► Le neuroblastome de haut risque reste un défi thérapeutique de l'oncologie pédiatrique puisque qu'il touche de très jeunes patients (90 % ont moins de 5 ans), dont les chances de survie restent inférieures à 50 % malgré des traitements très lourds. Une immunothérapie par l'anticorps monoclonal anti-GD2 dinutuximab bêta (Qarziba®) a cependant été validée par le groupe européen SIOPEN pour le traitement d'entretien des neuroblastomes de haut risque et l'administration de cet anticorps a permis un progrès significatif avec une amélioration d'environ 15 % de la survie des patients. Des voies sont actuellement en cours d'exploration afin d'optimiser le potentiel thérapeutique des anticorps anti-GD2. Notamment, des études visent à évaluer si l'administration de ces anticorps en combinaison avec de la chimiothérapie ou d'autres agents immunomodulateurs améliore leur efficacité, ou si l'utilisation d'anticorps mieux ciblés peut diminuer leur toxicité. ◀

Neuroblastome de haut risque : place actuelle de l'immunothérapie par anticorps monoclonal anti-GD2

Le neuroblastome est une tumeur pédiatrique du système nerveux sympathique dont la localisation initiale est soit les glandes surrénales, soit le tissu sympathique paravertébral ou péri-vasculaire. Il représente 7 à 8 % des cancers pédiatriques, soit environ 120 à 150 nouveaux cas par an en France [1]. C'est une tumeur de l'enfant jeune : la moitié des patients ont moins de 18 mois au diagnostic et 90 % sont âgés de moins de 5 ans.

Les tumeurs de haut risque représentent environ 50 % des cas. Elles sont caractérisées par : les formes métastatiques chez des enfants de plus de 18 mois, quelle que soit la biologie de la tumeur ; la présence d'une amplification de l'expression de l'oncogène NMYC (ou N-myc) dans la tumeur quel que soit le stade de la maladie et

Anticorps nus et monospécifiques en cancérologie : quels autres progrès depuis 2009 ?

Neuroblastome de haut risque

Place actuelle et perspectives de l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-GD2

Dominique Valteau-Couanet,
Véronique Minard-Colin, Claudia Pasqualini

Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France.

dominique.valteau@gustaveroussy.fr

l'âge du patient ; et l'existence d'anomalies chromosomiques segmentaires chez les enfants âgés de 12 et 18 mois.

Le pronostic de ces formes de haut risque reste sombre malgré des stratégies thérapeutiques lourdes avec une survie qui reste inférieure à 50 %. Leur prise en charge repose sur quatre phases de traitement :

1. Un traitement d'induction constitué de cures de chimiothérapie conventionnelle dont l'objectif est de diminuer la masse tumorale, en particulier métastatique,
2. Un traitement local par une chirurgie de la tumeur primitive, réalisée avant la phase de consolidation, et une radiothérapie, qui sera dispensée après la consolidation,
3. Une consolidation par un traitement par chimiothérapie à hautes doses nécessitant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
4. Une phase de traitement d'entretien, qui consistait initialement en l'administration d'un traitement oral par l'acide rétinoïque avec pour objectif d'induire la maturation des neuroblastes.

C'est dans cette dernière phase de traitement qu'une immunothérapie utilisant les anticorps monoclonaux (AcM) ciblant le disialoganglioside 2 (GD2), exprimé à la surface de la majorité des neuroblastes, a été développée et a permis une amélioration du pronostic des patients. La première étude randomisée qui a démontré l'intérêt de cette immunothérapie est l'étude du COG (*Children Oncology Group*) dans laquelle l'anticorps anti-GD2 (dinutuximab) a été administré en combinaison avec, en alternance, du GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) (3 cures) et de l'interleukine 2 (IL-2) (2 cures),

Figure 1. Mécanismes d'action de l'anticorps CH14.18/CHO.

pour un total de 5 cures. Ce traitement, combiné à des cures d'acide rétinoïque, a montré une amélioration de 20 % de la survie sans événement à 2 ans par rapport à un traitement ne comportant que de l'acide rétinoïque (66±5 % de survie versus 46±5 %, $P = 0,01$) [2].

Le groupe européen SIOPEN (*Société internationale d'oncologie pédiatrique – Europe – neuroblastome*, ou *international Society of paediatric oncology european neuroblastoma*), a développé en Europe un anticorps anti-GD2 de structure très proche de celle de l'anticorps chimérique américain CH14.18/CHO (dinutuximab bêta). Les mécanismes d'action de cet anticorps combinent une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC), une cytotoxicité dépendant du complément (CDC) et une phagocytose accrue par les macrophages (Figure 1). Les lymphocytes NK (*natural killer*) jouent un rôle majeur dans l'action de cet anticorps. Une première étude randomisée du dinutuximab bêta en perfusion courte de 8 heures, combinée ou non à de l'IL-2 en 5 cures, et associée dans les deux cas à un traitement par l'acide rétinoïque a montré que la combinaison avec l'IL-2 présentait davantage de toxicité sans bénéfice pour la survie des patients [3]. Il s'est avéré néanmoins possible de diminuer la toxicité de l'IL-2 en espaçant les traitements ou en les modifiant.

L'étude LTI (*long-term infusion*), une étude de phase I/II mise en œuvre pour déterminer le meilleur schéma d'administration réduisant les effets secondaires de l'immunothérapie, a évalué si l'admini-

nistration par perfusion continue de dinutuximab bêta durant 10 jours (10 mg/m²/jour) chez des patients atteints de neuroblastome récidivant/réfractaire pouvait limiter les effets secondaires de l'immunothérapie (douleur, allergie, etc.) tout en maintenant l'efficacité immunomodulatrice de l'IL-2. Les résultats de cette étude ont montré que la perfusion continue de 10 jours, associée au traitement par l'IL-2 (à une dose de 6×10^6 IU/m²/jour) était mieux tolérée [4] et qu'elle n'avait pas d'impact sur les effets immunomodulateurs de cette cytokine [5]. Le groupe SIOPEN a adopté ce schéma dans le protocole HR-NBL1 (*high-risk neuroblastoma 1*) destiné aux patients en première intention en utilisant des doses réduites d'IL-2 afin d'évaluer les bénéfices de son association au dinutuximab bêta. Dans cette étude randomisée, il est apparu que la combinaison IL-2-dinutuximab bêta augmentait la toxicité du traitement sans apporter de bénéfice pour la survie des patients [6].

Le traitement d'entretien qui a été choisi pour le prochain protocole européen thérapeutique des neuroblastomes de haut risque (SIOPEN/HR-NBL2) comportera ainsi une alternance de 6 cures d'acide rétinoïque avec 5 cures de

dinutuximab bêta administré seul (sans IL-2) en perfusion continue de 10 jours à la dose de 10 mg/m²/jour.

Une étude historique comparant les stratégies de traitement des neuroblastomes de haut risque du groupe SIOPEX, dont les groupes de patients étaient comparables en termes de présentation de la maladie et de traitement préalable au traitement d'entretien, a montré un bénéfice de l'administration du dinutuximab bêta avec une augmentation de la survie sans événement à 2 et 5 ans de 15 % [7].

En fonction des résultats obtenus par les différentes études réalisées par le groupe européen SIOPEX, le dinutuximab bêta a obtenu le 8 mai 2017 une autorisation de mise sur le marché par l'agence européenne des médicaments (EMA). Il est désormais commercialisé sous le nom de Qarziba®.

Perspectives

La faisabilité et l'efficacité de la combinaison de l'immunothérapie avec la chimiothérapie ont été démontrées chez les patients en rechute [8] et lors du traitement initial [9]. Ces résultats ont incité le groupe SIOPEX à évaluer une utilisation plus précoce des anticorps anti-GD2, dès le diagnostic, lors du traitement d'induction en combinaison avec la chimiothérapie. Une étude pilote est en cours de mise en place afin de définir les doses et modalités de combinaison de l'anticorps dinutuximab bêta avec les deux chimiothérapies d'induction évaluées dans le nouveau protocole SIOPEX/HR-NBL2. Le schéma sélectionné sera comparé ensuite au traitement par la chimiothérapie seule afin d'évaluer l'impact de la combinaison précoce de la chimiothérapie avec une immunothérapie sur le taux de réponse métastatique en fin de traitement d'induction et la survie des patients.

Les patients porteurs de neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute pourront également être traités dans le cadre du protocole Beacon du consortium européen ITCC (*innovative therapies for children with cancer*), qui évalue le bénéfice de l'utilisation du dinutuximab bêta combiné à une chimiothérapie utilisant le témozolomide seul ou avec du topotécan. Les patients dont la maladie ne sera pas contrôlée par cette première ligne de traitement auront accès à un traitement combinant dinutuximab bêta et l'association topotécan-cyclophosphamide. Cette stratégie permettra d'évaluer ce traitement lors de la rechute dans les protocoles européens.

En complément des stratégies combinant AcM anti-GD2 et chimiothérapies, des combinaisons impliquant des molécules activant les lymphocytes NK et/ou les macrophages sont également en cours d'exploration dans des études précliniques.

Afin de limiter la fixation des anticorps anti-GD2 sur les nerfs périphériques, et donc de diminuer la toxicité neurologique du traitement, une équipe nantaise développe actuellement un anticorps anti-GD2-0-acétylé qui ciblera plus spécifiquement les cellules tumorales, le GD2-0-acétylé n'étant pas présent sur les membranes des cellules nerveuses contrairement au GD2. Les résultats précliniques utilisant cet anticorps sont encourageants et indiquent une meilleure tolérance neurologique chez la souris [10]. Les études cliniques sont à venir.

En conclusion

L'immunothérapie utilisant des AcM qui ciblent le ganglioside GD2 a une place qui est désormais établie dans la stratégie de prise en charge des neuroblastomes de haut risque au cours du traitement d'entretien de ces patients. Sa combinaison avec l'IL-2 n'a pas apporté de bénéfice anti-tumoral et, au contraire, a accru la toxicité du traitement.

Les voies d'amélioration de l'efficacité de cette immunothérapie sont de deux ordres :

– Définir des combinaisons plus efficaces, notamment avec la chimiothérapie et /ou avec d'autres immunothérapies ou thérapeutiques ciblées. Cet axe conduira à explorer aussi le moment où l'utilisation de cet anticorps sera la plus efficace : traitement d'entretien, traitement d'induction, ou les deux ?

– Une autre voie concerne le développement de nouveaux anticorps plus spécifiques des cellules tumorales : ils limiteront la toxicité et permettront d'améliorer la qualité de vie des patients durant le traitement. ♦

SUMMARY

Anti-GD2 antibodies in treatment of high-risk Neuroblastoma: present and perspectives

Neuroblastoma is the most frequent extra-cranial pediatric solid tumor, occurring in young children, 90% being less than 5 years at diagnosis. It remains a therapeutic challenge since survival of high-risk neuroblastoma patients that represent around 50% of the patients is around 50% in spite of extensive combined treatments. Immunotherapy based on the use of antibodies directed to GD2, a ganglioside strongly expressed by almost all neuroblastoma cells, has been developed during the last decade. In SIOPEX studies have shown that dinutuximab beta (Qarziba®) is effective on refractory/relapsed patients and improves survival when administered in the first line maintenance treatment. Other strategies are currently explored using combination with chemotherapy at relapse and evaluating the benefits of an earlier administration during the induction treatment. In addition, more selective antibodies are also developed to decrease toxicity, especially neuropathic pain that is one of the major toxic effect. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, et al. Incidence of childhood cancer in France: national children cancer registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev* 2010 ; 19 : 173-81.

RÉFÉRENCES

2. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1324-34.
3. Ladenstein R, Poetschger U, Valteau-Couanet D, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 1617-29.
4. Lode HN, Valteau-Couanet D, Garaventa A, et al. Long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 (IL2) activity and efficacy in high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 10080.
5. Mueller I, Ehlert K, Endres S, et al. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD(2) antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018 ; 10 : 55-61.
6. Ladenstein R, Poetschger U, Valteau-Couanet D, et al. Randomization of dose-reduced subcutaneous interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high-risk neuroblastoma patients: early results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (abstract 10013).
7. Ladenstein R, Poetschger U, Valteau-Couanet D, et al. Immunotherapy with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO±IL2 within theHR-NBL1/SIOPEN trial improves outcome of high-risk neuroblastoma patients compare to historical controls. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (suppl 15) : 10539.
8. Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 946-57.
9. Furman WL, Shulkin BL, Federico SM, et al. Early response rates and Curie scores at end of induction: an update from a phase II study of an anti-GD2 monoclonal antibody with chemotherapy in newly diagnosed patients with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (abstract 10534).
10. Terme M, Dorvillius M, Cochonneau D, et al. Chimeric antibody c.8B6 to O-acetyl-GD2 mediates the same efficient anti-neuroblastoma effects as therapeutic ch14.18 antibody to GD2 without antibody induced allodynia. *PLoS One* 2014 ; 9 : e87210.

TIRÉS À PART

D. Valteau-Couanet

m/s
médecine/sciences

/ Lieu privilégié d'écriture pour des chercheurs et cliniciens-chercheurs reconnus au plan international..., mais aussi pour les jeunes scientifiques et médecins en formation.

/ Éditoriaux, Synthèses, Nouvelles et Dossiers techniques : une information scientifique et médicale intelligible, précise et mise en perspective.

/ Des analyses et débats sur l'Histoire de la médecine et de la biologie, un regard critique sur les retombées diagnostiques et thérapeutiques des dernières avancées et leurs dimensions éthiques dans les Forums, Chroniques et Perspective/Horizons.

/ Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des schémas et tableaux synthétiques et lisibles, des données chiffrées, une bibliographie utile, afin qu'aucun fait biologique et médical ne vous échappe.

médecine/sciences est indexé dans PubMed/Medline, Current Contents, série Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica PASCAL CABS BIOSIS

Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Pour recevoir un numéro de m/s gratuitement inscrivez-vous sur
www.medecinesciences.org