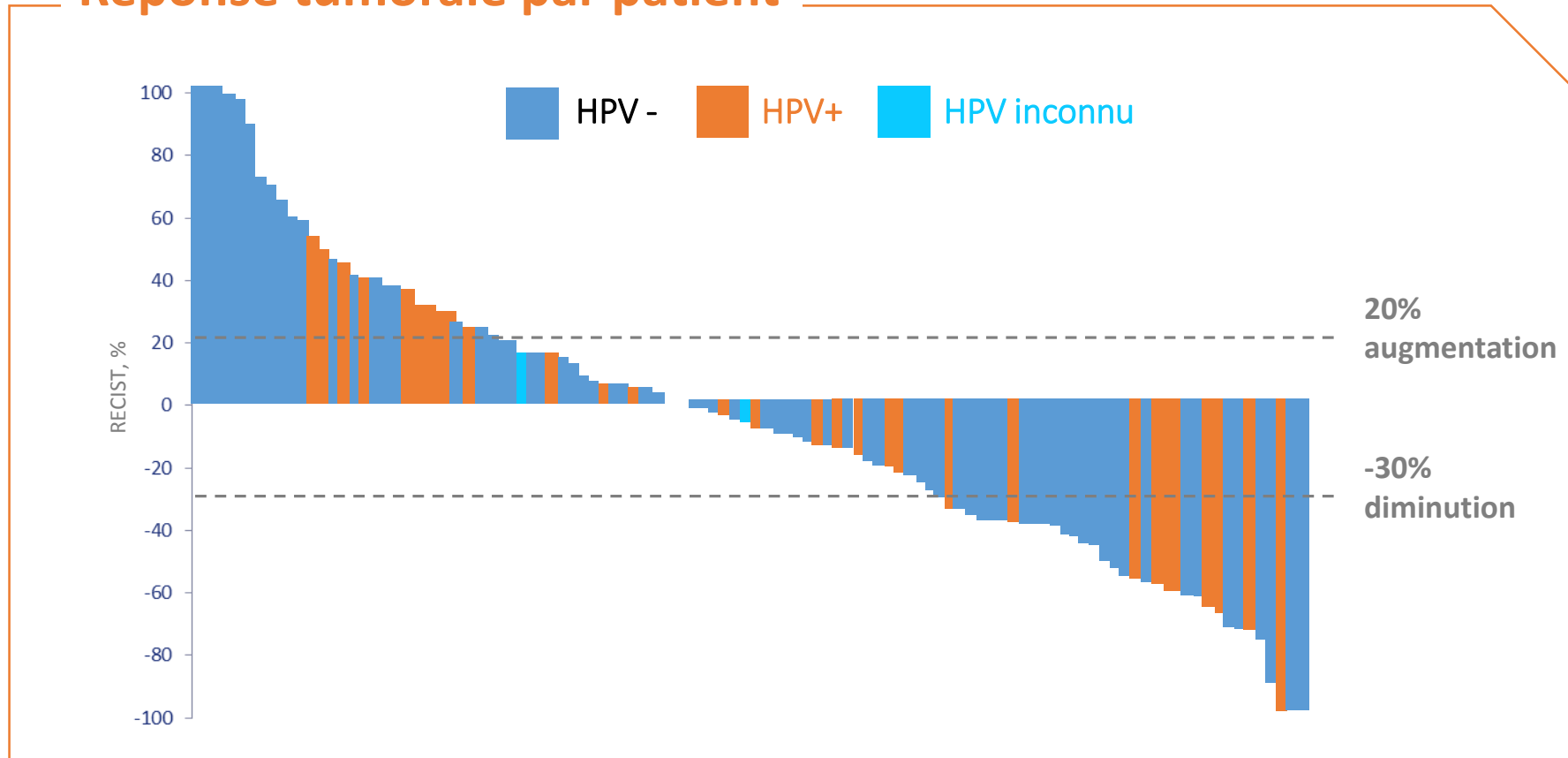
---

## Résultats

- Patients
  - n = 132 (81 patients HPV+)
  - 78% ont reçu au moins une ligne de chimiothérapie
- Toxicité
  - 9.8% de toxicité grade 3-5 (bon profil !)
  - 1 acidocétose diabétique grade 4, 2 pneumopathies de grade 3
- Taux de réponse
  - Délai médian avant réponse: 9 semaines (7.6-18)
  - RC+RP: 25%
  - Stabilisation: 25%
  - Réponse maintenue chez 86% des répondeurs

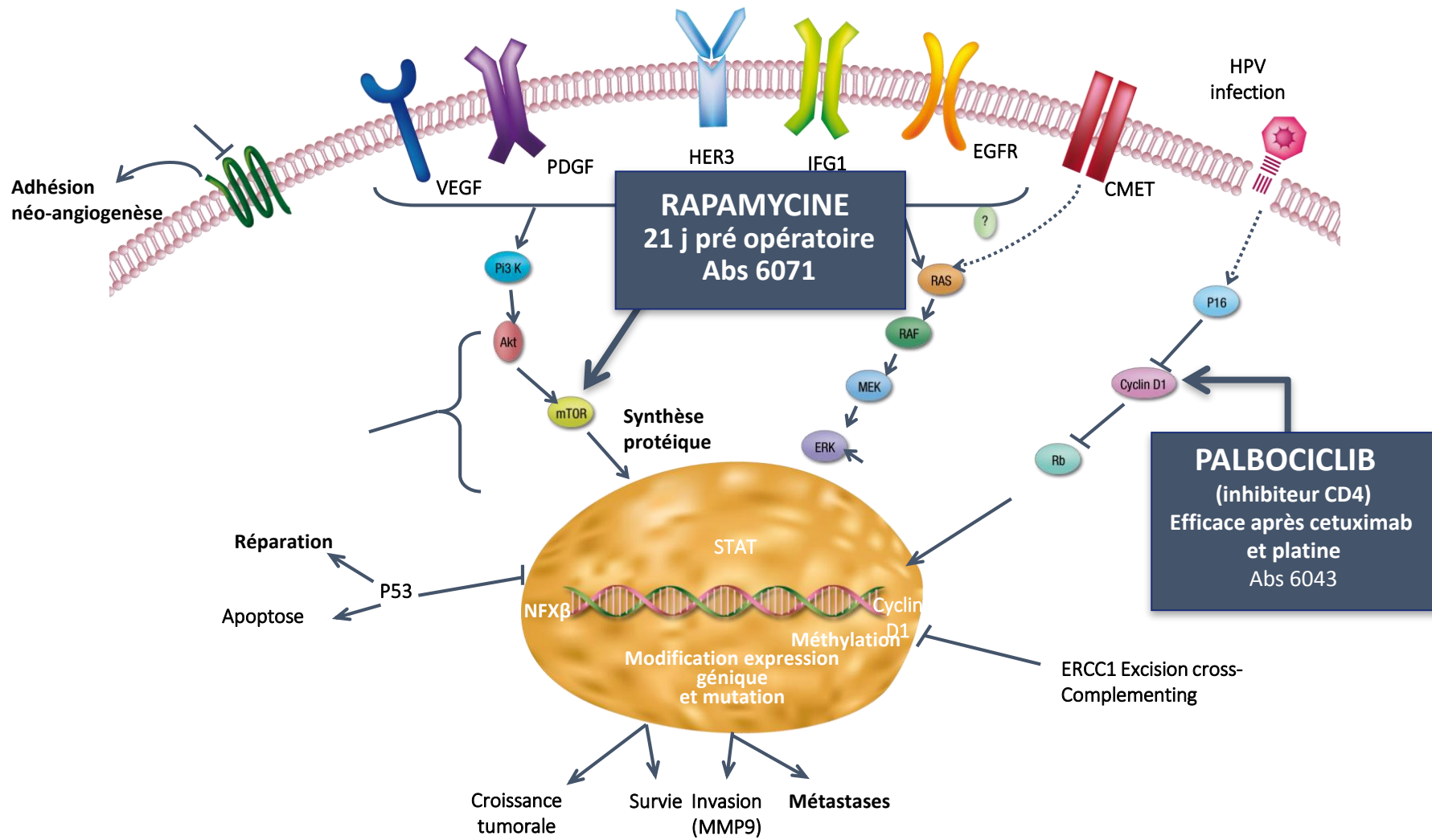
# Pembrolizumab et cancer épidermoïde de la tête et du cou en R/M (Keynote-012)

## Réponse tumorale par patient



# Thérapies ciblées





# Etude de phase III comparant une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab (B) dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou: étude de toxicité

## Rationnel

- le B est utilisé dans le traitement des tumeurs solides. Dans les cancers de la tête et du cou il augmenterait le risque de saignement. Le but de cette étude est d'évaluer la toxicité du B de façon prospective et comparative

## Patients et Méthodes

- 400 inclusions

- A1: cisplatine (P) 100 mg/m<sup>2</sup> J1, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J4
- A2: carboplatine (Cb)AUC 6 J1, 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J4
- A3: P 75 mg/m<sup>2</sup> J1, docetaxel (D) 75 mg/m<sup>2</sup> J1
- A4: Cb AUC 6 J1, D 75 mg/m J1

J1-J21

**+/- B 15 mg/Kg IV, J1=J21 jusqu'à progression**

# Etude de phase III comparant une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab (B) dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou: étude de toxicité

- Résultats de toxicité sur 357 patients
  - PS1: 55% ; Femme: 14%; Age>65 ans: 25%

	Bras A (%)	Bras B (%)	p
Toxicités de grade V reliées au traitement	5	8	0,23
Tous saignements de grade V	1	4	0,06
Saignements de grade V associés au traitement	0	3,6	0,007
Tous saignements de grade III-V	3,6	7,8	0,08
Saignements de grade III-V associés au traitement	0,5	7,3	0,0004

## Conclusion

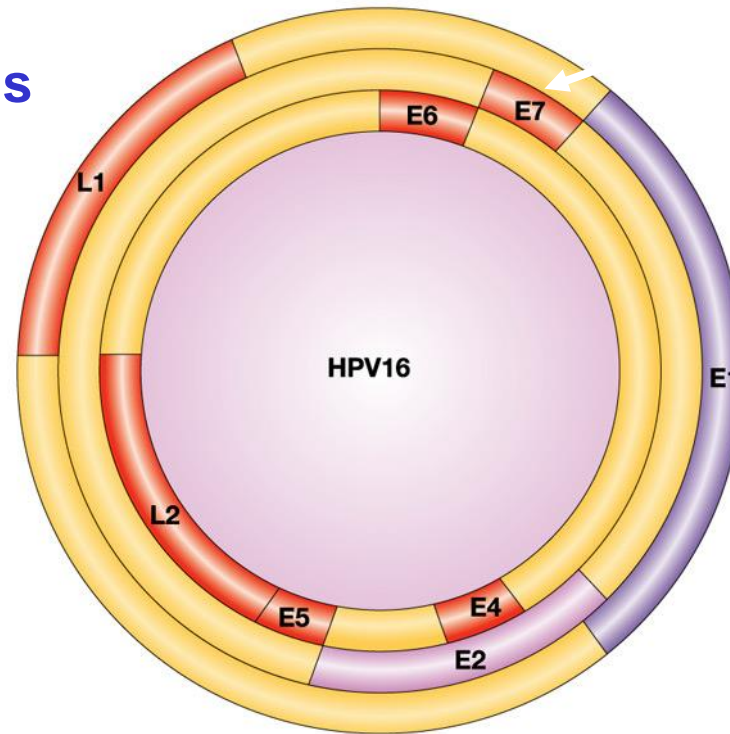
- Le risque hémorragique lié au bevacizumab risque de rendre son utilisation problématique dans cette indication



**Centre  
Bourgogne**  
Traitement du cancer

HPV

**L1** : Protéine  
d'enveloppe qui  
permet l'internalisation  
du virus.  
Cible des vaccins  
prophylactiques  
contre HPV



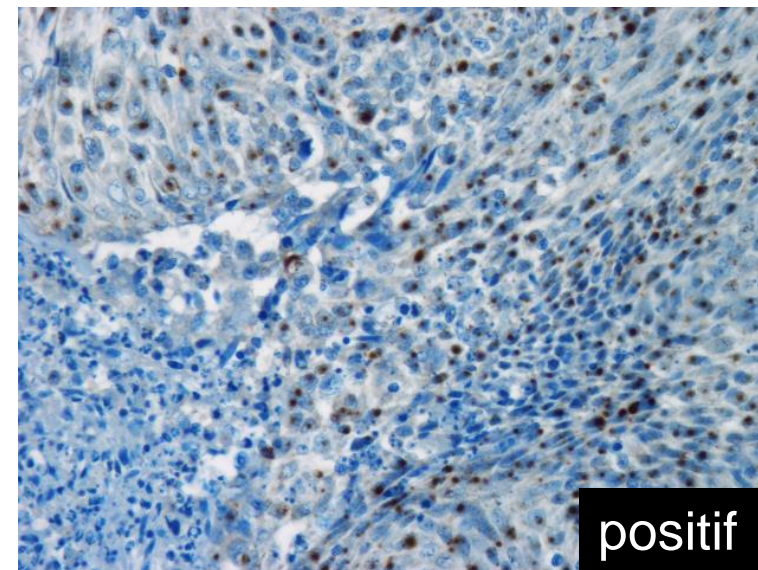
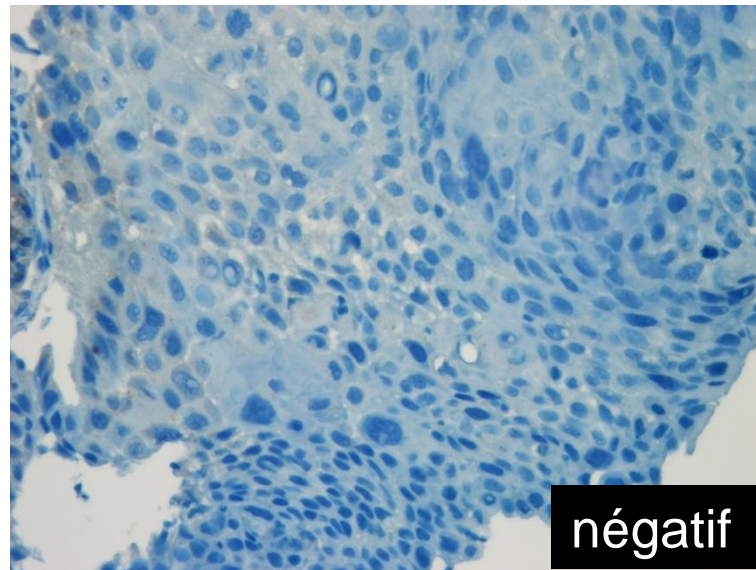
**E6 et E7** impliquées dans  
la carcinogénèse.  
Indispensables à  
l'immortalisation de la  
cellule  
Cible des vaccins  
thérapeutiques lorsque  
le virus a déjà infecté la  
personne

Virus à ADN comportant plus de 120 sérotypes dont certaines à haut risque  
oncogénique : **16++**, **18+**, **45**, **31**, **33**, **52**, **58**, **35**

## TECHNIQUES MOLÉCULAIRES : HYBRIDATION IN SITU

L'hybridation *in situ* (HIS), est basée sur l'utilisation d'un mélange de sondes (ADN) dirigées contre les HPV oncogènes (16,18,32,45,...)

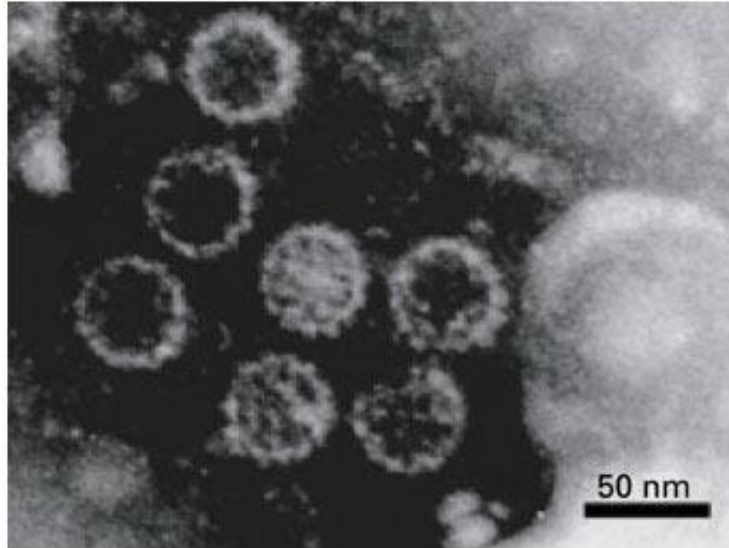
Intérêt : Permet de démontrer l'intégration du virus dans la cellule tumorale et renforcer le lien de causalité entre le cancer et l'infection par HPV



Bonne concordance entre technique de PCR et HIS même si meilleure sensibilité de la PCR (Shi W J Clin Oncol 2009)



## VACCINATION PROPHYLACTIQUE ANTI-HPV



Vaccin VLP-L1 (pseudoparticules virales correspondant à l'assemblage de protéines de capside du virus)

Vaccin **Gardasil** (VLP-L1 HPV16, 18, 6 et 11)

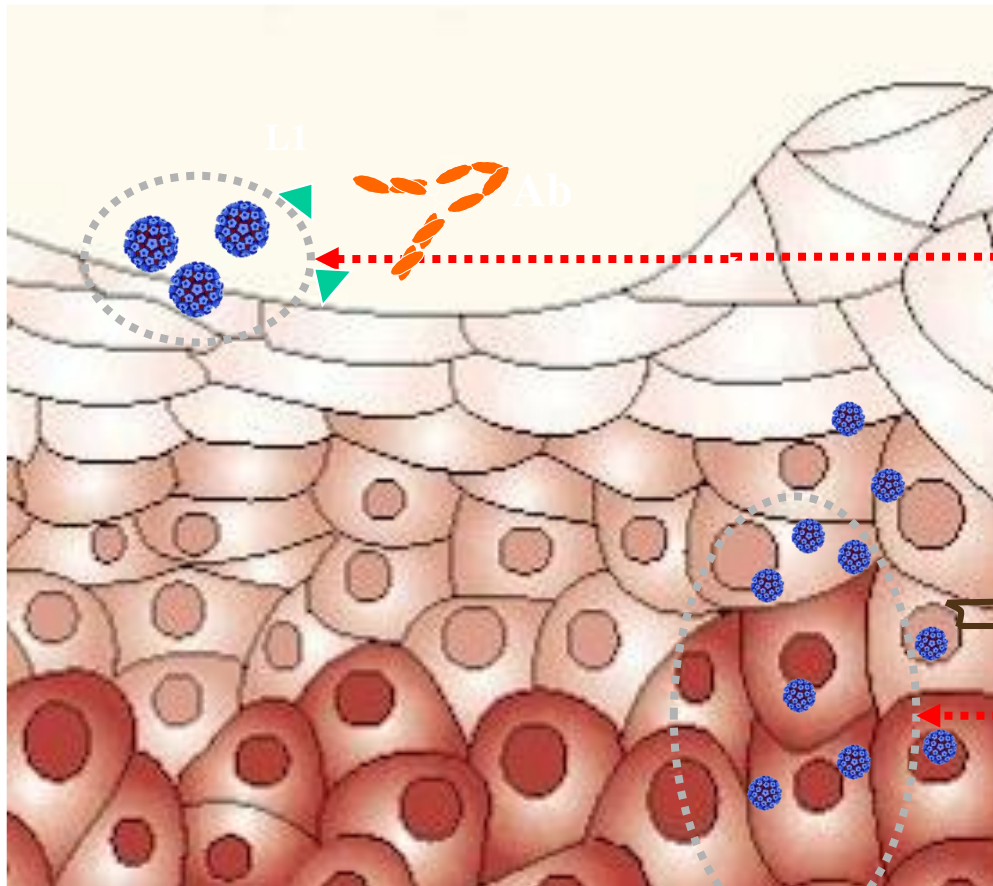
Vaccin **Cervarix** (VLP-L1 HPV16 et 18)

Vaccination recommandé par le comité technique de vaccination filles à l'âge de 14 ans.

En raison de l'existence des cancers des VADS associés à HPV, il serait également envisageable d'étendre la vaccination aux garçons.

### Rationnel de développement d'un vaccin thérapeutique anti-HPV :

- Vaccin prophylactique onéreux et couverture vaccinale faible
- 600 millions de personnes sont déjà infectées par HPV dans le monde
- absence d'efficacité des vaccins prophylactiques en cas d'infections pré-existantes par HPV.



Les vaccins préventifs cherchent à induire des Ac dirigés contre la protéine de capsid L1 afin d'empêcher l'entrée du virus dans la cellule

Les vaccins thérapeutiques cherchent à induire des LT cytotoxiques contre les protéines virales E6 et E7 exprimées par les cellules transformées.



# Impact de la dose intensité de cisplatine dans le traitement des carcinomes HPV+/HPV-

## Objectifs

- Effet de la dose intensité du cisplatine pendant la RT sur la SG des patients HPV- et HPV+

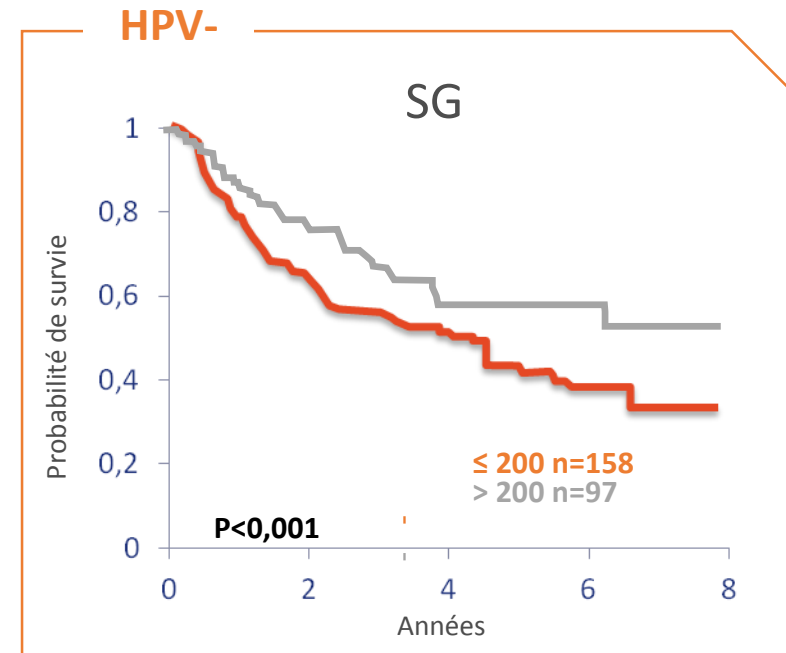
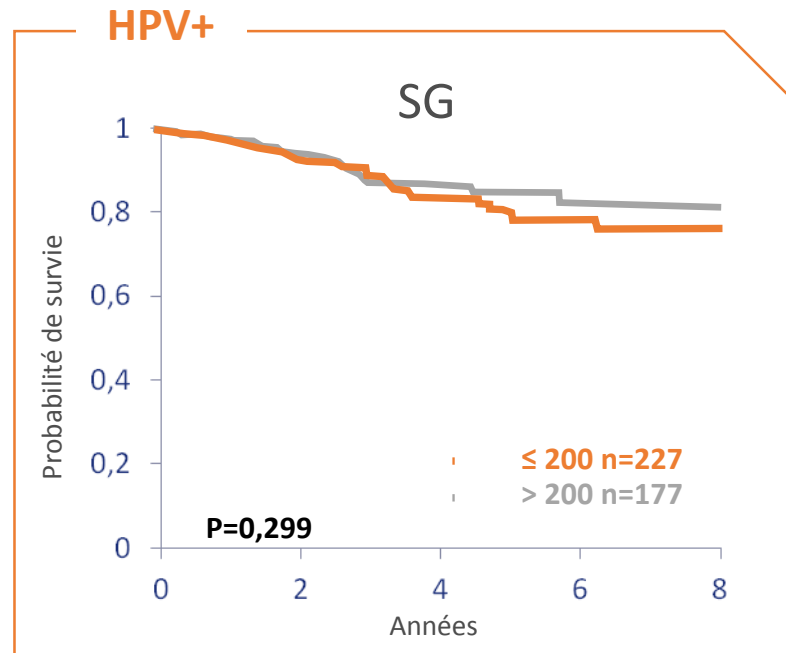
## Méthode

- Étude rétrospective multicentrique :
  - Deux populations HPV+ (61%) et HPV- (39%) recevant
    - Cisplatine  $\leq 200\text{mg}/\text{m}^2$
    - Cisplatine  $> 200\text{mg}/\text{m}^2$

	HPV + (n=404)	
	CDDP mg/m <sup>2</sup>	
Patients	$\leq 200$ (n=227)	$>200$ (n=177)
	HPV - (n=255)	
	CDDP mg/m <sup>2</sup>	
Patients	$\leq 200$ (n=158)	$>200$ (n=97)

# Impact de la dose intensité de cisplatine dans le traitement des carcinomes HPV+/HPV-

## Résultats



## Conclusion

- Confirme que chez les patients HPV- la baisse de la dose de cisplatine est délétère sur la SG.
- Pas d'impact chez les HPV+

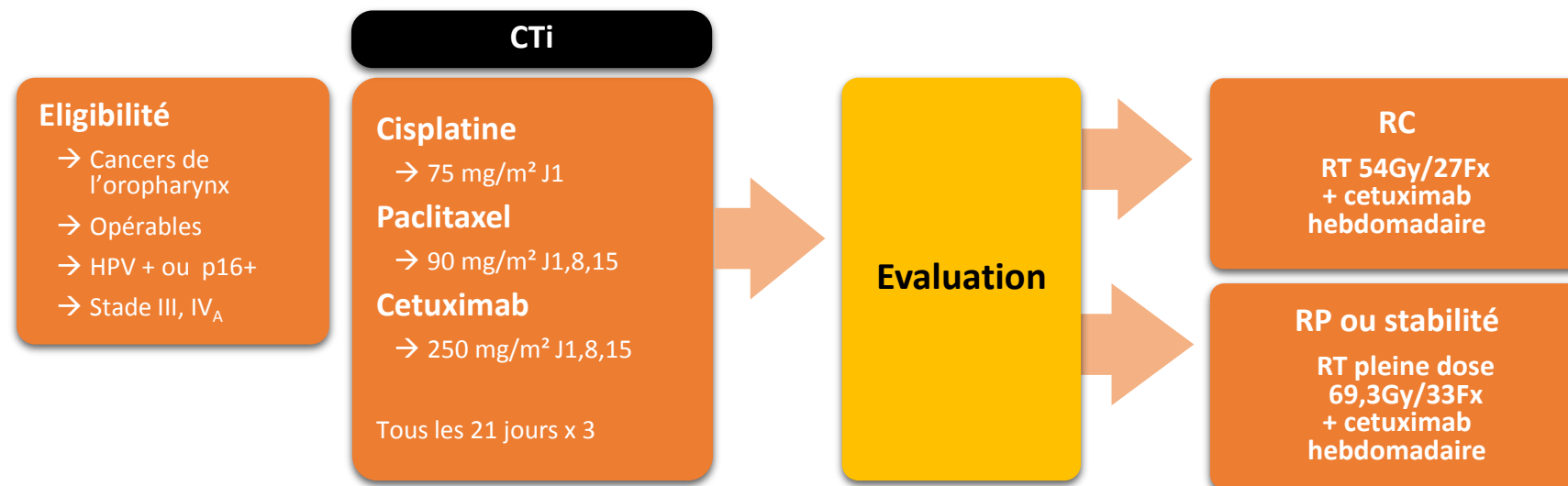
# RCT concomitante par RCMI : déflation de dose à 54 Gy chez les patients HPV+

## Rationnel

- Une diminution de la dose de RT est envisageable chez les patients HPV + en réponse complète après CT d'induction, au vu d'une meilleure sensibilité à la RCT, et du pronostic plus favorable. La toxicité est mesurée par l'échelle VHNS

## Méthode

- 80 pts Cancer ORL stade IIIb/IV



## RCT concomitante par RCMI : déflation de dose à 54 Gy chez les patients HPV+

---

- La diminution de dose permet une toxicité moindre

Toxicité (% patients)	54 Gy	69,3Gy
<b>douleur</b>	<b>27</b>	<b>50</b>
<b>problèmes nutritionnels</b>	<b>6</b>	<b>40</b>
<b>dysphonie</b>	<b>13</b>	<b>25</b>
<b>Altération dentaire</b>	<b>17</b>	<b>33</b>
<b>dysphagie aux solides</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

- Sans préjudice sur le contrôle de la maladie, dans la limite de cette petite série

**CONCLUSION :**

### Protocole standard (1<sup>ère</sup> ligne)

Cisplatine ou carboplatine + fluorouracile + cetuximab (EXTREME) (16)

### Protocole standard (2<sup>ème</sup> ligne)

Methotrexate (17,18)

### Autres protocoles efficaces

- Cisplatine ou carboplatine (19)
- Cisplatine ou carboplatine + paclitaxel \* (20,21)
- Docetaxel ou paclitaxel \* (22,23,24)
- Vinorelbine \* (25)

### Cetuximab en situations particulières \*

- Docetaxel + cisplatine + cetuximab \* (26) en cas de contre-indication au fluorouracile
- Paclitaxel + cetuximab \* (27,28) en cas de contre-indication au fluorouracile et au platine, ou si la dose cumulative reçue de platine est élevée (chimiothérapie antérieure)
- Cetuximab \* (29) en cas de contre-indication à la chimiothérapie à base de platine ou de résistance au platine

\* Hors AMM

NON  
VALIDÉ

# CETUXIMAB - ERBITUX

**Anti EGFR**

**Profil de tolérance :**

- Rash cutané
- Diarrhée
- Hypo Mg



**NON  
VALIDÉ**

**1<sup>ère</sup> ligne**

**2<sup>ème</sup> ligne**

