



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

IF 74

ORIGINAL ARTICLE

## PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer

Andrea Cercek, M.D., Melissa Lumish, M.D., Jenna Sinopoli, N.P., Jill Weiss, B.A., Jinru Shia, M.D., Michelle Lamendola-Essel, D.H.Sc., Imane H. El Dika, M.D., Neil Segal, M.D., Marina Shcherba, M.D., Ryan Sugarman, M.D., Ph.D., Zsofia Stadler, M.D., Rona Yaeger, M.D., *et al.*



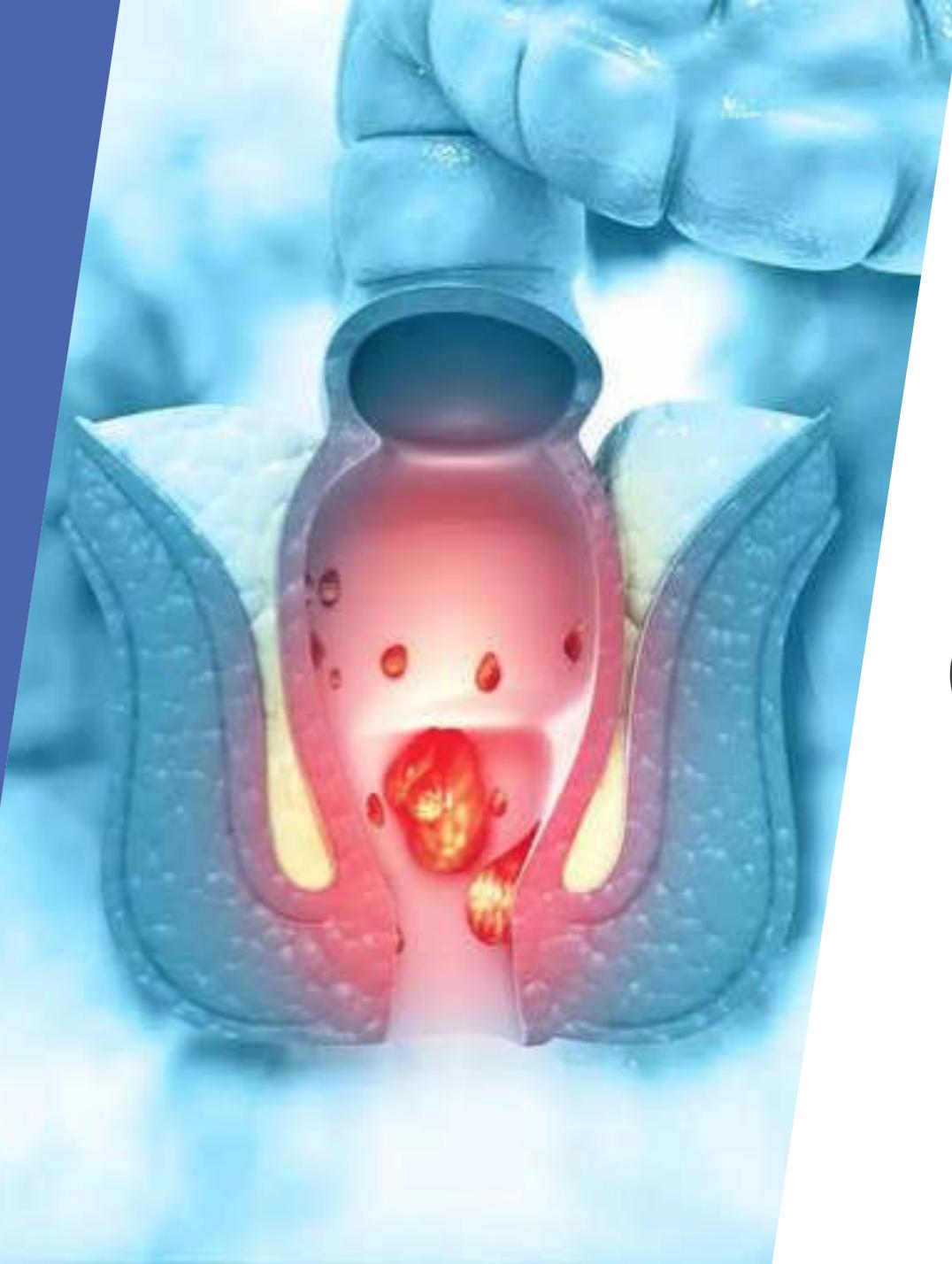
Charles BUIRON

Interne de chirurgie viscérale, 9<sup>ème</sup> semestre  
Centre Léon Bérard, semestre hiver 2022



# Plan

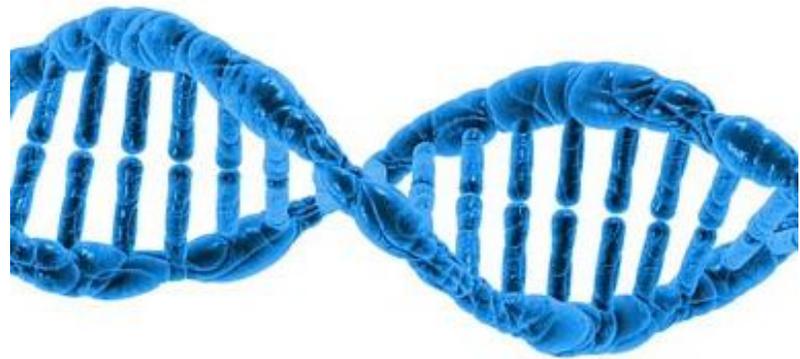
- ▶ Rappel
  - ▶ Cancer du rectum
  - ▶ MSI
  - ▶ Immunothérapie
- ▶ Article
  - ▶ Design
  - ▶ Résultats
  - ▶ Discussion
- ▶ Littérature à propos du même sujet
- ▶ Conclusion / Critique



# Rappel : Cancer du rectum

# TNCD - Cancer du rectum

- ▶ 15000 nvx cas / an en France
- ▶ Survie 55% à 5 ans tous stade
- ▶ TME (Heald 1986) + RCT : 5% de récidence locale
- ▶ Morbidité opératoire élevée : 20-30%
- ▶ Séquelles fonctionnelles génito urinaires et digestives
- ▶ Néo adjuvant : T3T4 N+ = Prodiges 23 :
  - ▶ chimiothérapie d'induction (FOLFIRINOX 6cures) + CAP50 puis chirurgie à 6S
  - ▶ 27% de réponse complète
  - ▶ Essors du watch and wait
- ▶ 0 mention : immunothérapie, PD1, etc... dans tous le document !!



# Rappel : Micro satellites

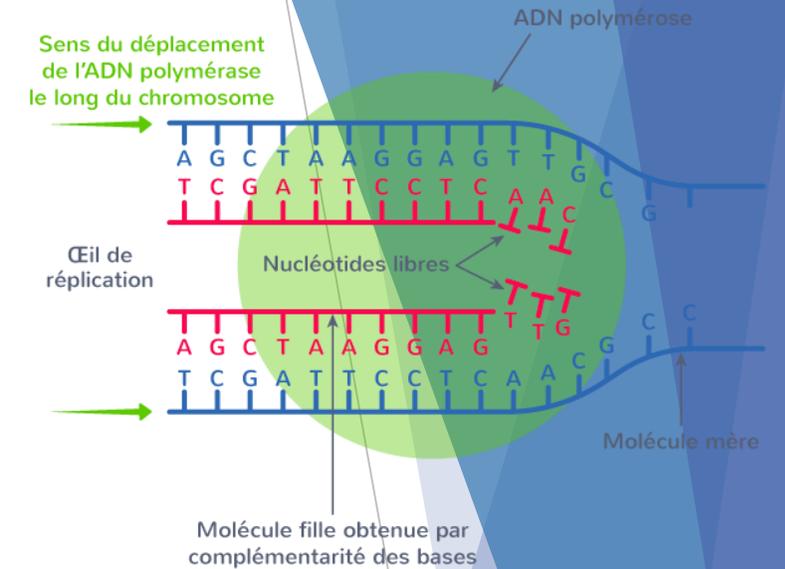
# Que sont les micro satellites ?



- ▶ Petites séquences d'ADN non codant
- ▶ Réparti aléatoirement dans le génome
- ▶ Répétition de bi nucléotides identiques : ACACACACA... d'une longueur variable

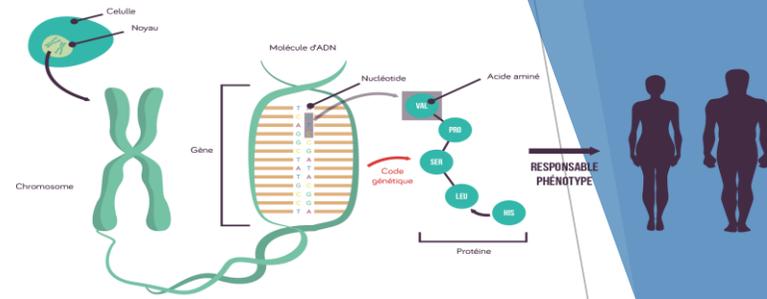
# Intérêt

- ▶ Erreur de d'appariement des bases → erreurs de séquences ADN répliqué
  - ▶ Normal : correction des erreurs (système de réparation de l'ADN)
  - ▶ Anormal : pas de correction
    - micro satellite : séquence plus ou moins longue selon la séquence considérée : **délectable par PCR**
    - reste du génome : mutation sur d'autre séquence : création de **néo antigène**



→ **Témoins dysfonction cellulaire au moment de la réplication**

# Génotype → Phénotype



## ▶ Gène de réparateur/suppresseur de tumeurs : MMR (mismatch repair)

- ▶ Mutation germinale (Lynch) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- ▶ Sporadique (non héréditaire) : hyperméthylation promoteur MLH1 (inactivation) +/- mutation BRAF V600E
- ▶ Autosomique dominant (1 mutation d'un allèle = perte d'expression)

## ▶ Phénotype : instabilité micro-satellitaire

- ▶ Séquences répétées (PCR)
- ▶ Instables = dMMR (déficient) → MSI(-H)
- ▶ Stables = pMMR (pro efficient) → MSS
- ▶ MSI = 100% des Lynch, 15 % des CCR, 5% de CCRm, 5% des cancers digestifs

MMR = hétérodimères fonctionnels  
(= *perte expression de l'un entraîne perte de l'autre*)

MLH1 <-> PMS2  
MSH2 <-> MSH6

# MSI et latéralisation (CCR)

► MSI = droit +++, et le rectum : 5-10%

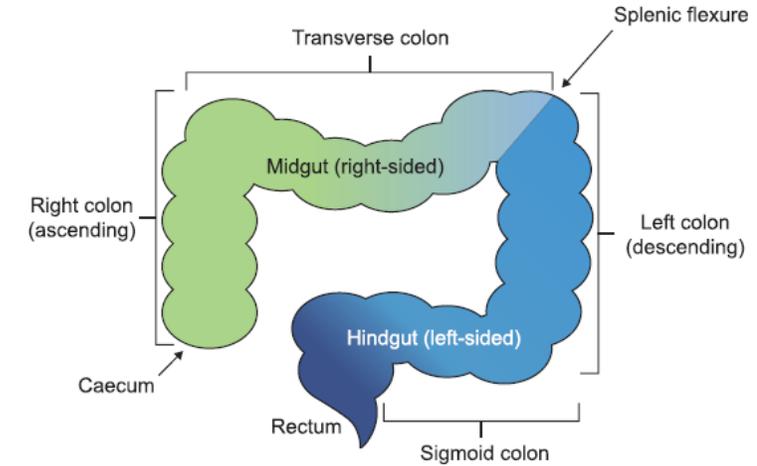
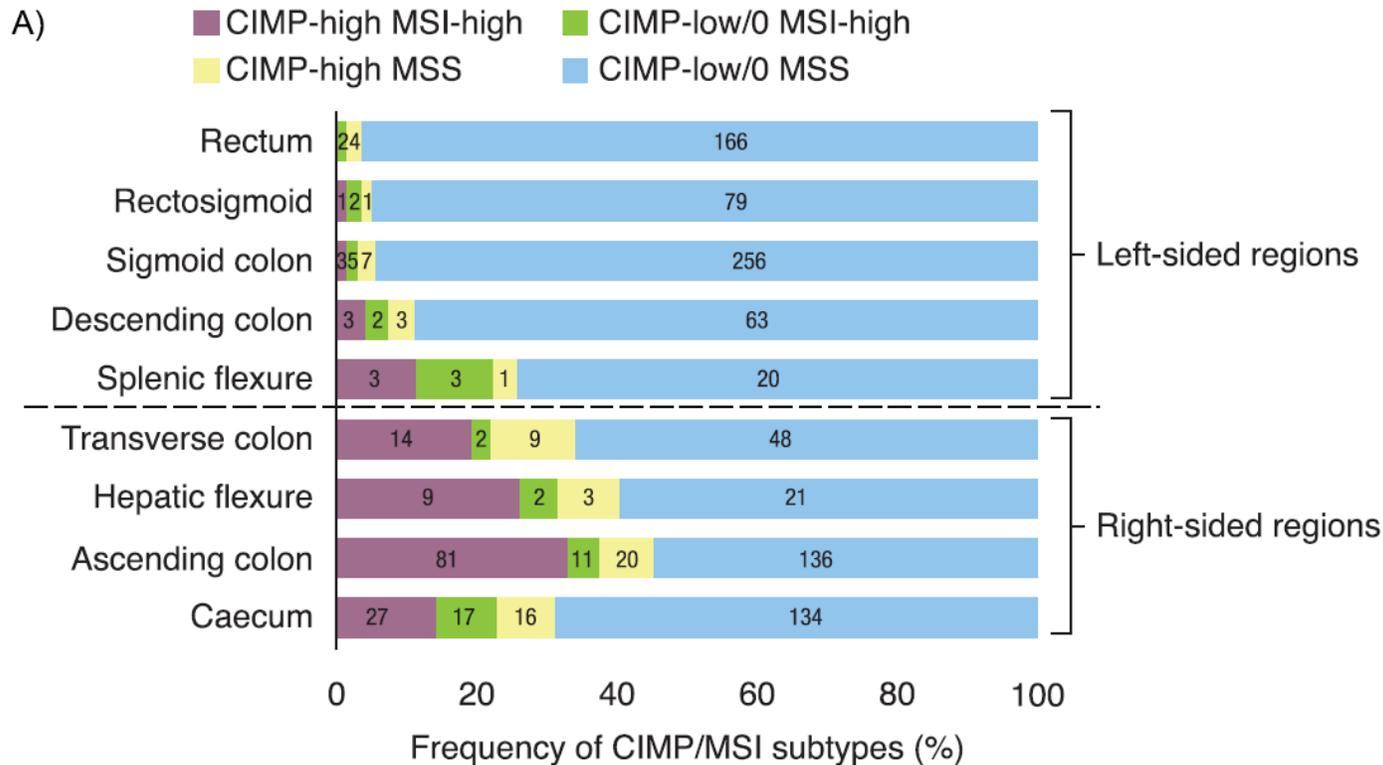


Fig. 1. Schematic diagram of the most commonly used definition of left- and right-sided regions of the colon and rectum.



# Implication biologique

- ▶ Implication moléculaire :

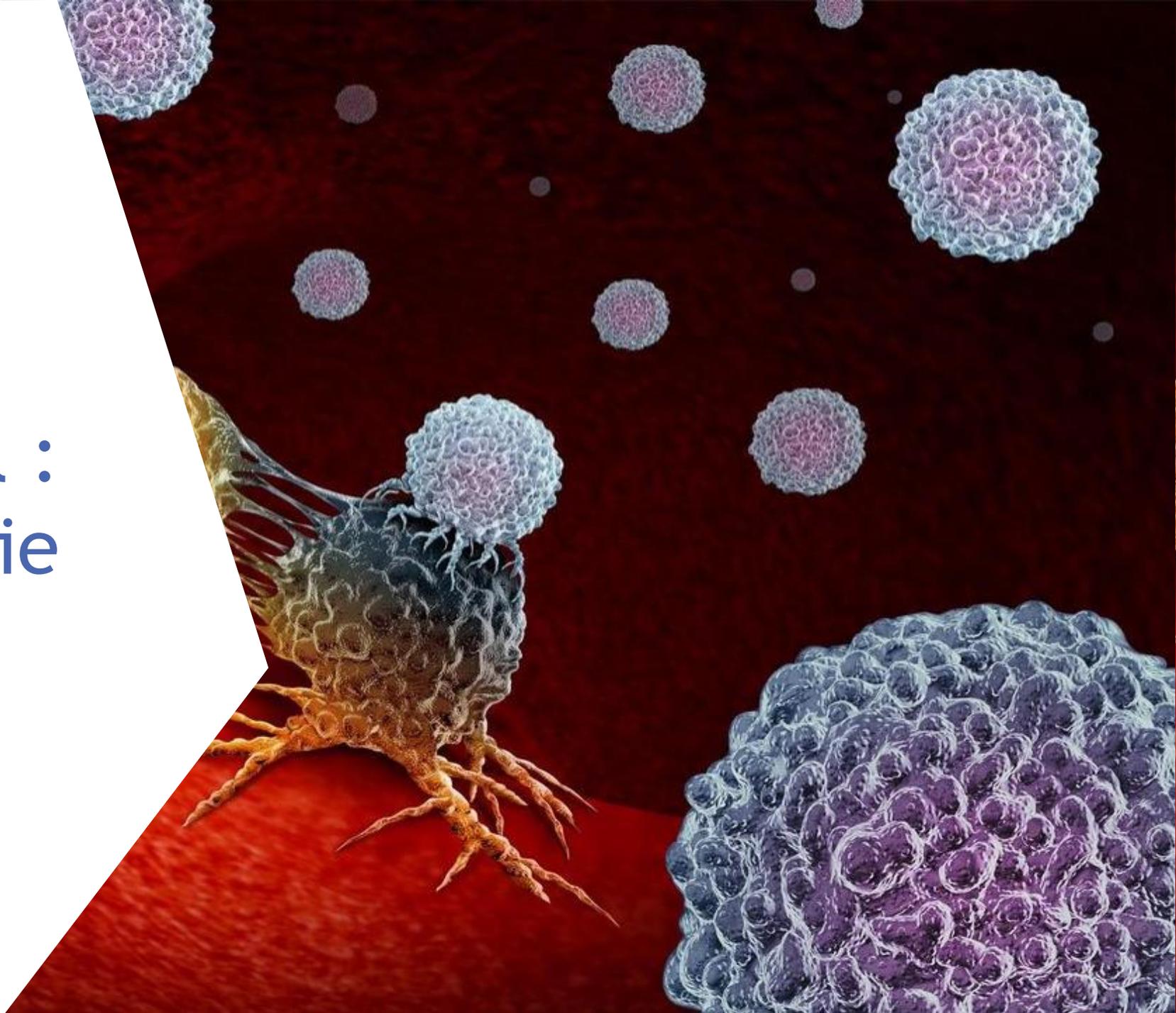
- ▶ **MSI** = Tumeurs hyper mutées

- ▶ → **néo antigènes** (immunogénicité++)

- ▶ → **forte infiltration immunitaire** (lymphocytaire+) =  
micro environnement

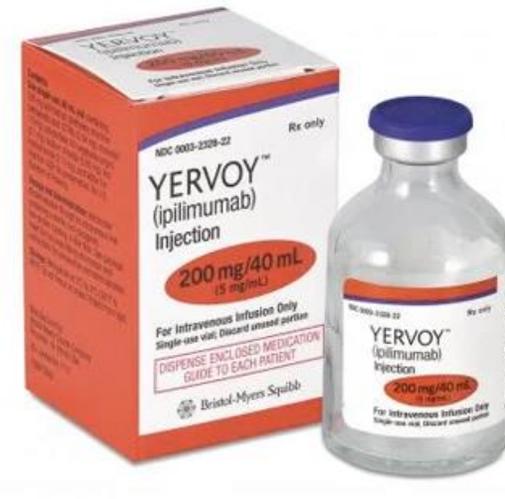
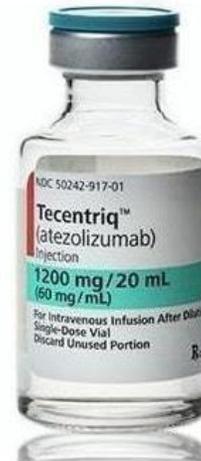
- ▶ → **activation de la réponse anti tumorale**

# Rappel : Immunothérapie





Anti PD1	Anti PDL-1	Anti CTLA4
Nivolumab	Atezolizumab	Ipilimumab
Pembrolizumab		



PDL : Programmed death Ligand

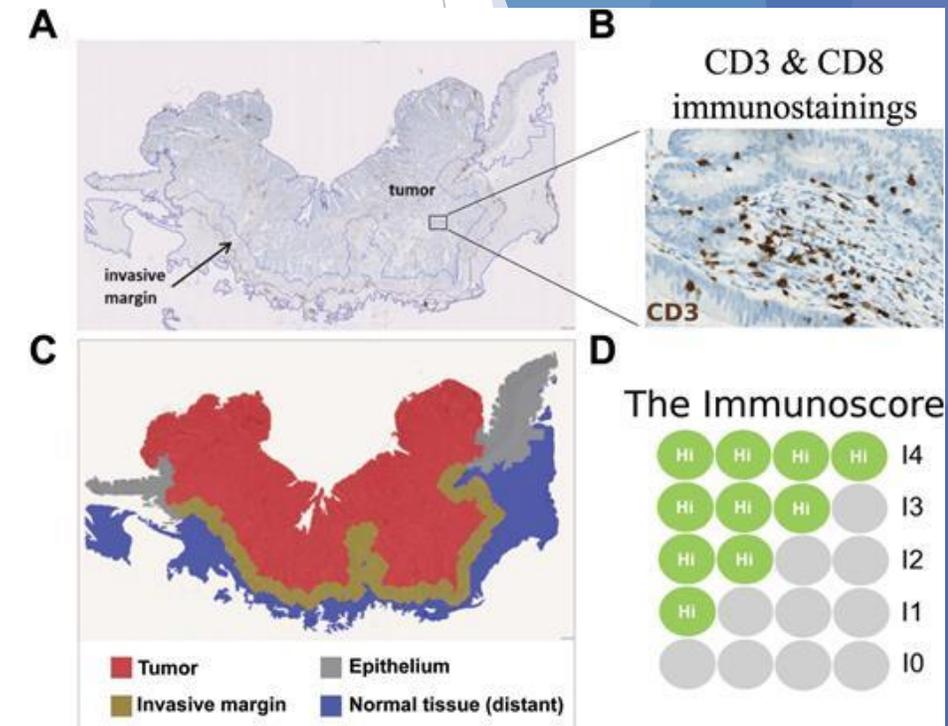
CTLA : Cytotoxic T-lymphocyte associated protein

# Qu'est-ce que l'immunothérapie ?

- ▶ Traitement ciblant les **check points** immunitaire
- ▶ 1<sup>ère</sup> fois décrit dans le **mélanome**
- ▶ Objectif : activation des LT via immune check point, sans affecter directement les cellules tumorales (ex : chimiothérapie, radiothérapie)
- ▶ Efficacité +++ si dMMR+MSI-H, mais **PAS LE SEUL FACTEUR** prédictif d'efficacité !
  - ▶ MSS hyper muté : mutation POLE, POLD1 (réparation ADN, <4% des CCR)
  - ▶ Autres gènes : ARID1A, RNF43, BRAF, KM2B
  - ▶ Expression de PDL1, ... et pleins d'autre ?

# Immunoscore®

- ▶ Densité LT totaux (CD3+) et LT cytotoxique (CD8+) au niveau de la tumeur et de la marge d'invasion  
→ **reflet de l'infiltration LT micro environnement**
- ▶ Prédicatif à tout stade du pronostic :  
classification immunitaire > classification du cancer (TNM)



Galon et al., Nature, 2019

INSERM : Mlecnick et coll. Immunoscoring. Colon Cancer. *J Clin Oncol*, 2020

Franck Pagès Thierry André. Validation of the IS® Prognostic Value in Stage III Colon Cancer the IDEA France cohort study (PRODIGE-GERCOR)

# Immunoscore®

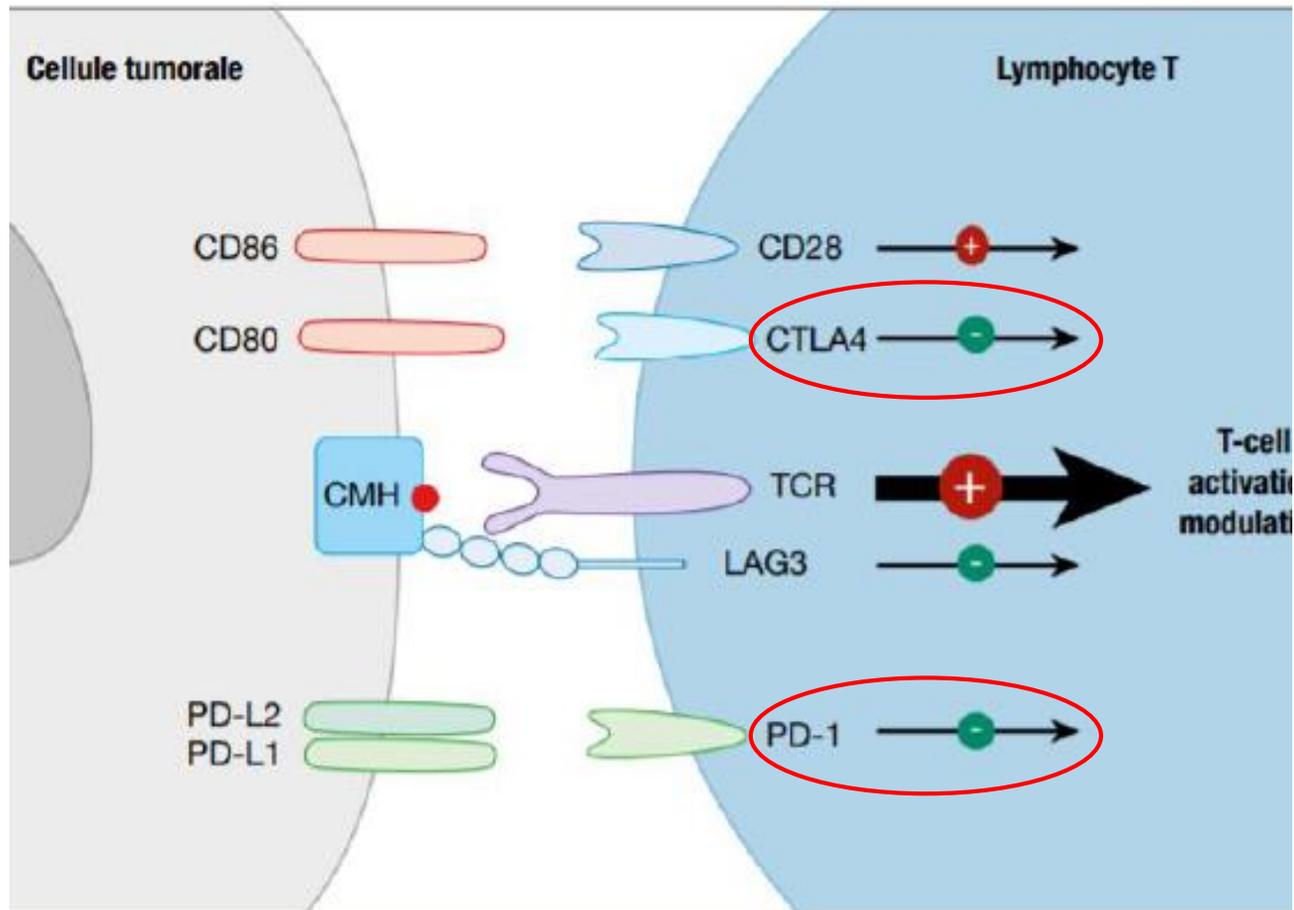
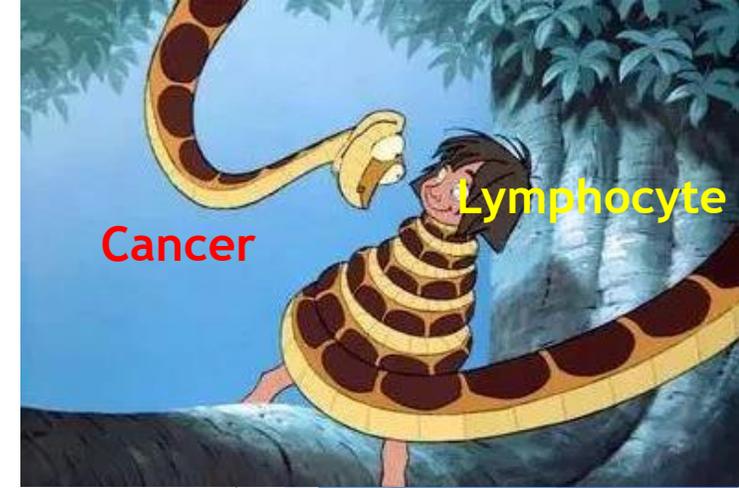
- ▶ Immunoscore **faible** :
  - ▶ Pronostic péjoratif indépendant
  - ▶ Pas d'influence de l'âge
  - ▶ Moins de réponse à la chimiothérapie/immunothérapie (pas d'activation anti tumorale)  
(chimio → destruction cellulaire → néo Ag → visible par le système immunitaire)  
≈abscopal effect
  
- ▶ Immunoscore **élevé** :
  - ▶ Pronostic meilleur
  - ▶ Associé à haut niveau mutationnel
  - ▶ Réponse à la chimiothérapie + **immunothérapie**

Galon et al., Nature, 2019

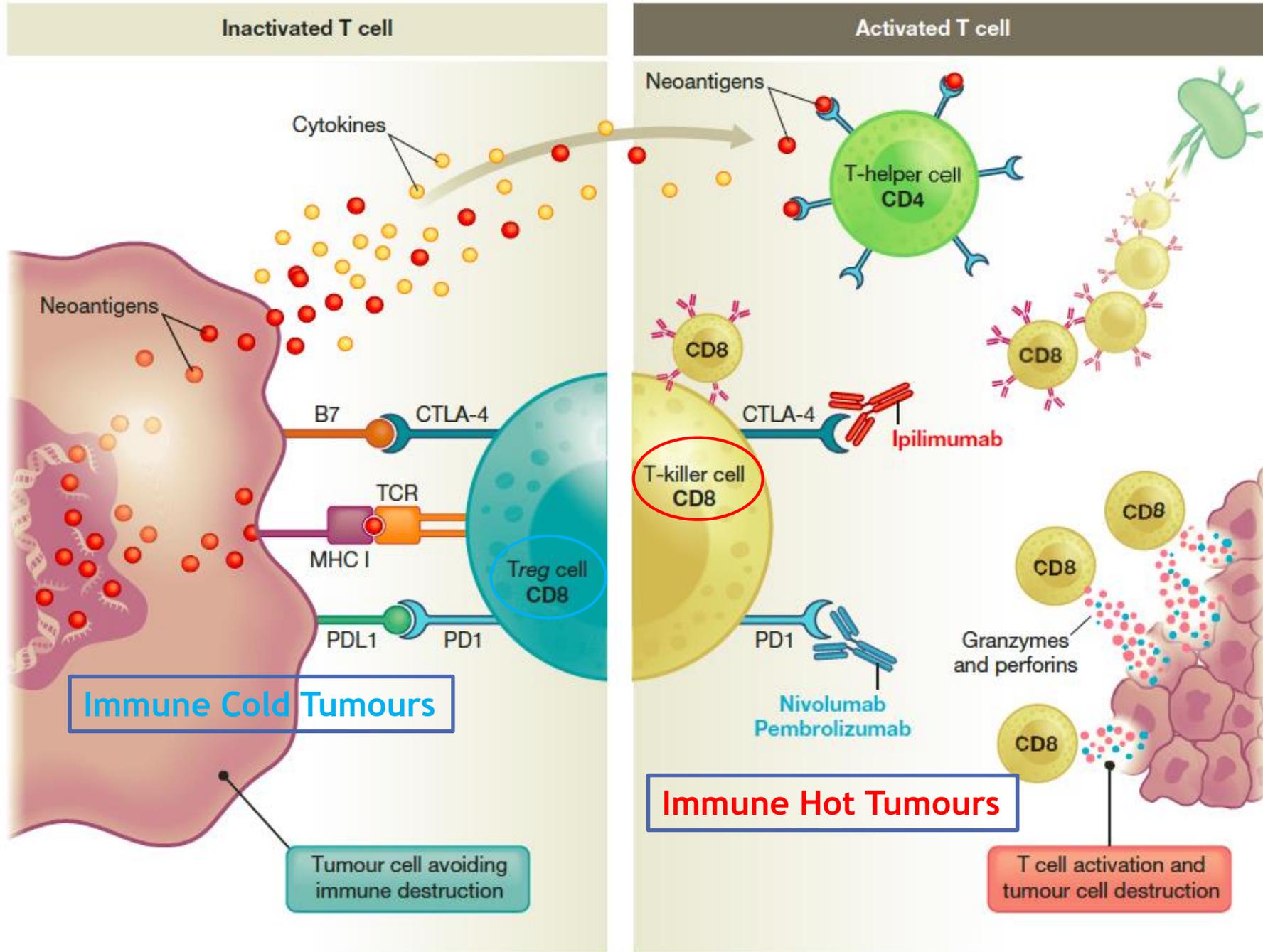
INSERM : Mlecnick et coll. Immunoscore. Colon Cancer. *J Clin Oncol*, 2020

Franck Pagès Thierry André. Validation of the IS® Prognostic Value in Stage III Colon Cancer in the IDEA France cohort study (PRODIGE-GERCOR)

# Comment ça marche ?



- ▶ Détournement du système immunitaire par la tumeur :
  - ▶ CTLA4 -B7 = inhibition activation et différenciation antitumorale LT
  - ▶ PD-L1-PD1 = inhibition apoptose tumorale



Cellules dendritiques/CPA :  
 intermédiaire immunitaire,  
 augmentation réponse  
 immunitaire par relargage  
 de cytokines

Fig. 1 Immunotherapy by immune checkpoint blockage in colorectal cancer



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer

Andrea Cercek, M.D., Melissa Lumish, M.D., Jenna Sinopoli, N.P., Jill Weiss, B.A., Jinru Shia, M.D., Michelle Lamendola-Essel, D.H.Sc., Imane H. El Dika, M.D., Neil Segal, M.D., Marina Shcherba, M.D., Ryan Sugarman, M.D., Ph.D., Zsofia Stadler, M.D., Rona Yaeger, M.D., et al.

- ▶ Phase 2
- ▶ Prospective
- ▶ 2022



# Method - Inclusion

## ▶ Inclusion :

- ▶ >18 ans
- ▶ PS 0 ou 1
- ▶ dMMR (IHC)
- ▶ Stade II ou III (IRM, TDM, colo, PET)

## ▶ Exclusion :

- ▶ Antécédent de traitement par immunothérapie, chimiothérapie, radiothérapie
- ▶ Maladie auto immune
- ▶ Infection active
- ▶ Immunosuppresseurs

# Method - Intervention

- ▶ Dostarlimab

- ▶ 500mg IV
- ▶ /3 semaines
- ▶ Pendant 6 mois



Si réponse complète :  
Pas de RCT  
→ Watch and wait

- ▶ +/- CAP50



Si réponse complète :  
Pas de chirurgie  
→ Watch and wait

- ▶ +/- Chirurgie

# Methods - Evaluation / Réponse

## ▶ Evaluation morphologique :

### ▶ Clinique :

- ▶ Comment ? → TR + endoscopie (+ biopsies systématiques)
- ▶ Quand ? → Baseline (pré traitement), S6, M3, M6, puis tous les 4 mois depuis début du traitement

### ▶ Imagerie :

- ▶ Comment ? → IRM, PET, TDM TAP
- ▶ Quand ? → Baseline, M3, M6, puis tous les 4 mois depuis début du traitement

## ▶ Réponse :

- ▶ Comment ? → TR, endoscopie, IRM
- ▶ **Réponse complète** : pas de maladie résiduelle au TR, endoscopique, IRM (0 restriction diffusion)

# Methods - Critères de jugement

## ▶ Primary Endpoints

- ▶ Non opéré =  
réponse clinique soutenue  
12 mois après la fin du  
traitement par dostarlimab
- ▶ Opéré =  
réponse histologique  
complète après dostarlimab  
+/- RCT néo adjuvant

## ▶ Secondary Endpoints

- ▶ Réponse globale  
dostarlimab  
+/- RCT  
(IRM, TR, colo)
  - ▶ Progression / stable / réponse  
partielle / réponse quasi  
complète / complète

Objectif : 30 patients

# Method - Analyse histo-moléculaire

- ▶ Diagnostic par pathologiste entraîné
- ▶ Statu MMR (MSI/MSS) → IHC (perte d'expression MLH1, MSH1, MSH6, PMS2)
- ▶ Recherche mutationnelle : NGS (Next generation sequencing assay)
  - ▶ Germline
  - ▶ Tumoral / somatique
  - ▶ TMB (tumor mutational burden)
- ▶ Coloration :
  - ▶ DAPI : marqueur d'ADN double brin
  - ▶ CD8 : LT
  - ▶ CD 20 : plasmocyte / LB

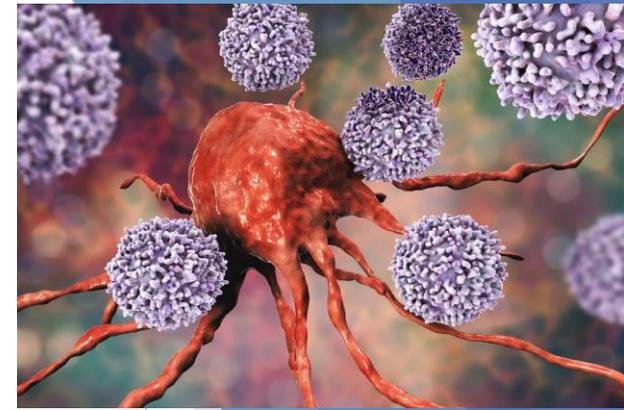
**RESULTS**

# Résultats - Population

- ▶ **16 patients**
  - ▶ 12 patients >6 mois de suivi (immunothérapie complétée)
    - ▶ Suivi médian : 12 mois (6-25)
  - ▶ 4 patients en cours de suivi et immunothérapie
- ▶ 54 ans (26-78)
- ▶ 62% de femme
- ▶ 15 stade III + 1 stade II



# Résultats - Caractéristiques tumorales



- ▶ 14 patients testés par NGS
  - ▶ MSI : 100%
    - ▶ 0% ATCDf de Lynch
    - ▶ 8/14 : mutation germinale (NGS) → 50% MSH2 > MSH6, MLH1, PMS2 (100% Lynch)
    - ▶ 6/14 :
  - ▶ TMB (moyenne) : élevée → 60 mut/megabase (37,9-103)
  - ▶ BRAF V600E : 0%

# Résultats - Efficacité / Sécurité

## Efficacité

- ▶ 100% de réponse clinique complète (12/12) : IRM, TEP-FDG, endoscopique, TR, anatomopathologique (biopsie), à l'issue des 6 mois de traitement
- ▶ 0% de RCT, chirurgie dans les 12 mois de suivi.
- ▶ 0% de progression ou récurrence
- ▶ Réponse :
  - ▶ Clinique : 81% en 9 semaines
  - ▶ Peu de réponse endoscopique ou radiologique à 3 mois

## Sécurité

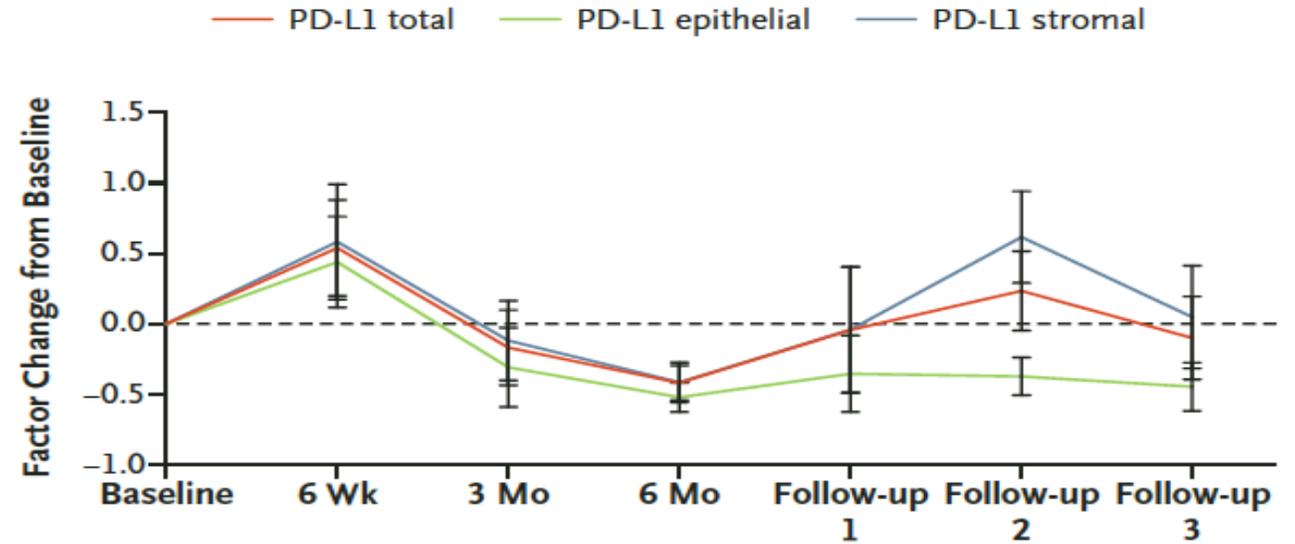
- ▶ 75% d'EI : cutané, prurit, fatigue, nausée, dysthyroïdie
  - ▶ 0 EI grade III



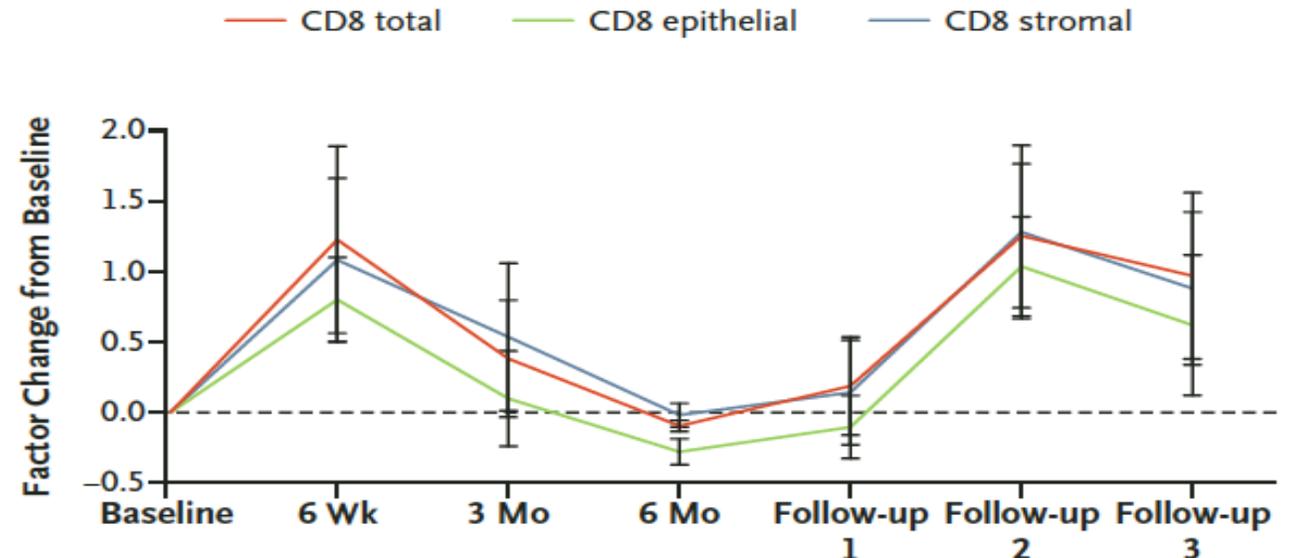
# Résultats - biomarqueurs

- ▶ LT CD8+ et PDL-1 : répartie dans tous les sites
- ▶ Décroissance calquée sur l'apparition d'une réponse complète
- ▶ Ré ascension à la fin du traitement

**B PD-L1 Protein Levels and QIF Scores**



**C CD8 Levels and QIF Scores**

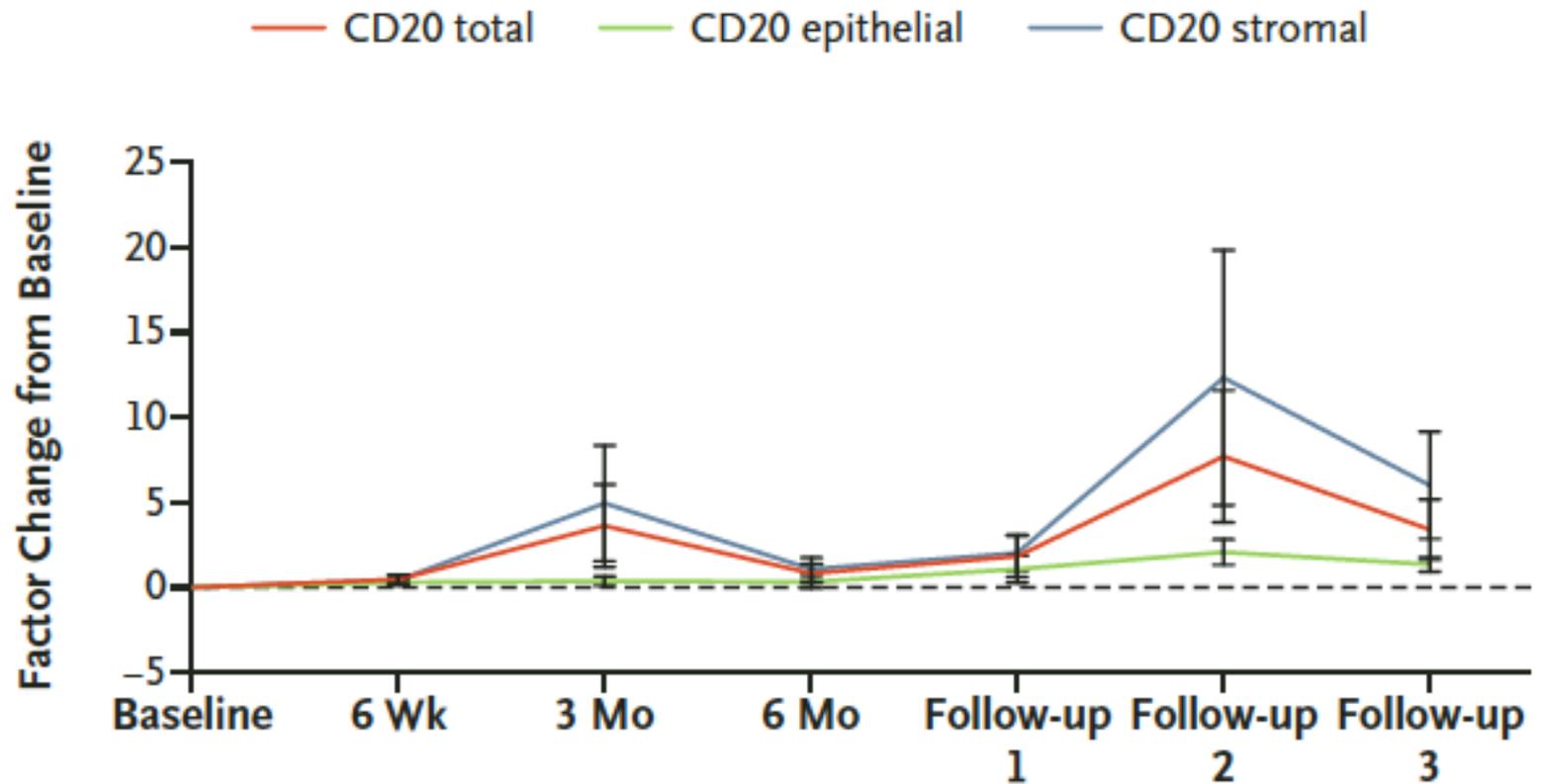


# Résultats - biomarqueurs

## ▶ LT CD20+

- ▶ Structure lymphoïde tertiaire = amas de cellules B à proximité des structures inflammatoires, cancéreuses
- ▶ X6-10 à 6 mois VS baseline
- ▶ ++ niveau site tumoral

## D CD20 Levels and QIF Scores



# Discussion - Points forts

- ▶ Réponse la plus marquée des cancers MSI (rectum), explication :
  - ▶ Traitement de 6 mois VS moins pour les autres études en néo adjuvant
  - ▶ **Microbiote** : augmentation environnement anti tumoral/potentialise Imthérapie.
  - ▶ TMB
- ▶ Patients non opérés = conservation d'organe / watch and wait
- ▶ Analyse histologique et moléculaire dans le temps : meilleure compréhension

# Discussion - Points faibles

- ▶ End point à 12 mois VS suivi à 6 mois
- ▶ Peu de suivi à long terme ... (seul 4 patients suivi 12 mois)
- ▶ Financé par fondation Simon Eve and Colin Foundation : association à but non lucratif
- ▶ Petit effectif, monocentrique → phase III
- ▶ Effet abscopal : faire chimio induction puis immunothérapie ?

# Littérature à propos du même sujet



# Review

Review Article

## Neoadjuvant immunotherapy for dMMR/MSI-H locally advanced rectal cancer: The future new standard approach?

Luis Cabezón-Gutiérrez <sup>a, b, \*</sup>, Sara Custodio-Cabello <sup>a</sup>, Magda Palka-Kotlowska <sup>a</sup>, David Díaz-Pérez <sup>c</sup>, Maria Mateos-Dominguez <sup>d</sup>, Pablo Galindo-Jara <sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Medical Oncology, Hospital Universitario de Torrejon, Spain*

<sup>b</sup> *Faculty of Medicine, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain*

<sup>c</sup> *General Surgery, Hospital Universitario de Torrejón, Spain*

<sup>d</sup> *Radiation Oncology, Hospital Universitario de Torrejón, Spain*



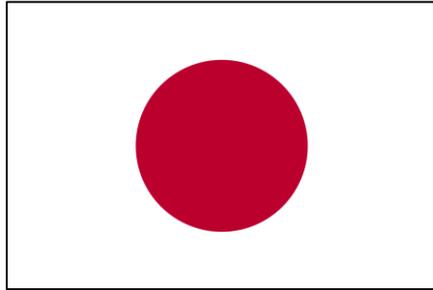
Octobre 2022

Immunothérapie néo adjuvante : cancer rectum localement avancé MSI,  
9 études : 1 prospective, 8 rétrospectives

Résultats :

- Taux de réponse 100%
- Réponse complète : 40-100%

# Et chez les MSS ?



## Preoperative Chemoradiotherapy plus Nivolumab before Surgery in Patients with Microsatellite Stable and Microsatellite Instability–High Locally Advanced Rectal Cancer

Hideaki Bando<sup>1</sup>, Yuichiro Tsukada<sup>2</sup>, Koji Inamori<sup>2,3</sup>, Yosuke Togashi<sup>3</sup>, Shohei Koyama<sup>3</sup>, Daisuke Kotani<sup>1</sup>, Shota Fukuoka<sup>1,3</sup>, Satoshi Yuki<sup>4</sup>, Yoshito Komatsu<sup>5</sup>, Shigenori Homma<sup>6</sup>, Akinobu Taketomi<sup>6</sup>, Mamoru Uemura<sup>7,8</sup>, Takeshi Kato<sup>7</sup>, Makoto Fukui<sup>9</sup>, Masashi Wakabayashi<sup>9</sup>, Naoki Nakamura<sup>10,11</sup>, Motohiro Kojima<sup>12</sup>, Hiroshi Kawachi<sup>13</sup>, Richard Kirsch<sup>14</sup>, Tsutomu Yoshida<sup>15</sup>, Yutaka Suzuki<sup>16</sup>, Akihiro Sato<sup>9</sup>, Hiroyoshi Nishikawa<sup>3,17</sup>, Masaaki Ito<sup>2</sup>, and Takayuki Yoshino<sup>1</sup>

Phase II

Prospective multicentrique

P : T3 ou N+

I : CAP50 + Nivolumab 5 cures puis TME à 12S fin RT

O : réponse histologique complète

Résultats :

- MSS (n=38) : 30% réponse complète
- MSI (n=5) : 60% réponse complète

Equivalent effet abscopal ?

NB : réponse complète PRODIGE 23 bras CAP50 = 12%

# Etudes en cours



Tislelizumab = anti PD1

Phase II

Prospective multicentrique

P : T3 ou N+,  $\leq 7$ cm MA

I : RCT + Tislelizumab 3 cures puis TME à 6-8S

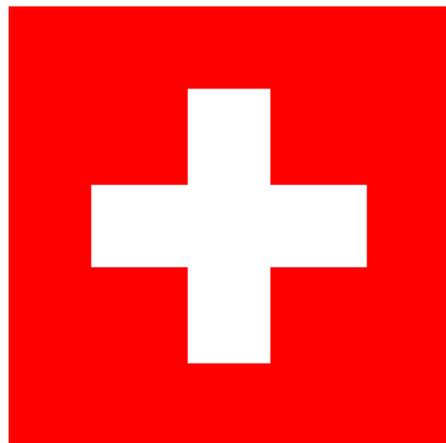
O : réponse histologique complète

Rationale and design of a prospective, multicenter, phase II clinical trial of safety and efficacy evaluation of long course neoadjuvant chemoradiotherapy plus tislelizumab followed by total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer (NCRT-PD1-LARC trial)

Zhengyang Yang<sup>1†</sup>, Xiao Zhang<sup>1†</sup>, Jie Zhang<sup>2†</sup>, Jiale Gao<sup>1</sup>, Zhigang Bai<sup>1</sup>, Wei Deng<sup>1</sup>, Guangyong Chen<sup>3</sup>, Yongbo An<sup>1</sup>, Yishan Liu<sup>1</sup>, Qi Wei<sup>1</sup>, Jiagang Han<sup>4</sup>, Ang Li<sup>5</sup>, Gang Liu<sup>6</sup>, Yi Sun<sup>7</sup>, Dalu Kong<sup>8</sup>, Hongwei Yao<sup>1\*</sup> and Zhongtao Zhang<sup>1\*</sup>



# Etudes en cours



Phase II

Prospective multicentrique

P : T3 ou N+,  $\leq 7$ cm MA

I : RT 5x5 Gy + Pembrolizumab 4 cures (S0, 4, 7, 10) + puis TME à 3S fin pembro/12 fin RT

O : réponse histologique complète

STUDY PROTOCOL

Open Access



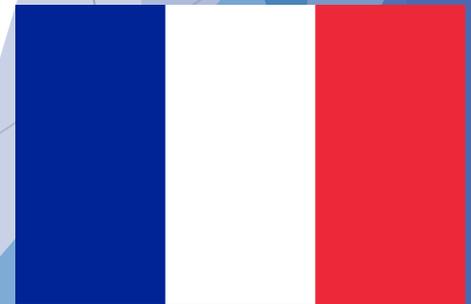
## Study protocol of a phase II study to evaluate safety and efficacy of neo-adjuvant pembrolizumab and radiotherapy in localized rectal cancer

Claudia Corró<sup>1,2,3†</sup>, Nicolas C. Buchs<sup>4†</sup>, Matthieu Tihy<sup>5†</sup>, André Durham-Faivre<sup>6†</sup>, Philippe Bichard<sup>7</sup>, Jean-Louis Frossard<sup>7</sup>, Giacomo Puppa<sup>5</sup>, Thomas McKee<sup>5</sup>, Arnaud Roth<sup>3</sup>, Thomas Zilli<sup>6</sup>, Christelle Trembleau<sup>3</sup>, Mariagrazia Di Marco<sup>3</sup>, Valérie Dutoit<sup>1,2</sup>, Pierre-Yves Dietrich<sup>1,2,3</sup>, Frédéric Ris<sup>4†</sup> and Thibaud Koessler<sup>1,2,3\*†</sup>

Analyse transcriptomic et proteomic ++

## A venir : essai **IMHOTEP**

- ▶ Design : Phase II, prospective, 120 patients, multicentrique
- ▶ Population : Cancer MSI/dMMR digestif et endométrioïde, opérable
- ▶ Intervention : pembrolizumab **néo adjuvant** 1/2 dose puis intervention
  - ▶ Adjuvant : Pembrolizumab /6S pdt 1 an post op
  - ▶ Adjuvant : Ttt standard : chimio et/ou RT
- ▶ Outcome :
  - ▶ 1) taux de réponse complète histologique
  - ▶ 2) RFS, PFS, OS, complication post op



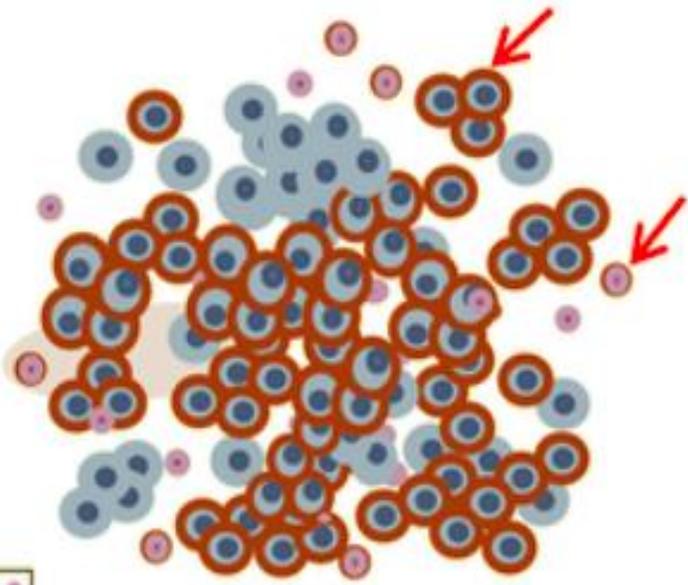
# Conclusion

- ▶ Résultats prometteurs
- ▶ Efficacité indéniable, mais protocole à pauffer : molécule, durée, ...
- ▶ Etude de phase III à prévoir, suivi prolongée → **survie ss récurrence/globale ++**
- ▶ Comparer avec protocole Prodigé 23 pour les MSI ?
  - ▶ Sur : Taux de réponse histologique, survie sans récurrence + globale, EI
- ▶ À associer à RCT ? RT seule ? (effet abscopal)
- ▶ PEC des cancers selon biomoléculaire >> histologique
  - ▶ MSI VS les autres ?

Merci de votre  
attention!

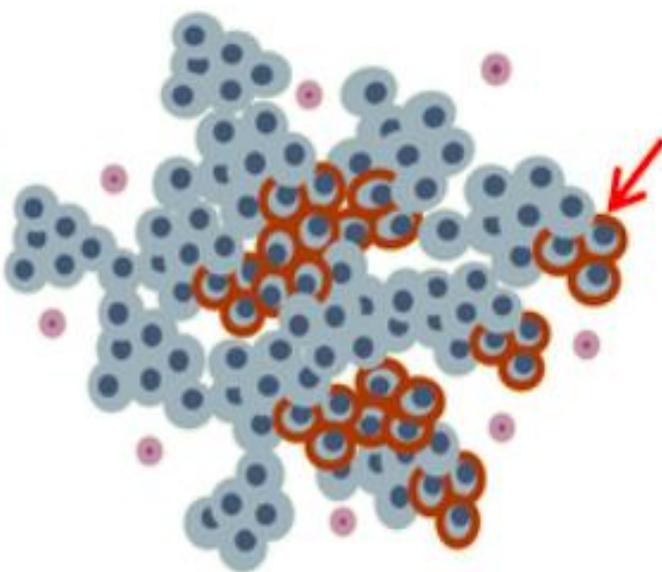
▶ Des questions ??

- Unstained mononuclear cell 
- PD-L1 pos mononuclear cell 
- Unstained tumor cell 
- PD-L1 pos Tumor cell 



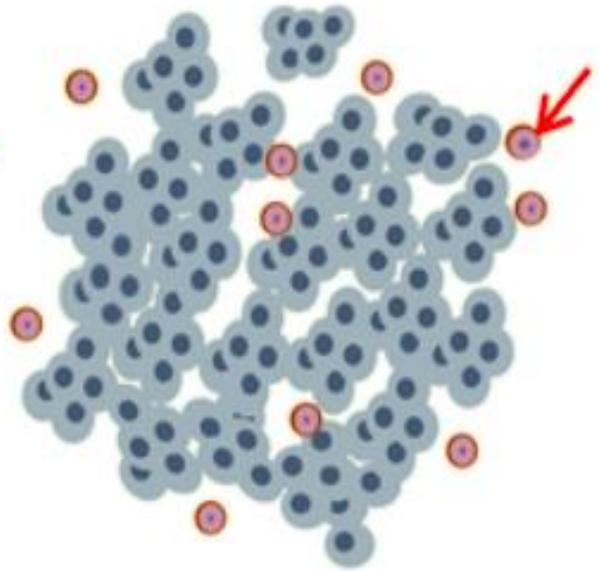
**CPS**

$$\text{CPS} = \frac{\text{PD-L1 staining} \left\{ \begin{array}{l} \text{Tumor cells} \\ \text{Lymphocytes} \\ \text{Macrophages} \end{array} \right.}{\text{viable tumor cells}} \times 100$$



**TPS**

$$\text{TPS} = \frac{\text{PD-L1 staining} \left\{ \begin{array}{l} \text{Tumor cells} \end{array} \right.}{\text{viable tumor cells}} \times 100$$



**IC**

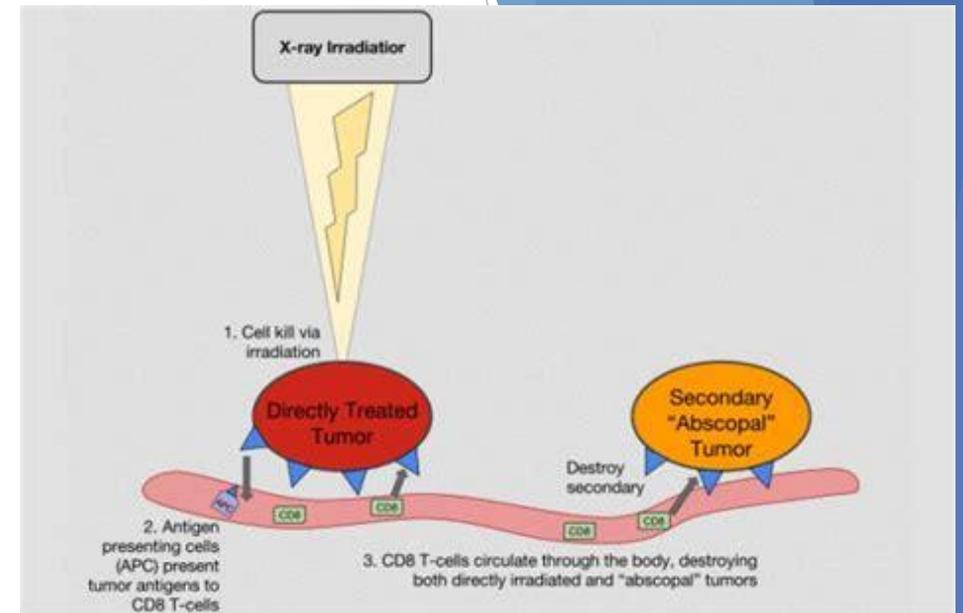
$$\text{IC} = \frac{\text{PD-L1 staining} \left\{ \begin{array}{l} \text{Lymphocytes} \\ \text{Macrophages} \end{array} \right.}{\text{tumor area}} \times 100$$

# Pseudo progression

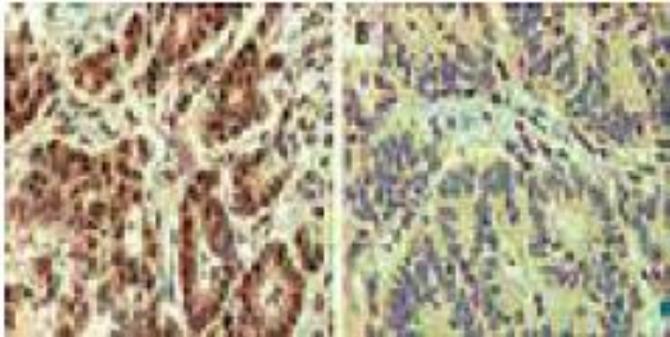
- ▶ Jusqu'à 50% des patients avec une progression RECIST dans les 3 premiers mois (CCRm) !
- ▶ Hypothèse : Recrutement massive de LT au niveau tumoral → augmentation taille
- ▶ Attention diagnostique radiologique ++
- ▶ **iRECIST (immune) : Pseudo Progression**
  - ▶ iuPD : Unconfirmed Progression Disease → confirmation nécessaire
  - ▶ progression radiologique initiale suivie d'une stabilité ou réponse
  - ▶ + amélioration clinique
  - ▶ + diminution marqueur ACE CA 19-9

# Effet abscopal

- ▶ Signifie : « loin de la cible »
- ▶ Effet sur des tissus tumoraux non irradiés, à distance de tissus tumoraux irradiés
- ▶ Augmente l'effet de l'immunothérapie : création de dommage cellulaire
  - ▶ Relargage de néo antigènes tumoraux en masse
  - ▶ Visibilité par le système immunitaire
  - ▶ Potentialisé par l'immunothérapie
  - ▶ Explique association chimio/RT + immunothérapie



# Génotype → Phénotype : au labo



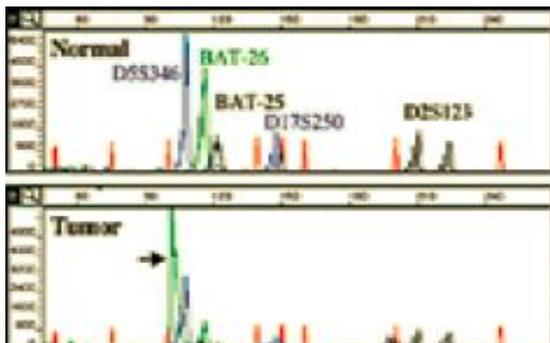
## ▶ MMR → Immuno-histochimie

▶ MMR = hétérodimères fonctionnels (= *perte expression de l'un entraîne perte de l'autre*)

▶ MLH1 <-> PMS2

▶ MSH2 <-> MSH6

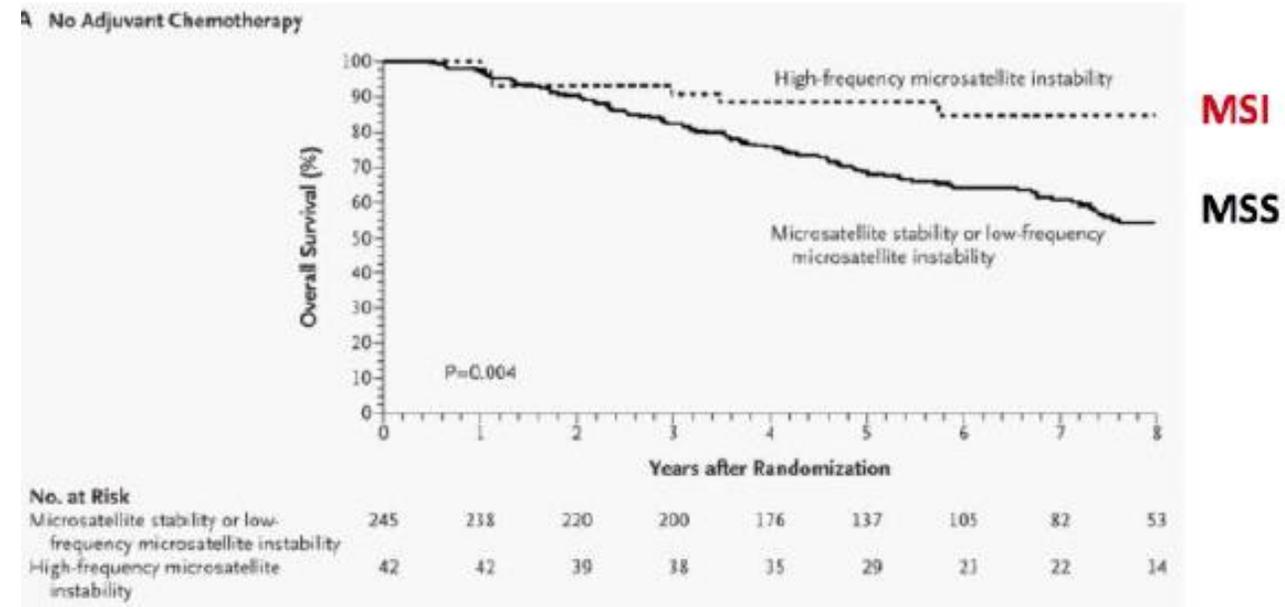
▶ Inconvénient : ne détecte pas déficit fonctionnel



▶ MSI → PCR (comparaison à séquences tissus sain)

# Implication clinique - MSI

- ▶ Stade I, II, III : **bon pronostic** (récidive et métastases rares)
- ▶ Stade IV : **mauvais pronostic** (associé mutation KRAS, BRAF)
- ▶ Inefficacité 5FU en monothérapie
- ▶ Persistance bénéfique FOLFOX



# Methods - Analyse statistique

- ▶ **Test de l'hypothèse nulle  $H_0$  = réponse globale <25%**
- ▶ **Rejet de  $H_0$  si**  
réponse globale >6 patients/15 ou > 11 patients/30
  - ▶ Risque alpha 6%
  - ▶ Puissance 84%