



HAL
open science

Traitement des autres tumeurs solides métastatiques MSI/dMMR

Clémentine Bouchez, Emmanuelle Kempf, Christophe Tournigand

► **To cite this version:**

Clémentine Bouchez, Emmanuelle Kempf, Christophe Tournigand. Traitement des autres tumeurs solides métastatiques MSI/dMMR. Bulletin du Cancer, 2019, 106, pp.143 - 150. 10.1016/j.bulcan.2019.01.008 . hal-03486636

HAL Id: hal-03486636

<https://hal.science/hal-03486636>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

TRAITEMENT DES AUTRES TUMEURS SOLIDES METASTATIQUES MSI/dMMR

MSI Metastatic solid tumors treatment and immunotherapy

Clémentine Bouchez¹, Emmanuelle Kempf¹ Christophe Tournigand^{1*}

[1] Département d'Oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, UPEC, Créteil, F-94010

* **Corresponding author:** Christophe Tournigand

Département d'Oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor et Albert Chenevier, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil

e-mail : christophe.tournigant@aphp.fr

TRAITEMENT DES AUTRES TUMEURS SOLIDES MÉTASTATIQUES MSI/dMMR

MSI Metastatic solid tumors treatment and immunotherapy

Résumé

Le cancer colorectal « MSI » s'est très tôt distingué par un pronostic singulier et une réponse majeure à l'immunothérapie au stade métastatique, suggérant que le phénotype MSI pouvait constituer un facteur prédictif de l'immunothérapie. Dans les tumeurs non-colorectales, l'incidence du phénotype MSI est très variable, et majoritaire dans les adénocarcinomes de l'endomètre (20 à 40 % des formes endométrioïdes) et de l'estomac (10 à 33 % des cas). Son association avec des caractéristiques clinico-pronostiques propres est souvent controversée. La défaillance du système de réparation de l'ADN (dMMR) induit une augmentation de la charge mutationnelle et des néo-antigènes dans les tumeurs. Par ce biais, les inhibiteurs de points de contrôle, ou « *checkpoint inhibitors* », constituent une classe thérapeutique prometteuse dans ce sous-groupe moléculaire de cancer. Ainsi, le taux de réponse dépasse 50 % dans le cancer de l'endomètre avancé et pré-traité par chimiothérapie, ou dans le cancer de l'estomac avancé en association à une première ligne de chimiothérapie. À l'ère du développement de biomarqueurs fiables et prédictifs de la réponse à l'immunothérapie, le présent article synthétise l'état des lieux des innovations thérapeutiques concernant cette classe pharmaceutique pour les tumeurs non-colorectales dites « MSI ».

Mots-clés : Instabilité des microsatellites ; défaillance des gènes de réparation de l'ADN ; immunothérapie ; inhibiteurs de point de contrôle ; tumeurs non-colorectales

Abstract

Checkpoints inhibitors are known to induce striking tumor responses in advanced MSI colorectal cancers, which used to be related to a poor clinical outcome. The incidence of the MSI phenotype is highly heterogeneous across non-colorectal cancers. The highest incidence rates are found in endometrioid forms of uterine cancers and in gastric tumors (20 to 40 % and 10 to 33 %, respectively). The association between a "MSI" tumor phenotype and other clinical or biological tumor characteristics is still under debate. Its prognostic value has not been determined yet. The deficiency of the DNA mismatch repair (dMMR) system of such tumor cells increases their mutational load and induces the production of so-called neo-antigens. Therefore, checkpoint inhibitors are a target therapeutic class for this molecular group of tumors. For example, response rates reach more than 50 % in pre-treated advanced endometrial cancers and in metastatic gastric tumors in association with a first line of chemotherapy. Those promising results imply the development of reliable biomarkers predictive of tumor response to immunotherapy. The present article summarizes the clinical outcomes related to the administration of checkpoint inhibitors in non-colorectal cancers. The ongoing clinical trials of such therapeutic class in this patient population are displayed.

Key words: microsatellite instability ; DNA mismatch repair deficiency ; immunotherapy ; checkpoint inhibitors ; non-colorectal tumors

Introduction

Les études cliniques des cinq dernières années ont montré que les patients atteints d'un cancer colorectal avec instabilité microsatellitaire présentent un pronostic et une réponse tumorale au traitement standard singuliers. Une méta-analyse publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* en 2005 a révélé une réduction de 35 % du risque de décès par cancer colorectal chez les patients présentant un phénotype *MSI-High* par rapport aux patients *MSI-Low* ou MSS après un suivi médian de 36 mois¹. De même, le phénotype MSI des cancers colorectaux de stade II opérés n'est pas associé à un bénéfice clinique en termes de chimiothérapie adjuvante (réduction de la survie globale; Hazard Ratio (HR) = 2,95 ; Intervalle de confiance (IC) 95 %, 1.02 à 8.54)².

Durant les dix dernières années, de nombreuses mutations somatiques ont été identifiées comme « activatrices », c'est-à-dire impliquées dans la carcinogenèse. Les mutations dites « conductrices » (à l'origine d'un avantage de croissance) donnent naissance à des protéines non exprimées par le tissu sain, les « néo-antigènes ». En 2005, deux études concernant le mélanome ont montré que ces néo-antigènes tumoraux étaient reconnus par des lymphocytes T : la réponse immunitaire pourrait devenir une base thérapeutique aux cancers à forte charge mutationnelle³⁻⁴. Par analogie, l'instabilité microsatellitaire est à l'origine d'un taux de mutations et d'un nombre de néo-antigènes importants, suggérant que les tumeurs MSI seraient sensibles aux inhibiteurs de points de contrôle, puisque levant l'inactivation des lymphocytes T induite par les cellules tumorales³.

Le phénotype MSI dans les tumeurs non-colorectales

Une étude publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* en octobre 2017 a rapporté l'analyse de plus de 11 000 échantillons d'ADN tumoral provenant de 39 types de tumeurs différentes⁵. Le phénotype MSI était obtenu par l'analyse de la distribution des longueurs de microsatellites à 5 loci standardisés par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) selon les critères de Bethesda et par l'analyse de l'expression

de 4 protéines impliquées dans le système MMR (MSH2, MSH6, MLH1, et PMS2). Vingt-sept des 39 types de cancers présentaient un phénotype MSI, parmi lesquels on comptait 12 types de cancers associés à une prévalence de phénotype MSI-H > 1% (défini par la présence de plus d'une tumeur ayant un phénotype MSI-H).

Cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent avec une incidence de 6 500 nouveaux cas par an en France. Souvent diagnostiqué à un stade précoce (70 % des cas), la survie globale à 5 ans est de 76 %⁶. Environ 90 % des cancers de l'endomètre sont des adénocarcinomes. Parmi ceux-ci, on compte 80 % de forme dite « endométrioïdes », de meilleur pronostic. Plusieurs essais ont permis d'établir que l'instabilité microsatellitaire est fréquente dans les formes endométrioïdes, représentant 20 à 40 % selon les cas contre 2 % des adénocarcinomes de type séreux⁷. Les adénocarcinomes de l'endomètre présentant une instabilité des microsatellites sembleraient présenter un important volume tumoral, un grade histologique élevé et de nombreux emboles lympho-vasculaires. Aucune différence en termes de survie sans progression ou de survie globale n'a pour autant été objectivée⁸.

L'instabilité microsatellitaire pourrait conférer, chez les patientes arborant une tumeur « MSI-H », une meilleure réponse à la radiothérapie néo-adjuvante par le biais d'une réduction du stade tumoral⁹. Cette tendance n'a pas été confirmée chez les patientes atteintes d'un adénocarcinome de l'endomètre de mauvais pronostic, nécessitant une radiothérapie complémentaire. Une étude espagnole rétrospective, publiée en 2010 sur 93 patientes, a suggéré que l'instabilité microsatellitaire était associée à une survie globale moins importante, en cas d'indication de radiothérapie¹⁰. Un essai américain publié en septembre 2006 dans le *Journal of Clinical Oncology*, dont l'objectif était d'étudier l'influence du statut MSI sur le pronostic des cancers de l'endomètre, suggérait une meilleure réponse à la chimiothérapie adjuvante. Cette analyse

multivariée a été faite sur une petite population : 26 patientes sur les 1 024 tumeurs analysées

avaient reçu de la chimiothérapie adjuvante ⁹ .

Chez les patientes atteintes d'un adénocarcinome de l'endomètre diagnostiqué à un stade avancé ou récidivant, le taux de survie globale à 5 ans n'atteint pas 20 % et les options

thérapeutiques sont peu nombreux au-delà de la première ligne ¹¹ . Howitt *et al.* ont émis l'hypothèse selon laquelle les adénocarcinomes de l'endomètre seraient de bons candidats aux inhibiteurs de points de contrôle ou « *checkpoint inhibitors* ». En effet, les tumeurs MSI semblent associées à un nombre plus important de lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) CD3+ et CD8+ et à des lymphocytes envahissant le stroma en contact avec l'épithélium tumoral. De même, ces auteurs ont montré une surexpression de PD1/PDL-1 dans les lymphocytes infiltrant la tumeur chez les

patients MSI+ ¹² .

L'analyse intermédiaire de l'étude de phase Ib KEYNOTE-028 présentée au congrès de l'ASCO en 2017, a révélé un taux de réponse du pembrolizumab en première ligne de 13 % chez 24 patientes

ayant un adénocarcinome de l'endomètre avancé et une expression de PDL1 ≥ 1 % sur la tumeur ¹³ .

De même, ont été présentés récemment au congrès de *l'European Society for Medical Oncology* 2018, les résultats préliminaires de l'étude de phase I GARNET étudiant la sécurité d'emploi et l'activité du TSR-042, un inhibiteur du PD-L1 et du PD-L2 chez les patientes atteintes d'un adénocarcinome de l'endomètre avancé et pré-traité par chimiothérapie. Sur 25 patients ayant reçu du TSR-042, on notait un taux de réponse de 52 % (dont 1 % de réponse complète et 12 % de réponse partielle) au prix d'une toxicité superposable aux autres médicaments de cette classe

thérapeutique (4 % d'effets secondaires de grade 3) ¹⁴ .

Le tableau 1 synthétise les études en cours évaluant l'intérêt de l'immunothérapie chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé ou en situation adjuvante, ayant un phénotype MSI.

Cancer gastrique

L'incidence du phénotype MSI chez les patients atteints de cancer gastrique varie de 10 à 33 %

selon les études. Une étude rétrospective coréenne publiée en 2002 sur 327 patients, montre que 31 d'entre eux (9,5 %) étaient concernés. Une mutation du système MMR était associée à certaines caractéristiques clinico-pathologiques comme un âge élevé et un sous-type histologique intestinal¹⁵ .

Le phénotype MSI était également associé à un degré d'extension tumoral moins important et à une moindre invasion ganglionnaire. Aucun avantage en survie globale n'a été objectivé. Dans une méta-analyse publiée en 2015, 8 études publiées ont montré un avantage en survie du statut MSI versus statut MSI-L/MSS avec une réduction de 37 % du taux de mortalité (suivi médian : de 1 à 260 mois selon les études)¹⁶ .

Un essai publié dans *l'International Journal of Cancer* en 2015 a étudié l'influence du statut MSI sur la survie globale chez des patients atteints d'un cancer gastrique de stade II ou III ayant eu d'une gastrectomie¹⁷ . En l'absence de chimiothérapie adjuvante, le statut MSI pourrait conférer un bénéfice en survie globale (HR = 0,49; IC95 % 0,26 - 0,94). Ce bénéfice clinique n'était pas retrouvé en cas d'administration de chimiothérapie adjuvante à base de 5 Fluoro-Uracile (5-FU). Une sous-analyse rétrospective de l'étude MAGIC allait dans le même sens, objectivant à l'inverse un impact défavorable de la chimiothérapie péri-opératoire sur la survie globale (HR, 0.42; IC95 %, 0.15-1.1 et HR 2.18; 95% CI, 1.08-4.42, dans les deux sous-groupes, respectivement)¹⁸ .

Une étude observationnelle prospective, en cours en Chine, a pour objectif d'évaluer la relation entre le statut MSI et la chimiothérapie adjuvante par 5-FU sur la survie sans progression de patients atteints de cancers gastriques ayant subi une gastrectomie (NCT03485196).

L'étude de phase II KEYNOTE-059 a évalué le pembrolizumab en première ligne de traitement des cancers avancés, associé au cisplatine et au 5-FU¹³ . Les résultats ont montré un taux de réponse global de 11,6 %, atteignant 57,1 % chez les tumeurs « MSI » (versus 9 % chez les tumeurs MSS). L'étude de phase III KEYNOTE-061 présentée à l'ASCO 2018 a montré un possible avantage du pembrolizumab comparé au paclitaxel en deuxième ligne de traitement, dans une analyse de sous-

groupe de tumeurs PDL-1 positif (score PDL-1 \geq 10 : HR 0.64; 95% CI 0.41-1.02)¹⁹ . Aucune donnée concernant les patients porteurs de tumeur MSI n'était disponible dans cette étude.

Une étude chinoise « parapluie » évalue actuellement l'intérêt du nivolumab chez les patients atteints de cancer gastrique avancé « MSI-H » en échappement après une ligne de chimiothérapie à base de platine (NCT02951091).

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est situé au quatrième rang des causes de décès par cancer chez la femme avec environ 3 000 décès pour 4 300 nouveaux cas par an et en France. On estime à 10 % la

fréquence de tumeurs ovariennes présentant une instabilité des microsatellites²⁰ . Il semblerait y avoir une distribution similaire des facteurs de risque de cancer de l'ovaire chez les patients ayant ou

n'ayant pas une instabilité microsatellitaire²¹ . L'instabilité des microsatellites ne conférerait pas non

plus d'avantage ou de désavantage pronostique dans cette population²² .

En situation de rechute, les options thérapeutiques restent décevantes, avec des taux de

réponse compris entre 10 et 15 %²³ . Un article publié en 2018 a suggéré que les cancers de l'ovaire dMMR pourraient présenter une réponse à l'immunothérapie par le biais d'un nombre important de

lymphocytes infiltrant la tumeur²⁴ . Plusieurs essais de phase I et II sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de l'immunothérapie, seule ou en association avec la chimiothérapie classique ou des thérapies ciblées, dans le cancer de l'ovaire (Tableau 2).

Cancers des voies biliaires

Les cancers des voies biliaires sont rares avec 2 000 nouveaux cas par an en France, soit 3 % des cancers digestifs. Ils sont classifiés selon leur localisation :

- Les cancers de la vésicule biliaire ; les mutations des gènes du système MMR pourraient être à l'origine de 5 à 40 % d'entre eux. Une étude récente, publiée en 2015, et conduite chez 77 patients estime l'incidence de l'instabilité microsatellitaire à 5 % dans cette population²⁵ .

Aucune association à des critères cliniques ou histologiques pronostiques n'a été soulignée.

Par ailleurs, des mutations des gènes du système MMR ont été également mises en évidence au niveau de lésions dysplasiques, et au niveau de lésions de cholécystite chronique, suggérant que l'instabilité des microsatellites surviendrait précocement dans la cascade de la carcinogenèse des tumeurs de la vésicule biliaire ²⁶ .

- Les cancers des voies biliaires ; l'incidence de l'instabilité des microsatellites est d'environ 10 % dans les cancers des voies biliaires intra-hépatiques et de 5 à 10 % dans les cancers des voies biliaires extra-hépatiques ²⁷ .

- Les cancers de l'ampoule biliaire ; les mutations des gènes du système MMR sont retrouvées chez environ 6 % des cancers de l'ampoule biliaire sporadiques comme le suggérait une étude publiée en 2010 ²⁸ . S'y associeraient des critères pronostiques comme le type histologique intestinal mucineux, un grade tumoral élevé et une capacité de croissance importante, résultant néanmoins en une meilleure survie globale ²⁹ .

En septembre 2017, a été publiée une étude allemande présentant le cas d'une patiente de 24 ans, atteinte d'un cholangiocarcinome d'emblée métastatique hépatique présentant un phénotype « MSI-high », et récidivant précocement après deux lignes de chimiothérapie et une chirurgie d'exérèse des métastases. Un traitement par pembrolizumab (2 mg/kg tous les 21 jours) a entraîné une réponse partielle objectivée sur les scanners de contrôle selon les critères *Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (IrRECIST). Le contrôle scannographique à 13 mois était en faveur d'une maladie stable ³⁰ .

Carcinomes urothéliaux de vessie

Bien qu'il soit suggéré que les mutations des gènes de réparation de l'ADN du système MMR sont pourvoyeuses de cancer urothélial de la vessie, l'incidence de l'instabilité microsatellitaire d'origine sporadique est évaluée à moins de 5 % ³⁴ .

Carcinomes urothéliaux du haut appareil urinaire

Les carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure sont des cancers rares,

représentant 5 % des carcinomes urothéliaux totaux. L'incidence du statut MSI parmi les tumeurs urothéliales du haut appareil urinaire varie selon les études de 4 à 30 %. Dans une étude allemande publiée en 2002, 62 échantillons de tumeurs du haut appareil urinaire ont été analysés *a posteriori*³¹

. Quinze d'entre eux, soit 21 % des tumeurs, présentaient un phénotype MSI-H avec, parmi elles, une majorité de tumeurs ayant un contingent papillaire. Elles étaient également associées à un grade histologique plus bas (G1 ou G2), à stade tumoral plus faible (\leq pT2) et à une croissance tumorale inversée, suggérant la possibilité que le phénotype MSI confère un meilleur pronostic que le phénotype MSS.

Les tumeurs du haut appareil urinaire étant rares, aucune étude à grande échelle n'a pour l'instant permis de mettre en évidence une efficacité de l'immunothérapie dans ce type de tumeurs. Cependant, le *Journal of Immunotherapy of Cancer* a publié en décembre 2015 le cas d'une patiente

ayant bénéficié clairement d'un traitement par immunothérapie³². Cette patiente de 45 ans, d'origine japonaise, avait été opérée d'une néphro-urétérectomie droite pour un carcinome urothélial du bassinot pT3N0M0 dont l'analyse moléculaire a mis en évidence des mutations du système MMR. Rechant précocement, après chimiothérapie adjuvante, sous une forme métastatique elle avait reçu dans le cadre d'une étude de phase I américaine un traitement par inhibiteur de PD-L1. Une réponse complète a été obtenue à 2 mois, et durable à 11 mois, lors de la parution de l'article.

[Cancer de la tête et du cou](#)

Les mutations des gènes du système MMR sont peu fréquentes dans les cancers de la sphère ORL. Aux Philippines, où l'incidence du cancer du naso-pharynx est élevée, l'incidence du phénotype MSI-high est estimé à 2 %, représentant un patient sur 36 étudiés³³.

[Cancer de la prostate](#)

Très peu d'études évaluent l'incidence de la déficience des gènes de réparation de l'ADN du système MMR chez les patients atteints de cancer de la prostate. L'étude de phase II PERSEUS I (NCT03506997), dont le recrutement a débuté en août 2018, a pour but d'évaluer la réponse tumorale au pembrolizumab chez les patients atteints de cancer prostatique métastatique résistant à

la castration. Une analyse exploratoire se tiendra dans une sous-population de cancers ayant un phénotype MSI. L'étude NCT02966587, ouverte depuis mai 2018, teste le durvalumab chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration ayant un phénotype MSI.

Cancer du poumon

Une étude publiée en 2015 a analysé sur le plan moléculaire 480 cas d'adénocarcinomes pulmonaires : parmi eux, 4 seulement présentaient un phénotype MSI-H, soit 0,8 % des cas. Parmi ces 4 cas, tous étaient fumeurs ou ex-fumeurs, tous présentaient une mutation activatrice (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF*) et 3 d'entre eux développaient un carcinome métachrone (cancer de l'œsophage, du pancréas et du rein). Aucun avantage en termes de survie n'a pu être mis en évidence dans ce sous-groupe³⁵. L'analyse des mutations des gènes du système MMR pourrait contribuer à définir des marqueurs cliniques de toxicité prédictive aux sels de platine, fréquemment utilisés dans le traitement des tumeurs pulmonaires, comme le suggère une étude récente chinoise, montrant que certains polymorphismes des gènes du système MMR sont associés à une toxicité plus importante³⁶.

Cancer du pancréas

L'incidence des mutations du système de réparation de l'ADN dans le cancer du pancréas semble faible : elle serait évaluée à 1,6 %³⁷. Aucune corrélation du statut MSI avec des caractéristiques clinico-pronostiques n'a été montrée.

Glioblastomes

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive la plus commune et la plus mortelle chez l'adulte. L'incidence du phénotype MSI est estimée à 5,5 %³⁸. Le traitement du glioblastome consiste en une résection chirurgicale complétée par de la radiothérapie et de la chimiothérapie par un agent alkylant, le témozolomide. L'un des principaux facteurs prédictifs de réponse au témozolomide est la méthylation du promoteur du gène codant pour l'enzyme de réparation de l'ADN, O-methylguanine-DNA methyltransferase (ou MGMT) : s'il est méthylé, la MGMT ne répare par les dommages causés par l'agent alkylant, s'il est non méthyle, les bénéfices du témozolomide

disparaissent . Par analogie, plusieurs études, réalisées *in vitro* et *in vivo*, ont étudié l'expression des gènes de réparation de l'ADN du système MMR dans les glioblastomes, avant et après traitement par temozolomide. Il a été mis en évidence que les mutations du gène *MSH 6* sont sélectionnées durant le traitement par témozolomide et sont associées à une résistance au témozolomide. 40-41 .

Chez l'enfant, le syndrome cMMRD pour « constitutionnal MMR deficiency syndrome », causé par des mutations germinales touchant les deux allèles des gènes de réparation de l'ADN du système MMR est à l'origine d'une survenue importante de cancers dans les deux premières décennies de vie, notamment des glioblastomes, des hémopathies malignes et des cancers gastro-intestinaux. Dans l'étude publiée dans le *Journal of Clinical Oncology* en 2016, a été mis en évidence qu'il existait une charge mutationnelle significativement plus importante (17,40 par exome contre 1,589 par exome ; $p < 0,001$) dans la cohorte de patients atteints de glioblastomes évoluant dans le cadre du syndrome cMMRD que chez les patients ayant un gliome sporadique 42 . Sur la base de cette découverte, deux patients atteints du syndrome cMMRD ont été traités par nivolumab, un anticorps dirigé contre PD-1. Une pseudo-progression était observée sur les IRM à 10 jours. Une réponse partielle prolongée était observée chez ces deux patients à 5 et 9 mois respectivement. Une étude pilote, ouverte, multicentrique, évaluant le taux de réponse au nivolumab chez des patients atteints du syndrome cMMRD et présentant des glioblastomes réfractaires hypermutants est en cours de recrutement (NCT02992964).

Programmes toutes tumeurs

Des études cliniques évaluent l'intérêt de l'immunothérapie chez les patients atteints de tumeur présentant un statut MSI-H, quelle que soit l'histologie tumorale. L'essai de phase I/II MK-3475-051/KEYNOTE-051 teste le pembrolizumab chez les enfants porteurs d'une tumeur solide en rechute. Une étude de phase Ib évalue l'intérêt de l'association du pembrolizumab avec le NG-monométhyl-L-arginine, un inhibiteur de l'oxyde d'azote, chez les patients atteints d'un cancer avancé, réfractaire et classé MSI-H/dMMR (NCT03236935). L'étude PACT de phase I teste, entre autres bras, le LY3300054, un inhibiteur de PDL-1, chez les patients porteurs de tumeur « MSI-H » en

échappement (NCT02791334). En France, la cohorte 4 du programme national de l'INCa AcSé inclut des patients porteurs de tumeur non colorectale et « MSI ». Les patients en échappement thérapeutique reçoivent du nivolumab (NCT03012581). L'équivalent industriel, l'essai de phase II MK-3475-158/ KEYNOTE-158, teste le pembrolizumab dans la même population (NCT02628067).

Discussion

L'instabilité des séquences répétées de nucléotides, les « microsattellites », du génome est favorisée par l'inactivation du système de réparation de l'ADN. L'incidence des tumeurs sporadiques présentant un phénotype MSI est variable selon le type de cancer, plus importante dans ceux appartenant au spectre du syndrome familial HNPCC. À travers la littérature, l'influence de l'inactivation du système MMR sur le pronostic des tumeurs est débattue : dans les cancers digestifs (cancer colorectal, cancer gastrique), le phénotype MSI semble conférer un meilleur pronostic alors que dans les cancers gynécologiques, une inactivation du système de réparation de l'ADN semblerait être liée à un pronostic plus sombre.

Aux États-Unis, le pembrolizumab a été approuvé par la *Food and Drug Administration* le 23 mai 2017 chez les patients porteurs de tout type de carcinome présentant une instabilité microsattellite en l'absence d'alternative thérapeutique. Il s'agit d'une première dans l'histoire de l'oncologie : l'indication fait fi de l'organe primitif atteint. L'étude de phase II correspondante et publiée dans le *New England Journal of Medicine*, montrait une amélioration de la survie sans progression (estimée à 5,4 mois) chez les patients présentant un cancer autre que colorectal avec un phénotype « MSI-high » (9 patients dont 4 ayant un cholangiocarcinome, 2 un cancer de l'endomètre, 2 un cancer de l'intestin grêle et un cancer de l'estomac), au même titre que ceux présentant un cancer colorectal

6
MSI .

Il est actuellement recommandé par les sociétés savantes de documenter une inactivation du système de réparation de l'ADN en biologie moléculaire (recherche d'une instabilité des microsattellites) ou par immuno-histochimie (défaut d'expression nucléaire de la protéine codée par le gène défectueux), en cas de forme métastatique, dans le cancer colorectal et dans le cancer du

pancréas. Il n'existe pas de recommandations formelles concernant les cancers de l'endomètre, les cancers oeso-gastriques ou les cancers des voies biliaires, bien que les études citées précédemment pourrait faire de ces investigations une pratique courante.

À l'ère de l'immunothérapie, la détection du phénotype MSI est un enjeu majeur. Facteur pronostique dans certains cas, le statut MSI est surtout un facteur prédictif de réponse aux inhibiteurs de points de contrôle (« *checkpoints inhibitors* »). Le statut MSI est cependant rare, ce qui rend les études randomisées peu adaptées à l'évaluation de nouveaux médicaments. Le programme ACsé de l'INCa a permis de donner accès au nivolumab à une cohorte de patients ayant une tumeur MSI non colorectal. Il est néanmoins crucial de pouvoir progresser en donnant accès rapidement à l'innovation thérapeutique pour les tous les patients porteurs d'une tumeur « MSI ».

La déclaration d'intérêts :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Popat S, Hubner R, Houlston RS.. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):609-18.
2. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ et al. Tumor Microsatellite-Instability Status as a Predictor of Benefit from Fluorouracil-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):247-57.
3. Linnemann C, van Buuren MM, Bies L, Verdegaal EM, Schotte R et al. High-Throughput Epitope Discovery Reveals Frequent Recognition of Neo-Antigens by CD4+ T Cells in Human Melanoma', *Nat Med*. 2016 Oct 6;22(10):1192.
4. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2189-2199.
5. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017
6. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
7. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20

8. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73.
9. Black D, Soslow RA, Levine DA, Tornos C, Chen SC, *et al.* Clinicopathologic Significance of Defective DNA Mismatch Repair in Endometrial Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 10;24(11):1745-53.
10. Bilbao C, Lara PC, Ramírez R, Henríquez-Hernández LA, Rodríguez G *et al.* Microsatellite Instability Predicts Clinical Outcome in Radiation-Treated Endometrioid Endometrial Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan 1;76(1):9-13.
11. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
12. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC. *et al.* Association of Polymerase e-Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol*. 2015 Dec;1(9):1319-23.
13. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T *et al.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018 May 10;4(5):e180013.
14. Moreno V, Barretina-Ginesta MP, Guo W, Lu S, Jenkins D *et al.* Preliminary Safety, Efficacy, and PK/PD Characterization from GARNET, a Phase 1 Clinical Trial of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, TSR-042, in Patients with Recurrent or Advanced MSI-H Endometrial Cancer. *Cancer Res* July 1 2018 (78) (13 Supplement) CT053; DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT053
15. Lee HS, Choi SI, Lee HK, Kim HS, Yang HK *et al.* Distinct Clinical Features and Outcomes of Gastric Cancers with Microsatellite Instability. *Mod Pathol*. 2002 Jun;15(6):632-40.
16. Zhu L, Li Z, Wang Y, Zhang C, Liu Y, Qu X. Microsatellite instability and survival in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015 May;3(3):699-705.
17. Kim SY, Choi YY, An JY, Shin HB, Jo A, *et al.* The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: Results from a large cohort with subgroup analyses: Prognosis of MSI-H gastric cancer. *Int J Cancer*. 2015 Aug 15;137(4):819-25.
18. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S *et al.* Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1;3(9):1197-1203.
19. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M *et al.* Pembrolizumab versus Paclitaxel for Previously Treated, Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (KEYNOTE-061): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):123-133.
20. Murphy MA, Wentzensen N. Frequency of mismatch repair deficiency in ovarian cancer: a systematic review This article is a US Government work and, as such, is in the public domain of the United States of America. *Int J Cancer*. 2011 Oct 15;129(8):1914-22

21. Segev Y, Pal T, Rosen B, McLaughlin JR, Sellers TA et al. Risk Factors for Ovarian Cancers With and Without Microsatellite Instability. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 May;24(4):664-9.
22. Segev Y, Zhang S, Akbari MR, Sun P, Sellers TA et al. Survival in women with ovarian cancer with and without microsatellite instability. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(6):681-4.
23. Luvero D, Milani A, Ledermann JA. Treatment Options in Recurrent Ovarian Cancer: Latest Evidence and Clinical Potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Sep;6(5):229-39.
24. Xiao X, Dong D, He W, Song L, Wang Q et al. Mismatch Repair Deficiency Is Associated with MSI Phenotype, Increased Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 Expression in Immune Cells in Ovarian Cancer', *Gynecol Oncol*. 2018 Apr;149(1):146-154.
25. Moy, AP, Shahid M, Ferrone CR, Borger DR, Zhu AX et al. Microsatellite instability in gallbladder carcinoma. *Virchows Arch*. 2015 Apr;466(4):393-402.
26. Roa, JC, Roa I, Correa P, Vo Q, Araya JC et al . Microsatellite instability in preneoplastic and neoplastic lesions of the gallbladder. *J Gastroenterol*. 2005 Jan;40(1):79-86.
27. Silva VW, Askan G, Daniel TD, Lowery M, Klimstra DS et al. Biliary carcinomas: pathology and the role of DNA mismatch repair deficiency, *Chin Clin Oncol*. 2016 Oct;5(5):62.
28. Agaram, NP, Shia J, Tang LH, Klimstra DS. DNA Mismatch Repair Deficiency in Ampullary Carcinoma: A Morphologic and Immunohistochemical Study of 54 Cases. *Am J Clin Pathol*. 2010 May;133(5):772-80.
29. Ruemmele, P, Dietmaier W, Terracciano L, Tornillo L, Bataille F, et al. Histopathologic Features and Microsatellite Instability of Cancers of the Papilla of Vater and Their Precursor Lesions. *Am J Surg Pathol*. 2009 May;33(5):691-704..
30. Czink, E, Kloor M, Goepfert B, Fröhling S, Uhrig S et al. Successful immune checkpoint blockade in a patient with advanced stage microsatellite-unstable biliary tract cancer. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017 Sep 1;3(5)
31. Hartmann, A, Zanardo L, Bocker-Edmonston T, Blaszyk H, Dietmaier W et al. Frequent Microsatellite Instability in Sporadic Tumors of the Upper Urinary Tract. *Cancer Res*. 2002 Dec 1;62(23):6796-802.
32. Castro MP, .Goldstein N. Mismatch repair deficiency associated with complete remission to combination programmed cell death ligand immune therapy in a patient with sporadic urothelial carcinoma: immunotheranostic considerations. *J Immunother Cancer*. 2015 Dec 15;3:58.
33. Chang AMV, Chiosea SI, Altman A, Pagdanganan HA, Ma C. Programmed Death-Ligand 1 Expression, Microsatellite Instability, Epstein–Barr Virus, and Human Papillomavirus in Nasopharyngeal Carcinomas of Patients from the Philippines. *Head Neck Pathol*. 2017 Jun;11(2):203-211.
34. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, Holter S, Gallinger S et al. Patients with Lynch Syndrome Mismatch Repair Gene Mutations Are at Higher Risk for Not Only Upper Tract Urothelial Cancer but Also Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):379-85.
35. Warth A, Körner S, Penzel R, Muley T, Dienemann H et al. Microsatellite Instability in Pulmonary

Adenocarcinomas: A Comprehensive Study of 480 Cases. *Virchows Arch.* 2016 Mar;468(3):313-9

36. Liu JY1, Qian CY, Gao YF, Chen J, Zhou HH, Yin JY. Association between DNA Mismatch Repair Gene Polymorphisms and Platinum-Based Chemotherapy Toxicity in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Chin J Cancer.* 2017 Jan 16;36(1):12
37. Laghi L, Beghelli S, Spinelli A, Bianchi P, Basso G et al. Irrelevance of Microsatellite Instability in the Epidemiology of Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *PLoS One.* 2012;7(9):e46002
38. Martinez R, Schackert HK, Appelt H, Plaschke J, Baretton G, Schackert G. Low-Level Microsatellite Instability Phenotype in Sporadic Glioblastoma Multiforme. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005 Feb;131(2):87-93
39. Stark AM, Doukas A, Hugo HH, Mehdorn HM. The expression of Mismatch Repair Proteins MLH1, MSH2 and MSH6 Correlates with the Ki67 Proliferation Index and Survival in Patients with Recurrent Glioblastoma. *Neurol Res.* 2010 Oct;32(8):816-20
40. Yip S, Miao J, Cahill DP, Iafrate AJ, Aldape K et al. MSH6 Mutations Arise in Glioblastomas during Temozolomide Therapy and Mediate Temozolomide Resistance. *Clin Cancer Res.* 2009 Jul 15;15(14):4622-9
41. Cahill DP, Levine KK, Betensky RA, Codd PJ, Romany CA et al. Loss of the Mismatch Repair Protein MSH6 in Human Glioblastomas Is Associated with Tumor Progression during Temozolomide Treatment. *Clin Cancer Res.* 2007 Apr 1;13(7):2038-45.
42. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, de Borja R et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 1;34(19):2206-11.

Table 1. Etudes cliniques d'immunothérapie chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre MSI, en fonction du stade tumoral

Numéro d'essai Type d'étude	Population	Molécule testée	Critère de jugement principal	Date d'obtention des résultats
NCT02912572 Phase II	Adénocarcinome de l'endomètre MSI-H, MSS, POLE-E Stade III/IV ou récidivant après chirurgie	Avelumab (anti-PD-1)	Taux de réponse Survie sans progression à 6 mois	Fin avril 2024
NCT03015129 Phase II	Adénocarcinome de l'endomètre Stade III/IV ou récidivant après chirurgie Carcinosarcome de l'endomètre	Durvalumab (anti-PD-L1) +/- Tremelimumab (anti-CTLA-4)	Taux de réponse	Fin janvier 2019
NCT02982486 Phase II	Adénocarcinome et sarcome de l'endomètre métastatiques non résécables	Nivolumab (anti PD-1) + Ipilimumab (anti-CTLA-4)	Taux de réponse	Décembre 2020
NCT02715284 Phase I	Adénocarcinome de l'endomètre avancé, pré-traité par	TSR-042 (anti PD-L1 et anti-PD-L2)	Sécurité et tolérance Taux de réponse	Décembre 2020

Table 2. Etudes cliniques d'immunothérapie chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire avancé MSI

Numéro d'essai Type d'étude	Population	Molécule testée	Critère de jugement principal	Date d'obtention des résultats
NCT02734004 Phase I	Tumeurs solides avancées (dont cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine avec mutation BRCA)	Durvalumab (anti-PD-L1) + Olaparib (inhibiteur de PARP)	Sécurité Tolérance Caractéristiques pharmacodynamiques	Octobre 2021
NCT02484404 Phase I	Tumeurs solides avancées (dont cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine avec mutation BRCA)	Durvalumab (anti-PD-L1) + Olaparib +/- Cediranib (inhibiteur du facteur de croissance endothéliale)	Sécurité Activité	Septembre 2018