



Immunothérapie des cancers et oncologie de précision :

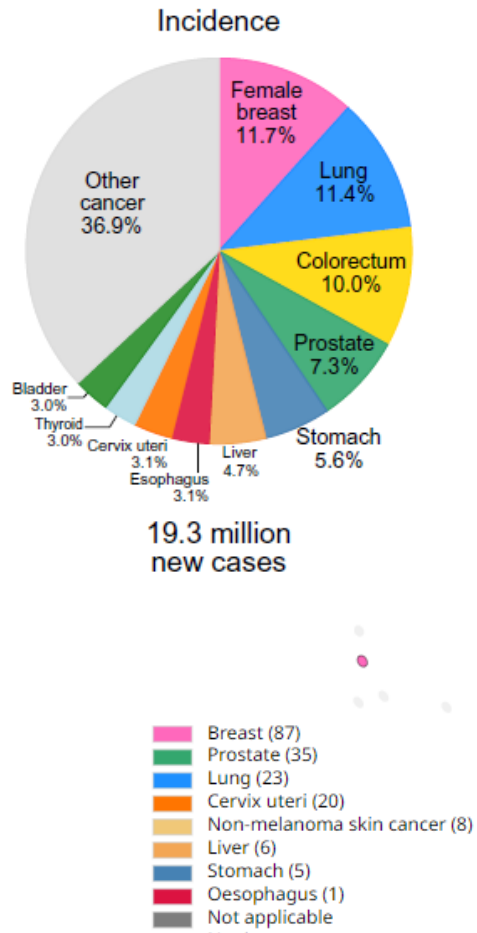
Progrès
fulgurants



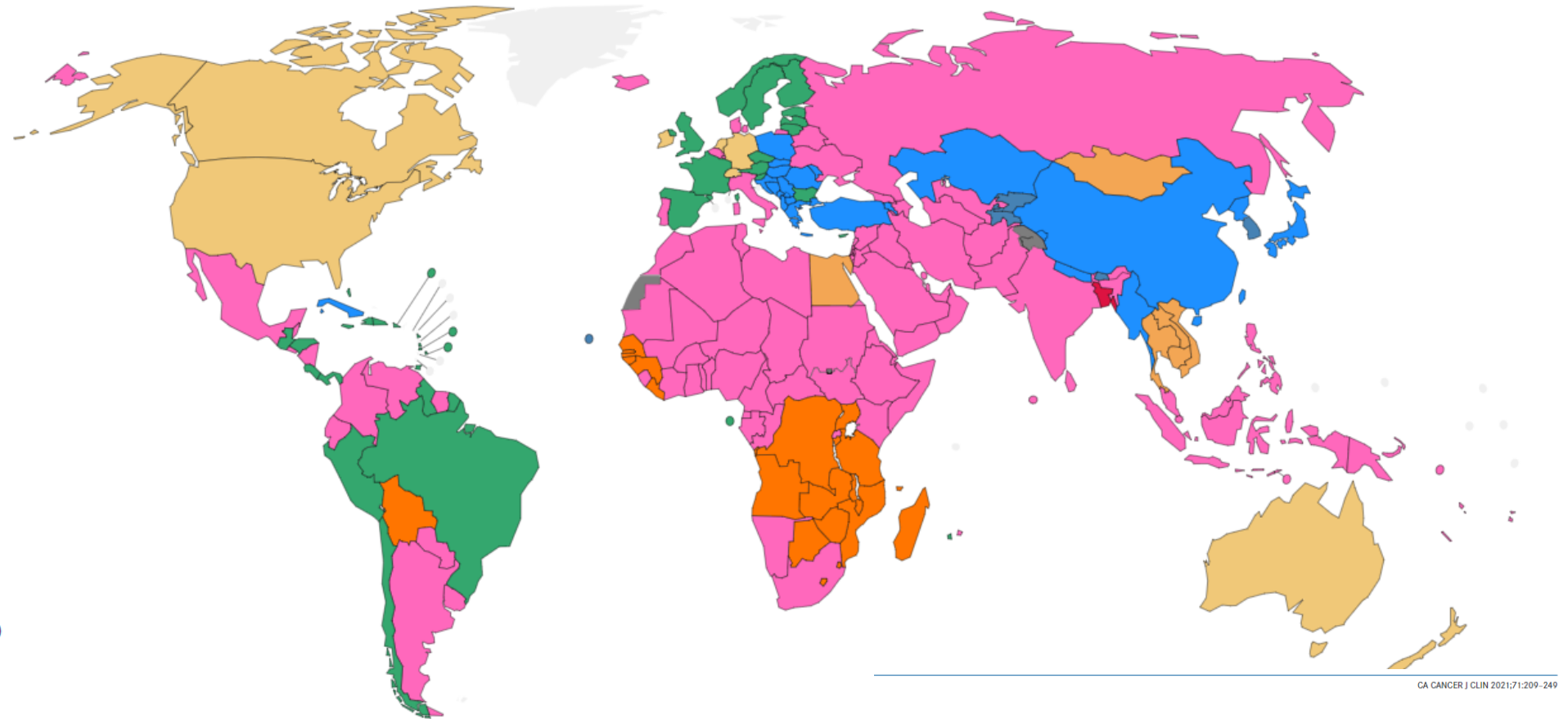
Défis et
Enjeux sociétaux

Prof Pierre-Yves Dietrich

Incidence : 20 millions !



Top cancer per country, estimated number of new cases in 2020, both sexes, all ages



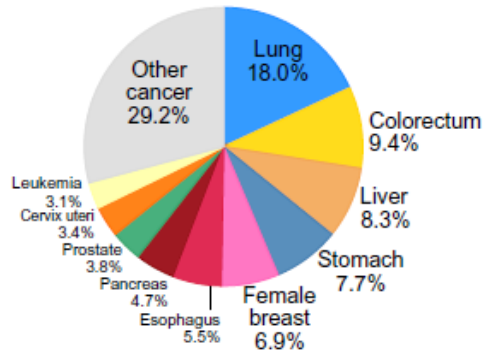
CA CANCER J CLIN 2021;71:209-249

Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries

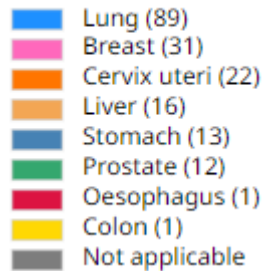
Hyuna Sung, PhD¹; Jacques Ferlay, MSc, ME²; Rebecca L. Siegel, MPH¹; Mathieu Laversanne, MSc²; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD²; Ahmedin Jemal, DMV, PhD¹; Freddie Bray, BSc, MSc, PhD²

Mortalité 10 millions

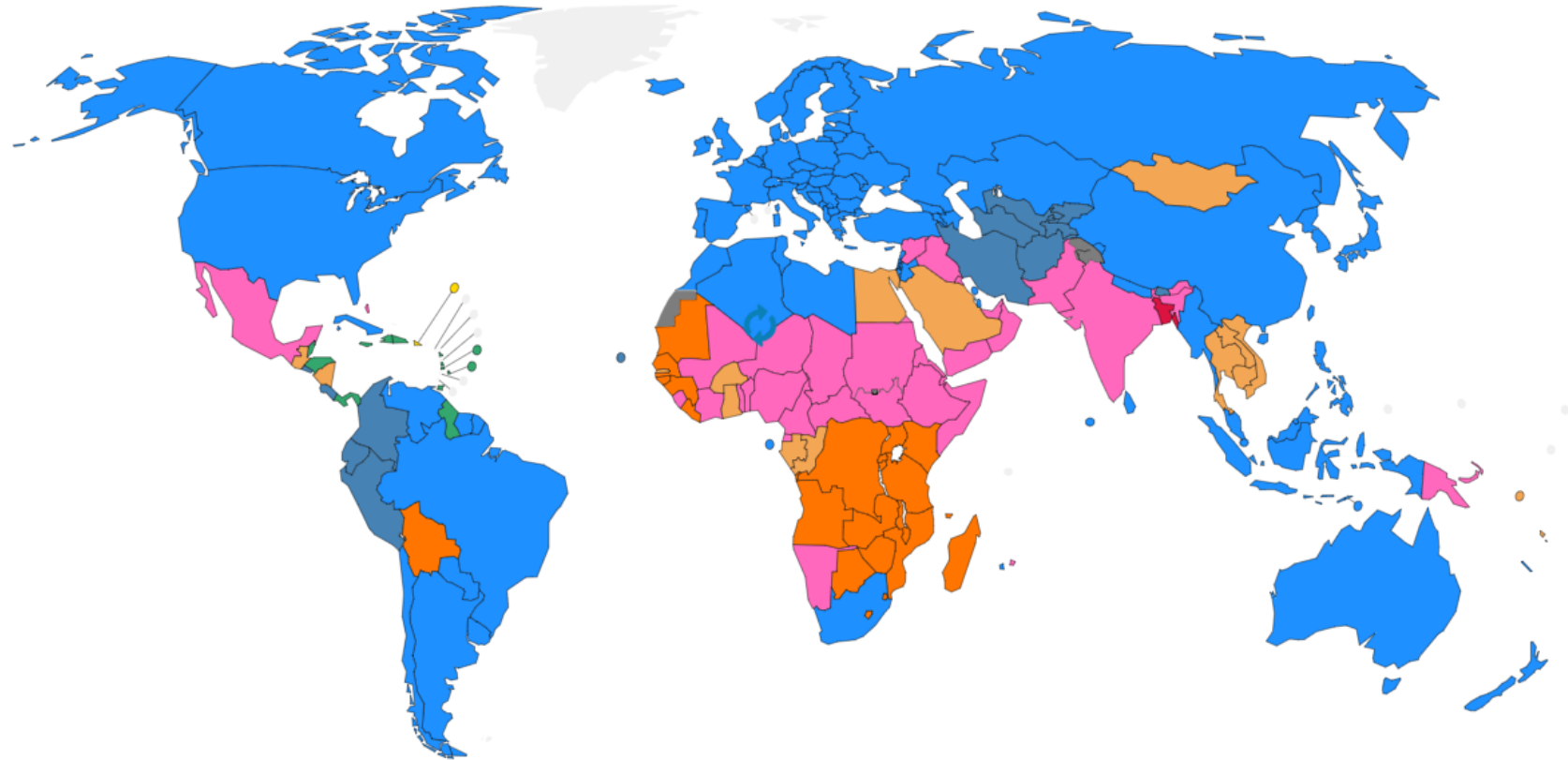
Mortality



9.9 million deaths



Top cancer per country, estimated number of deaths in 2020, both sexes, all ages



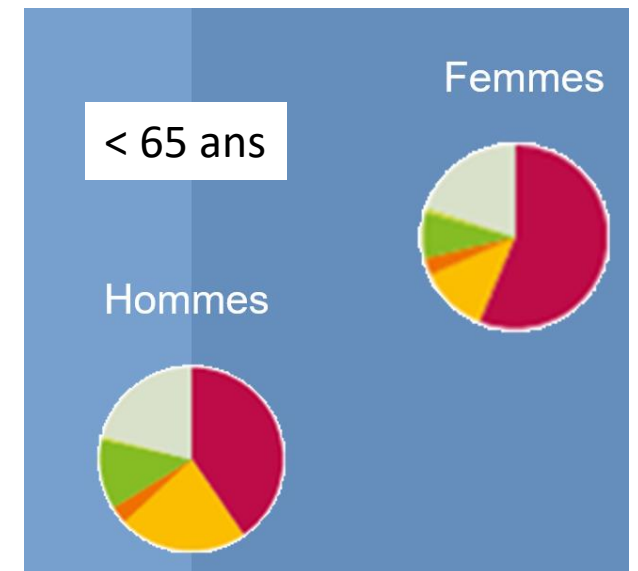
CA CANCER J CLIN 2021;71:209-249

Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries

Hyuna Sung, PhD¹; Jacques Ferlay, MSc, ME²; Rebecca L. Siegel, MPH¹; Mathieu Laversanne, MSc²; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD²; Ahmedin Jemal, DMV, PhD¹; Freddie Bray, BSc, MSc, PhD²

Quelques chiffres pour la Suisse

- > 42000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année en Suisse¹
- > 10000 cas en Suisse Romande, > 2500 cas à GE
- Avec 17500 décès par an, le cancer est
 - la 2^e cause de mortalité pour toute la population
 - La 1^{ère} cause pour la population active (< 65 ans)

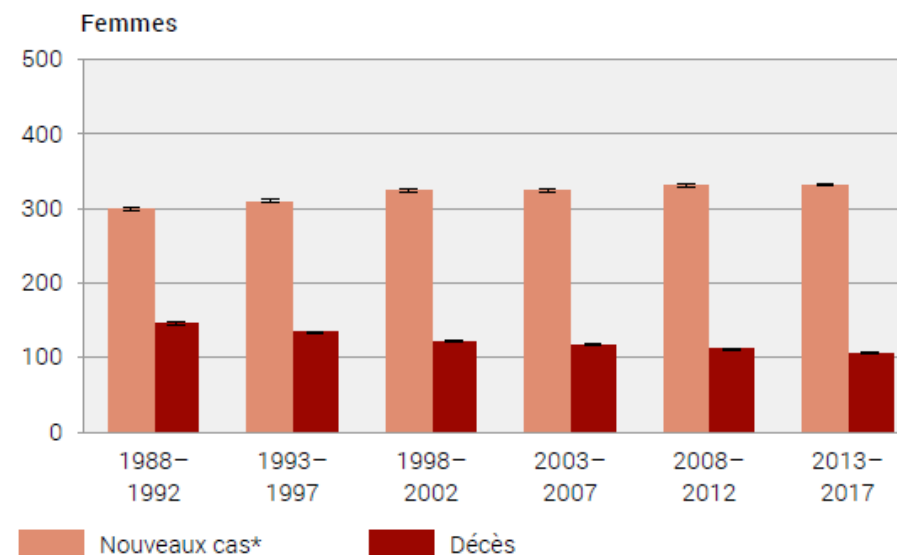
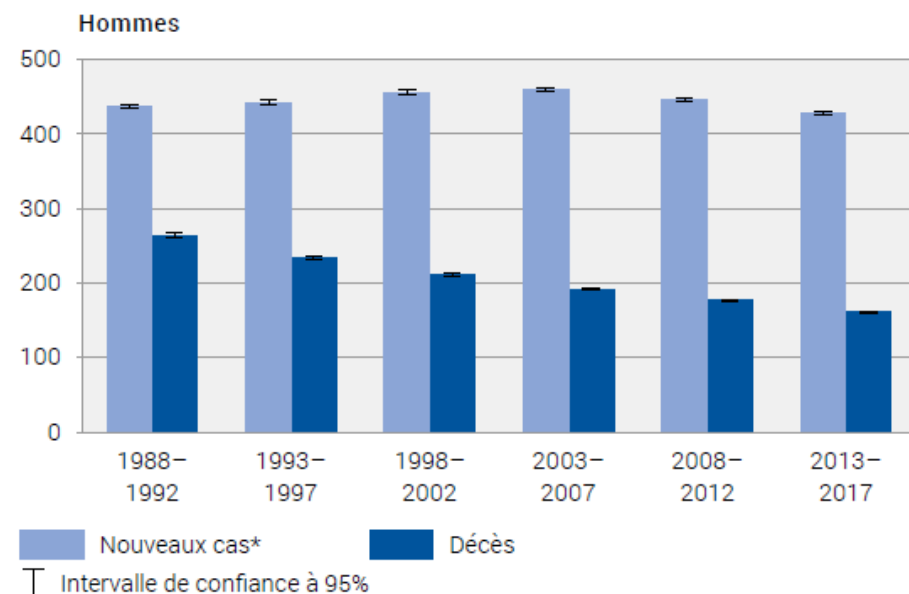


Baisse progressive de la mortalité

Ensemble des cancers: évolution temporelle

G3.6

Taux pour 100 000 habitants, standard européen



* Nouveaux cas estimés sur la base des données des registres des tumeurs; sans les cancers non mélaniques de la peau

Sources: ONEC – Nouveaux cas; OFS – Décès

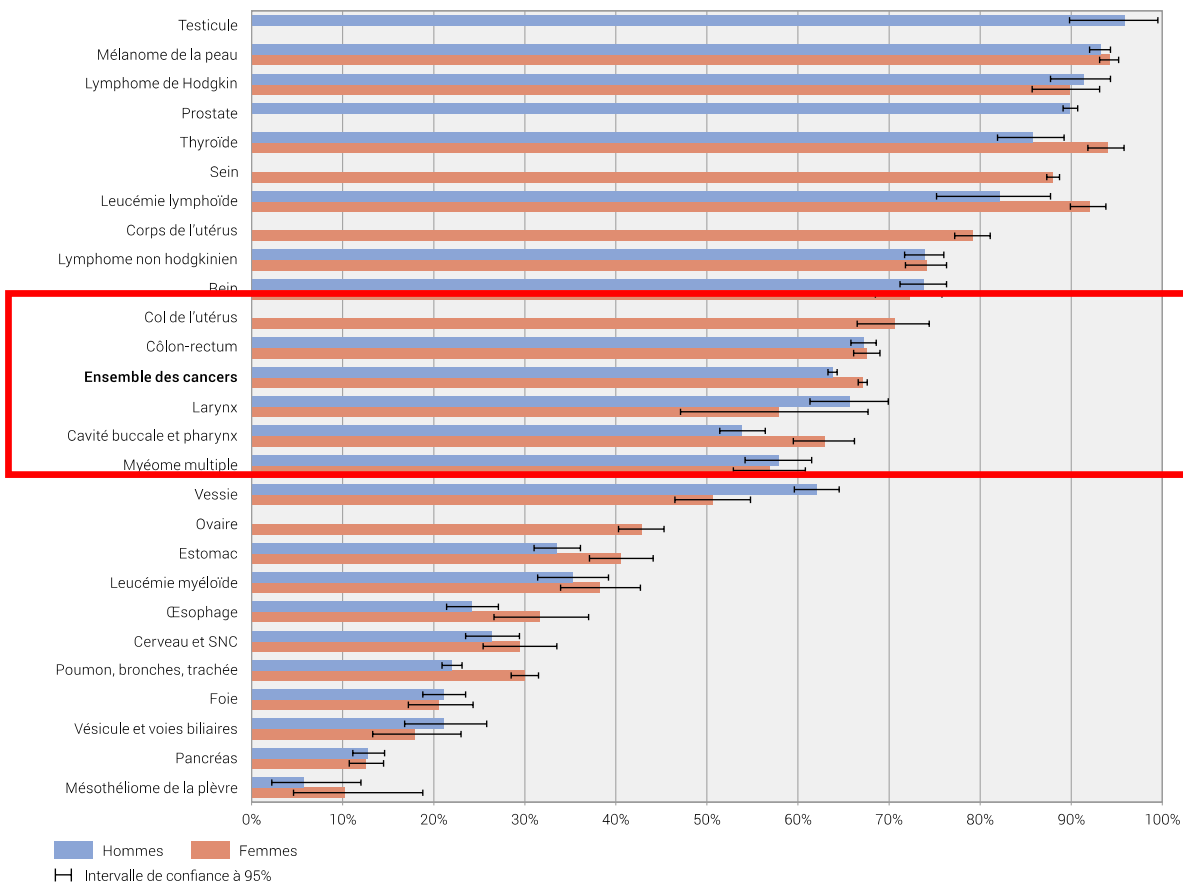
© OFS 2021

OFSP 2021

Espérance de vie prolongée

Survie relative à 5 ans, selon la localisation cancéreuse, de 2013 à 2017

G3.9



Adultes vivants 5 ans après les dg :
65%

¹OFS. Le cancer en Suisse. NICER, Rapport 2021



Pathologiste

Multi-disciplinarité

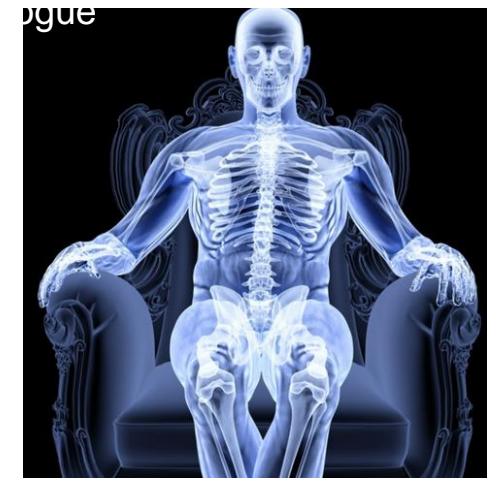


Patient·e·s

Oncologue



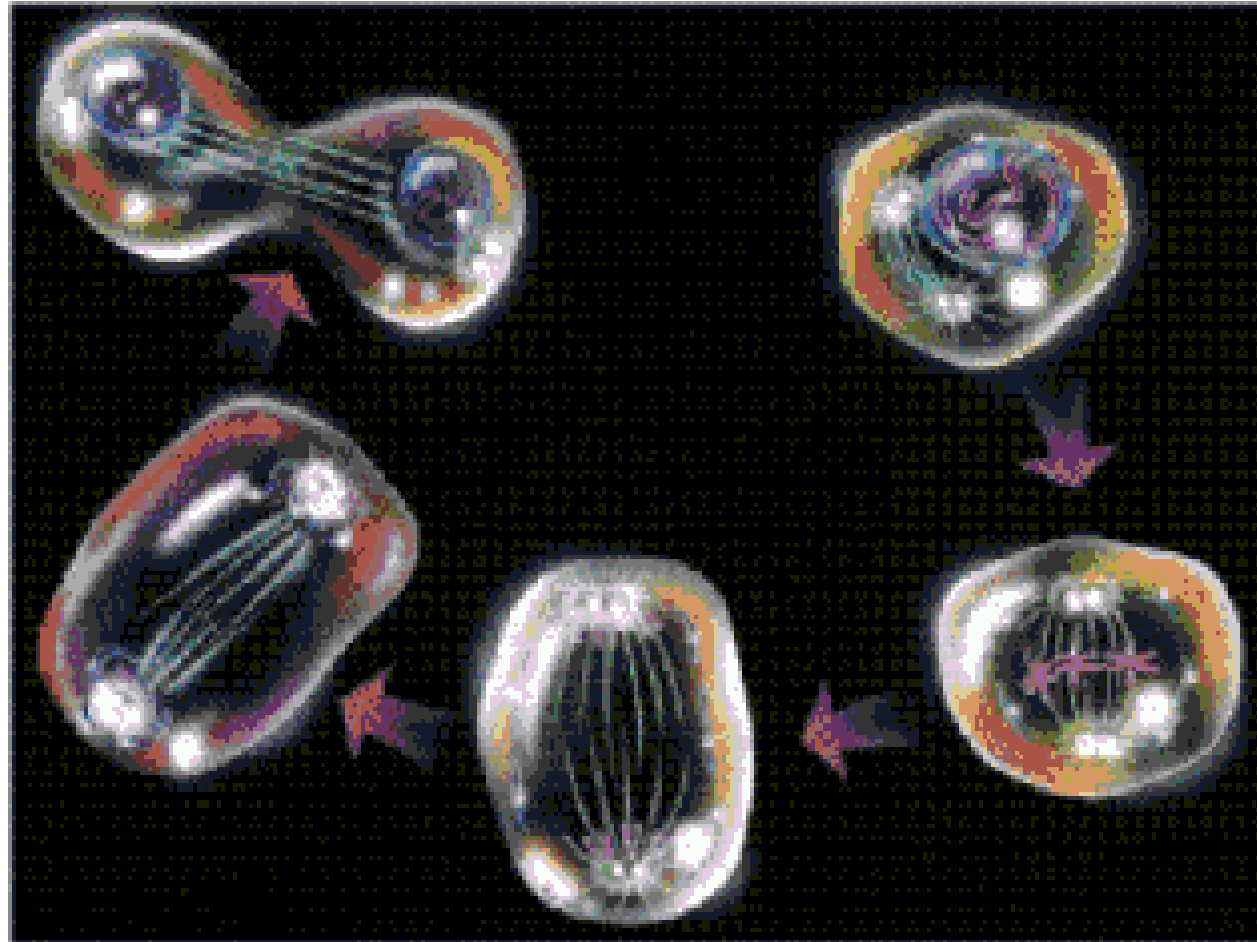
Radio-oncologue



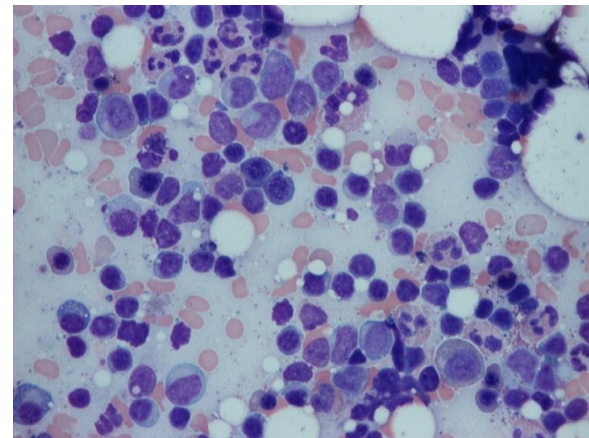
Chirurgien

1970 - 2000

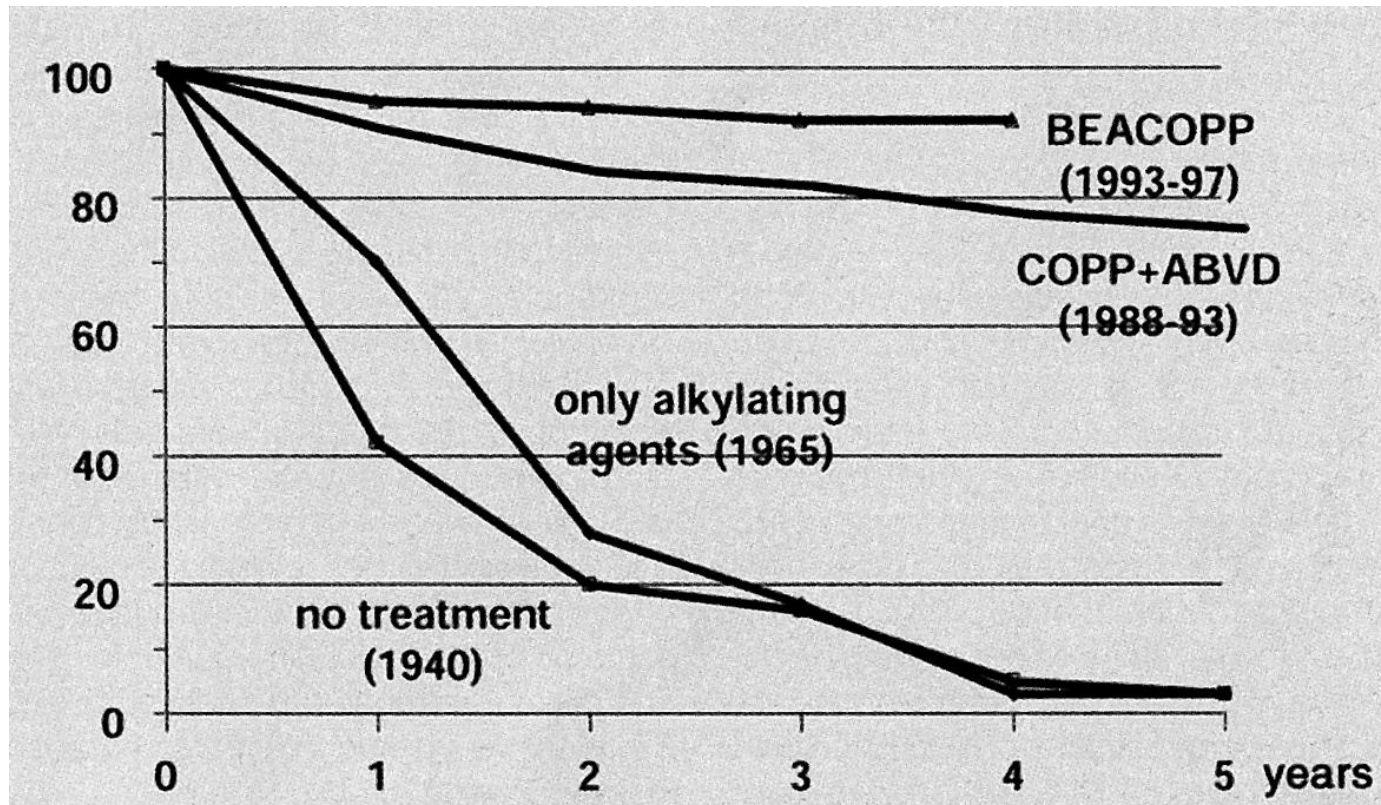
Chimiothérapie : attaque les cellules en division



Mais les cellules normales se divisent aussi → effets secondaires



Lymphome de Hodgkin : un des succès de la chimiothérapie



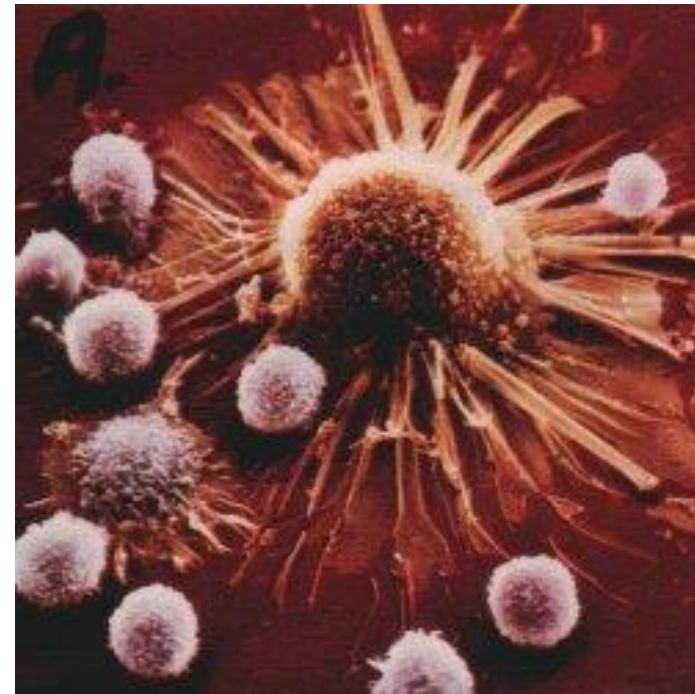
Hodgkin lymphoma. Progress of the treatment of advanced stages since 1940.

Compréhension de la maladie
→ Nouvelles stratégies thérapeutiques

Thérapies ciblées
Oncologie de précision

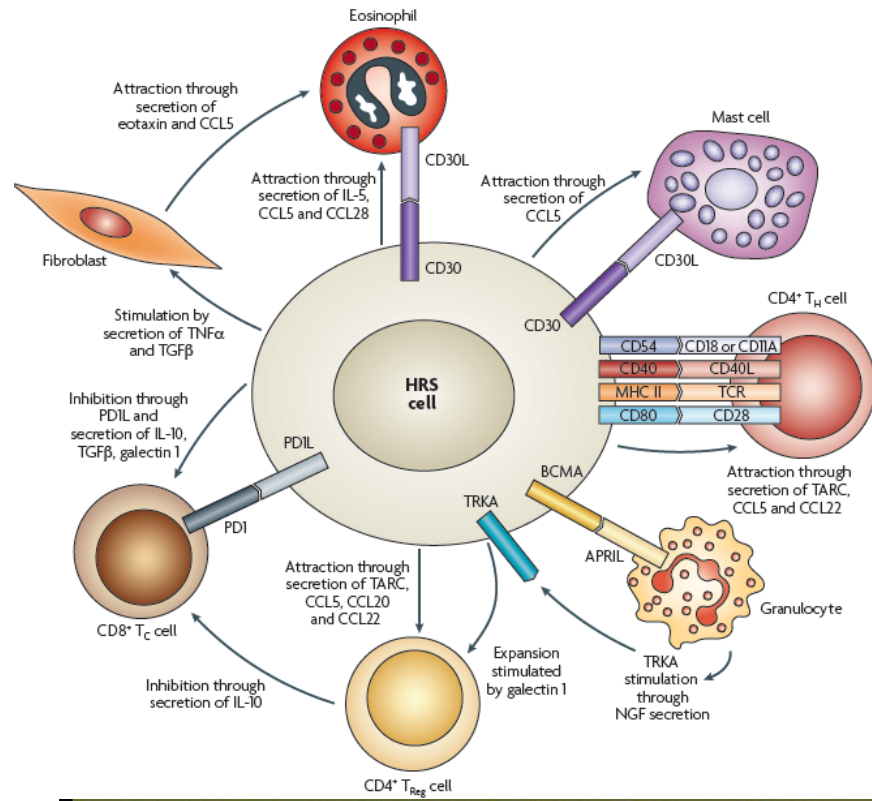


Immunothérapies

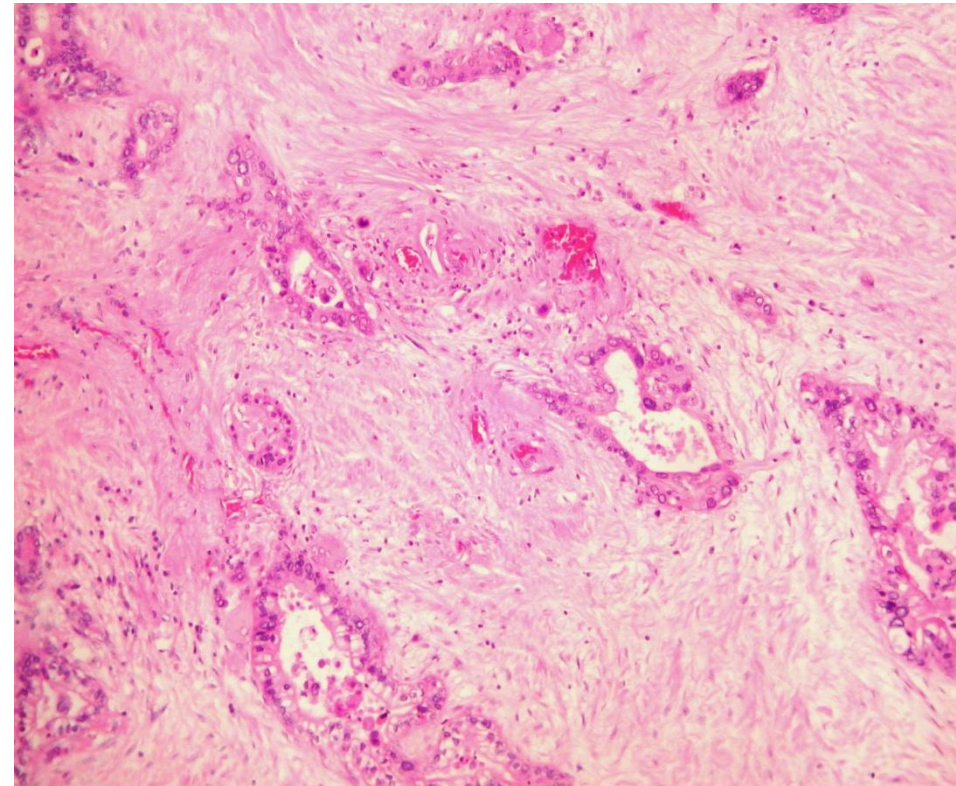


Micro-environnement tumoral

Hodgkin's lymphoma

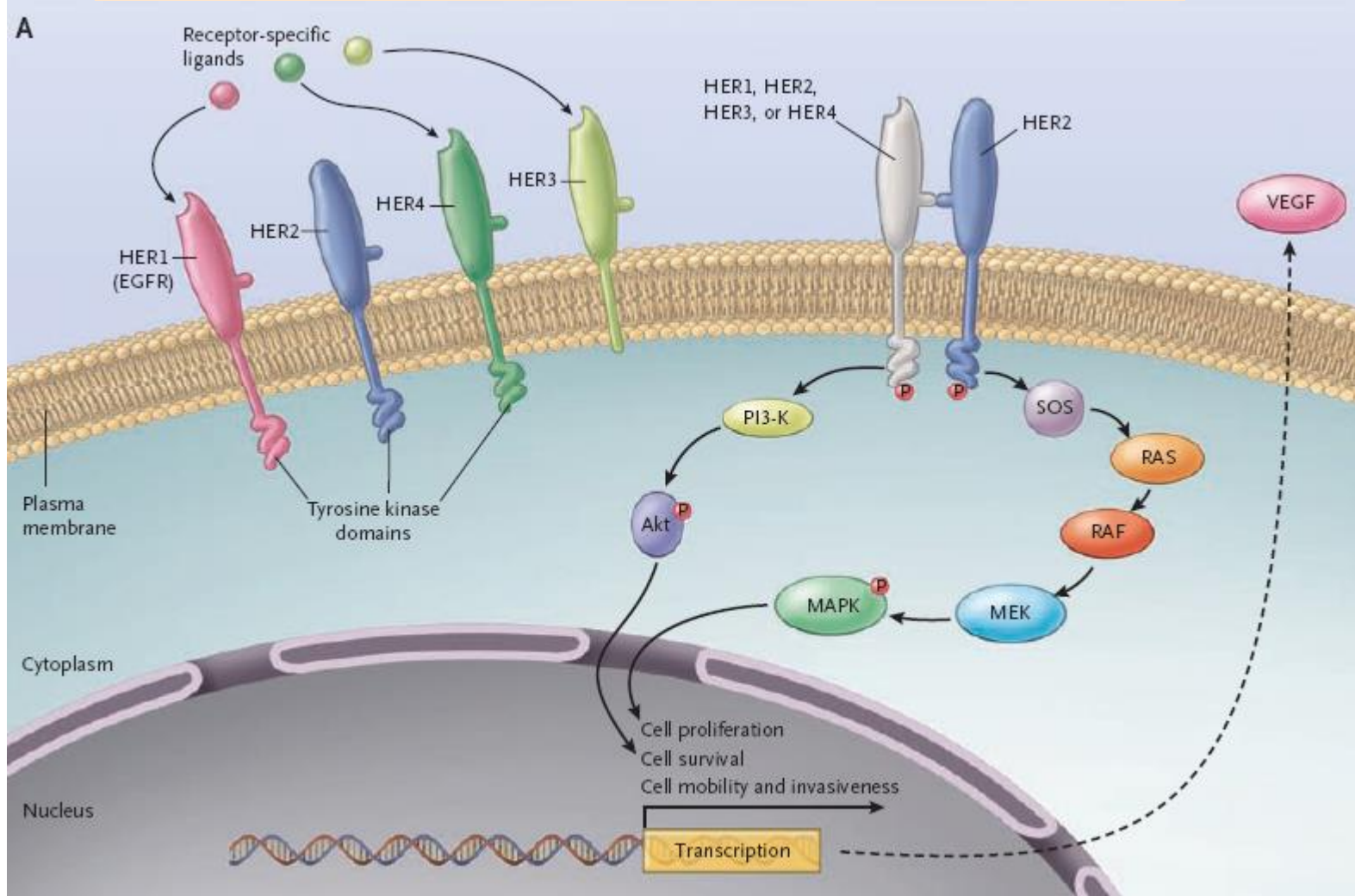


Pancreatic cancer



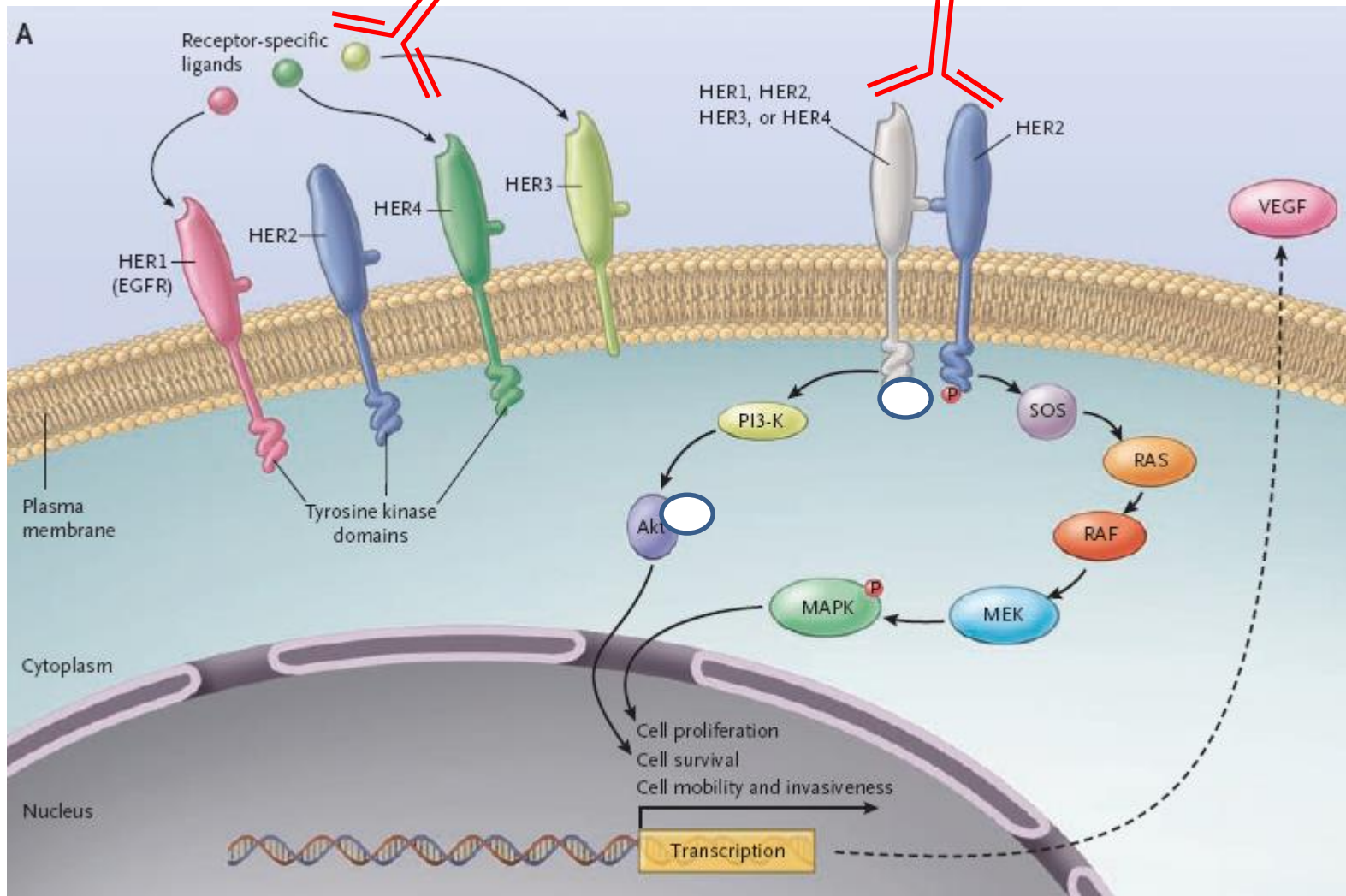
Courtesy Dr T Mckee and M Genevay

Micro-environnement tumoral



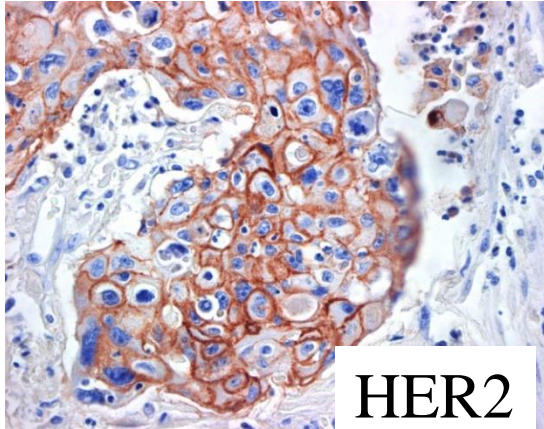
Voies de signalisation intra-cellulaires

Extérieur de la cellule : anticorps



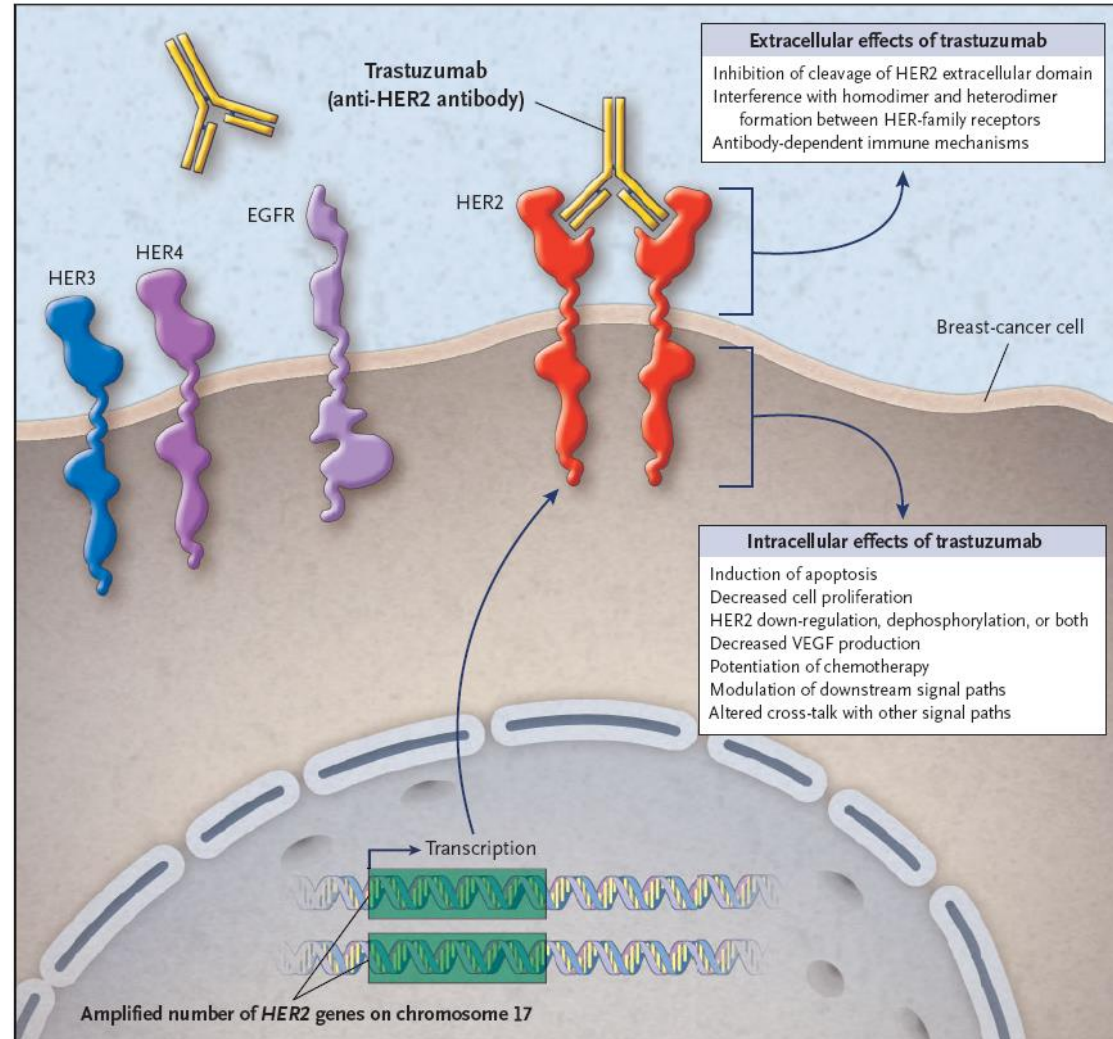
Intérieur : Tyrosine kinase inhibitors (TKI)

Trastuzumab (Herceptin®) : cancer du sein



**HER2
Amplification**

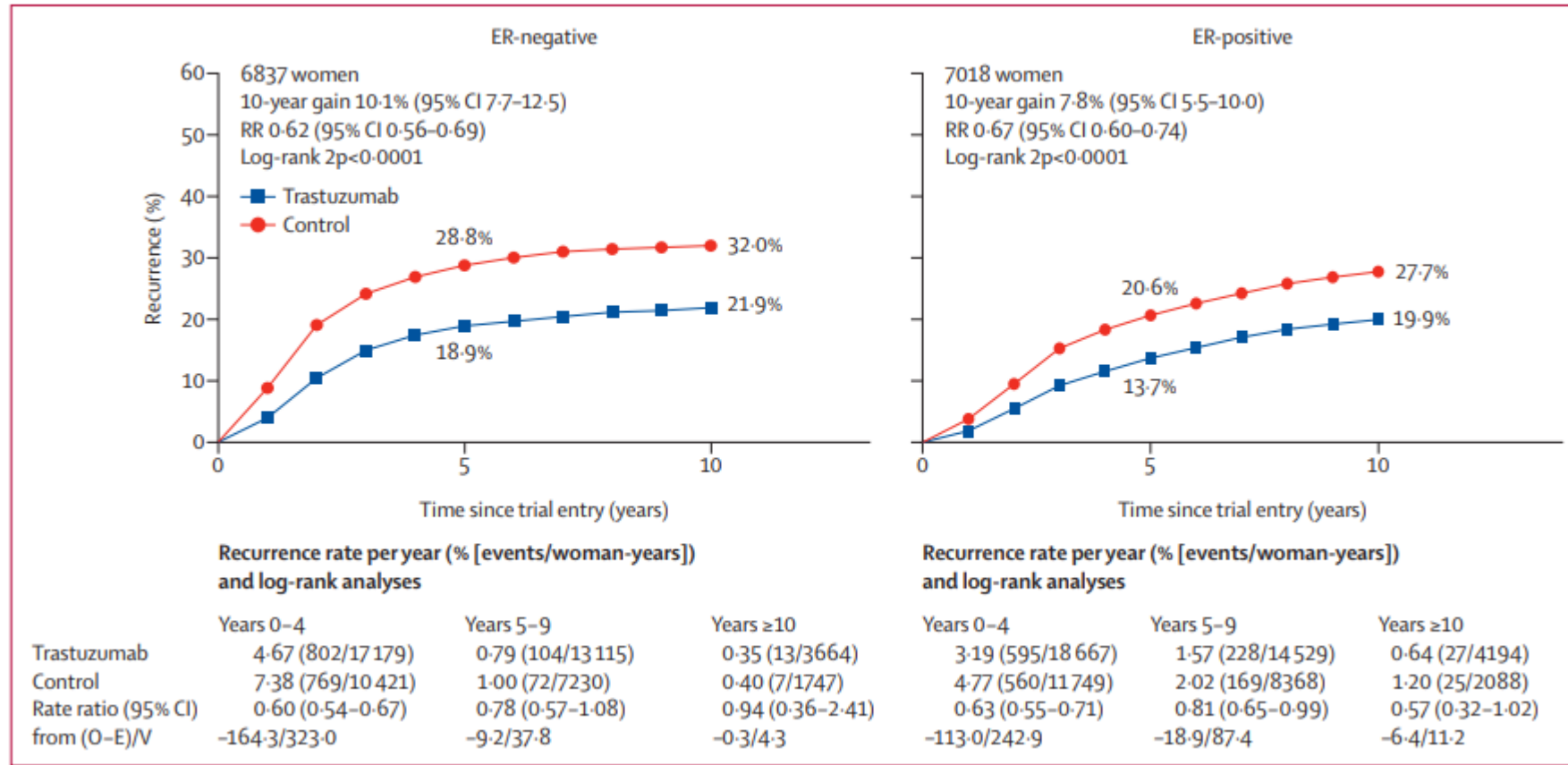
~ 20 %



Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials

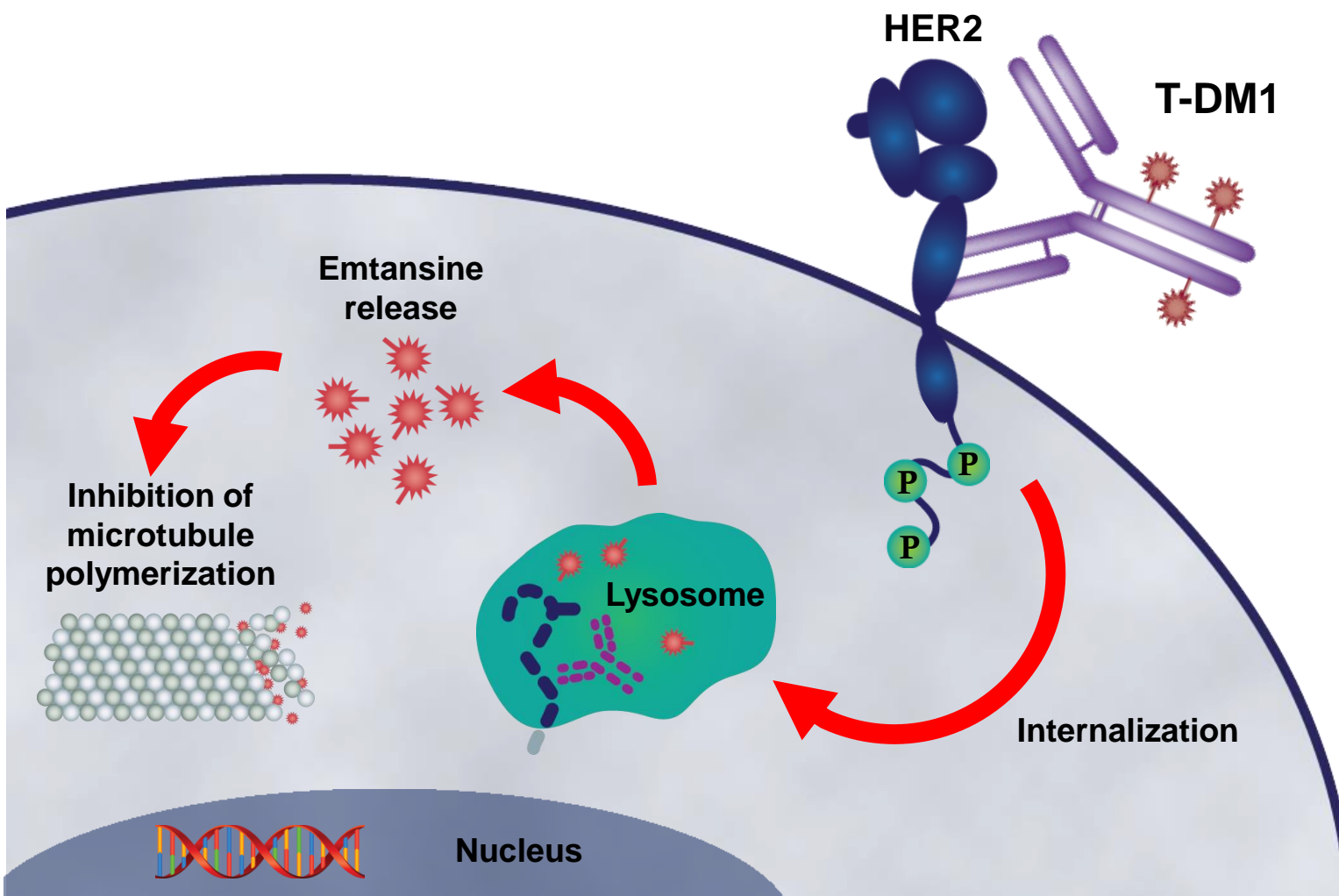
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG)*

Lancet oncol 2021; 22 : 1139



Peut on faire mieux ?

→ les « immuno-conjugués »



- mAb : Trastuzumab
- Stable binding with a linker: thioether
- Cytotoxic drug : emtansine

T-DM1 : trastuzumab-emtansine

Adapted from LoRusso PM, et al. *Clin Cancer Res* 2011.

Junttila et al. *Br Cancer Res* 2011

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 8, 2012

VOL. 367 NO. 19

Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer

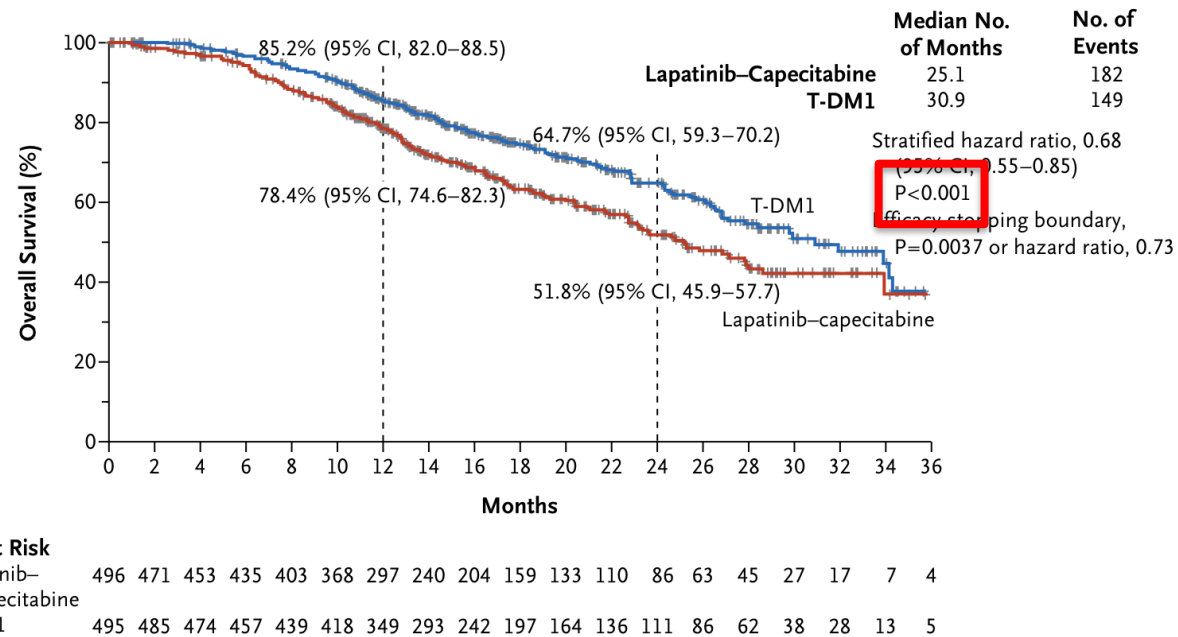
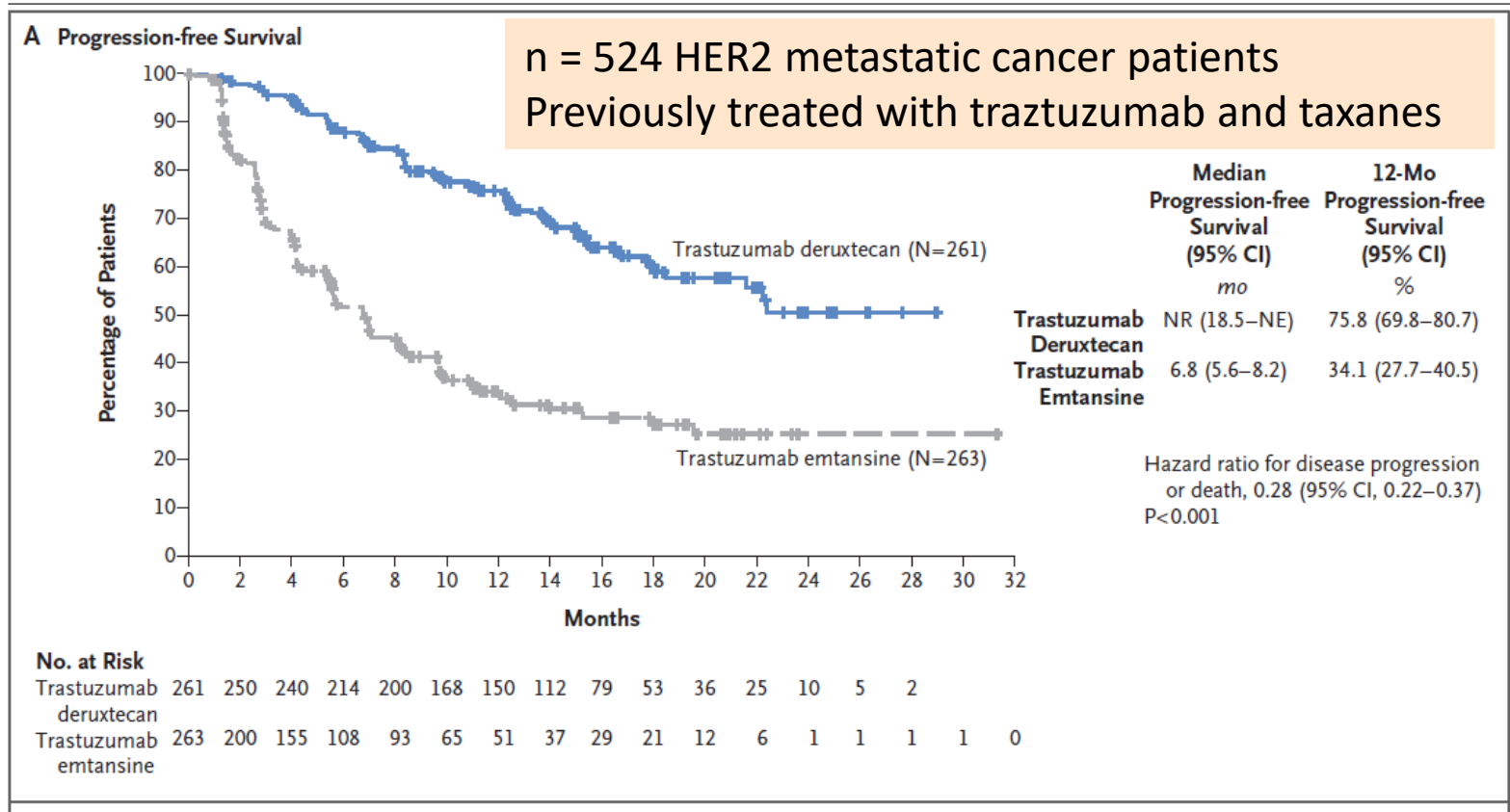


Figure 2. Second Interim Analysis of Overall Survival.

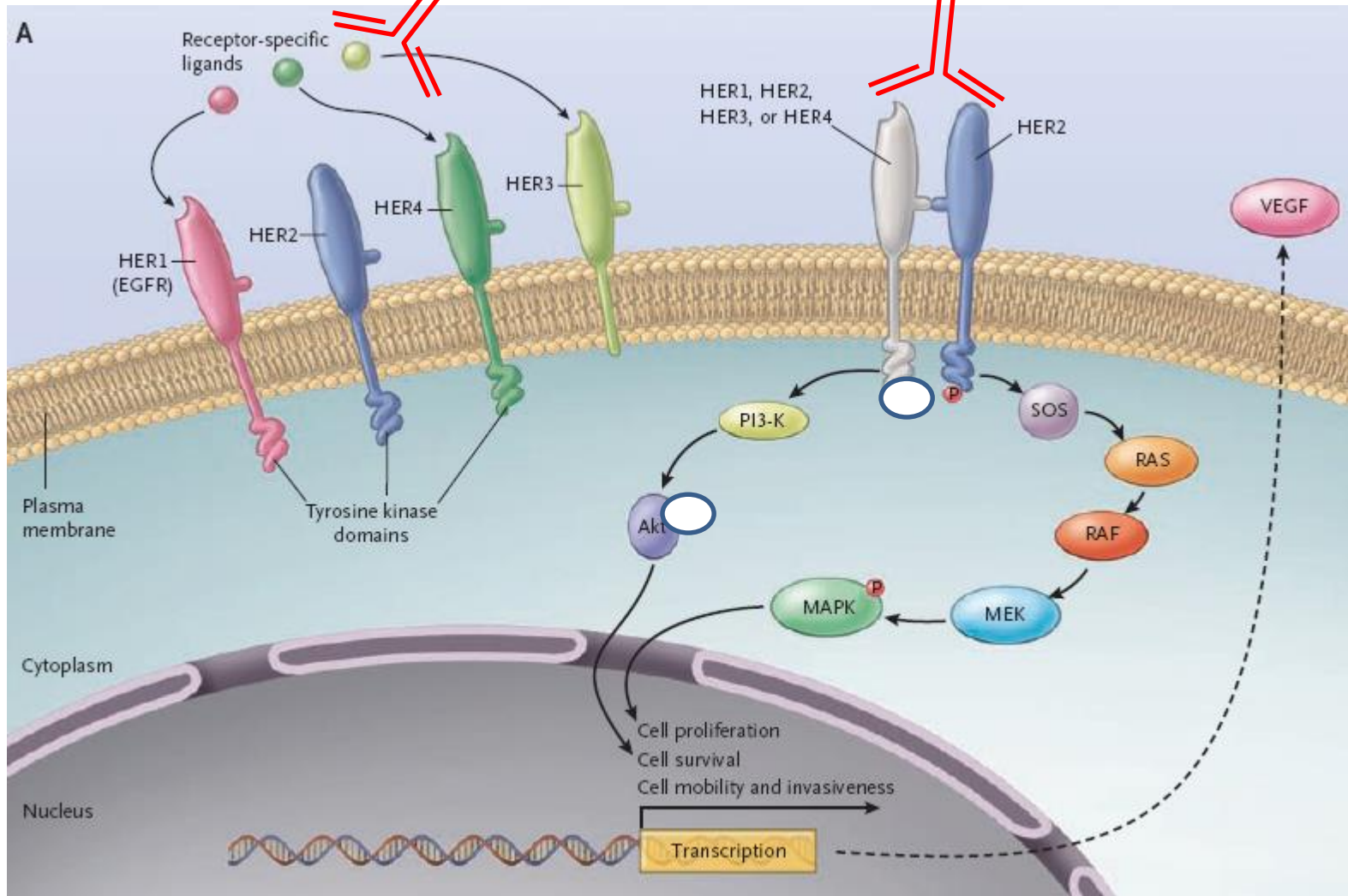
Shown are Kaplan–Meier estimates of overall survival in the intention-to-treat population, stratified according to world region, number of prior chemotherapy regimens (0 or 1 vs. >1), and site of disease involvement (visceral vs. nonvisceral). The second interim analysis was conducted on the basis of 331 deaths and met the predefined O’Brien–Fleming stopping boundary. The data-cutoff date was July 31, 2012. Median follow-up was 18.6 months (range, 0 to 41) in the lapatinib–capecitabine group and 19.1 months (range, 0 to 40) in the T-DM1 group.

ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer

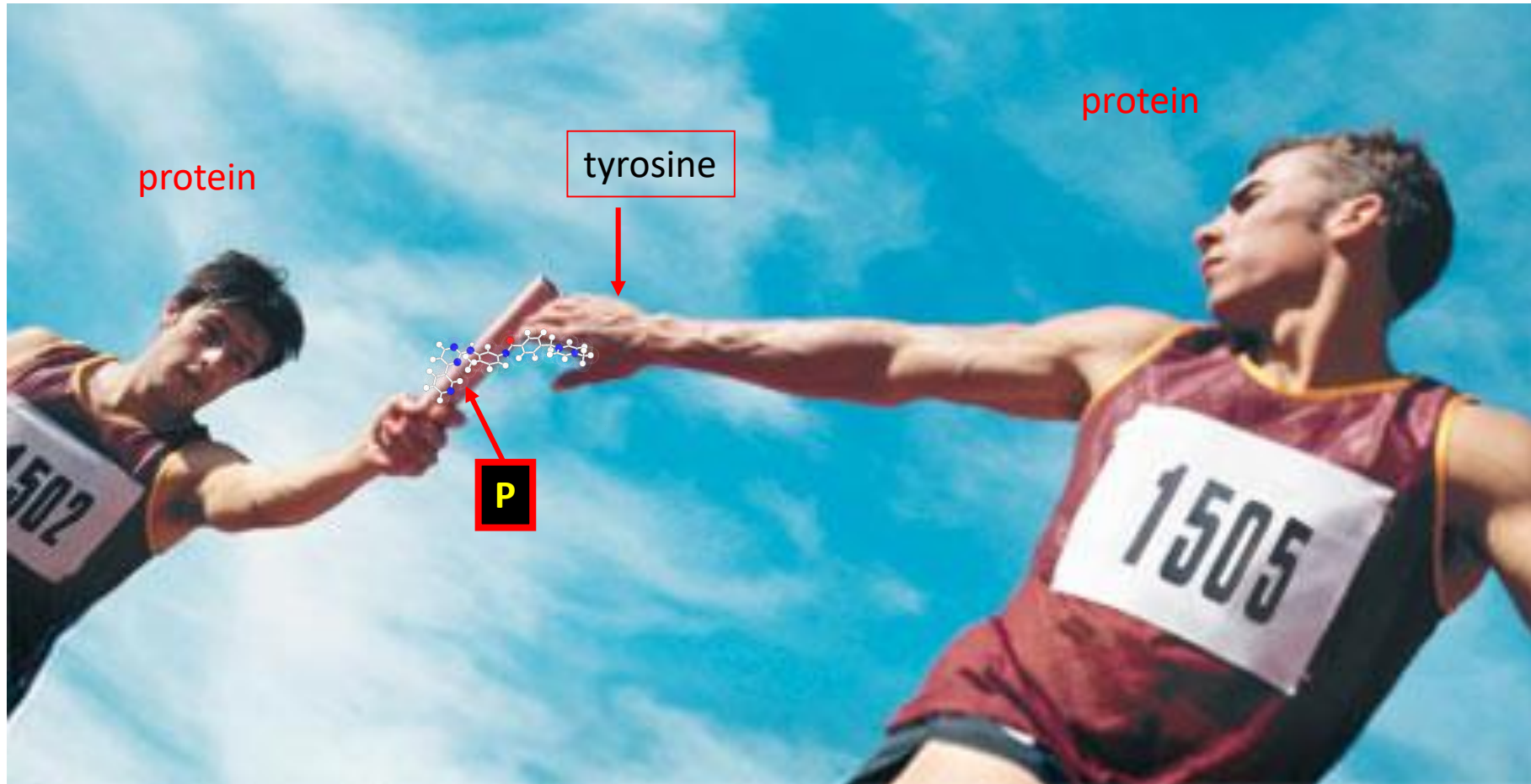


Extérieur : anticorps

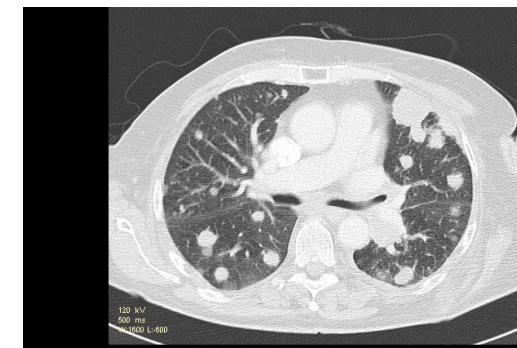
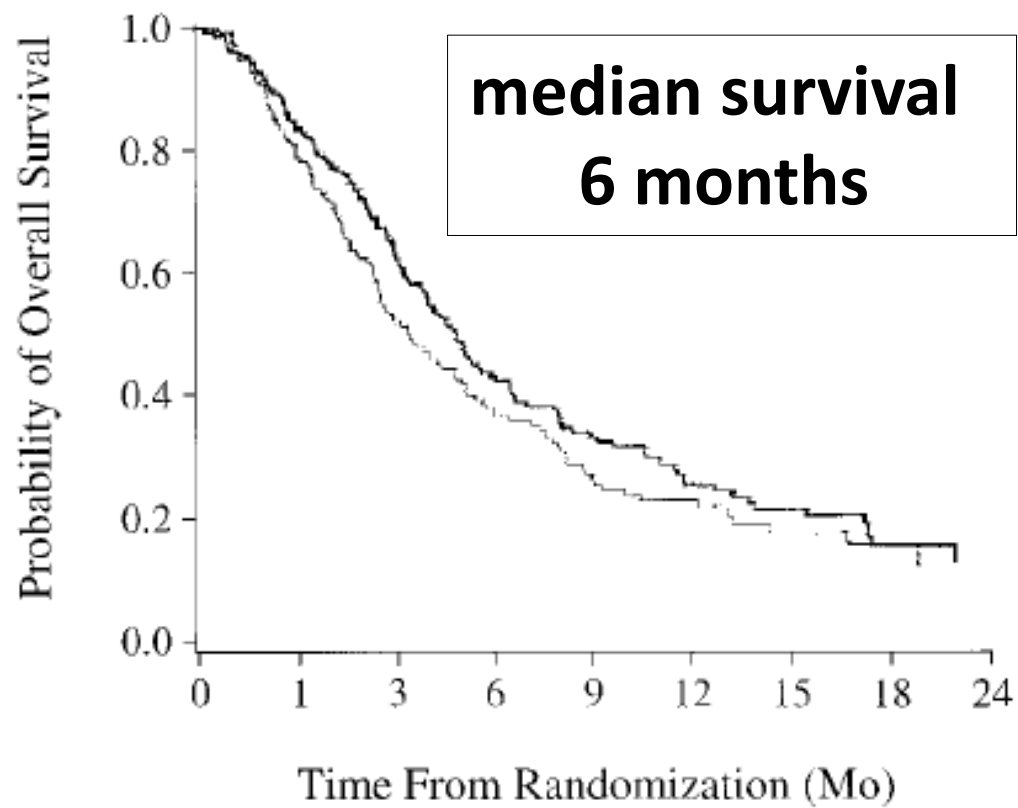
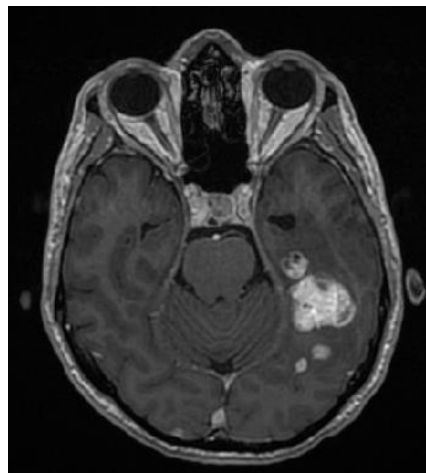


Intérieur : TKI

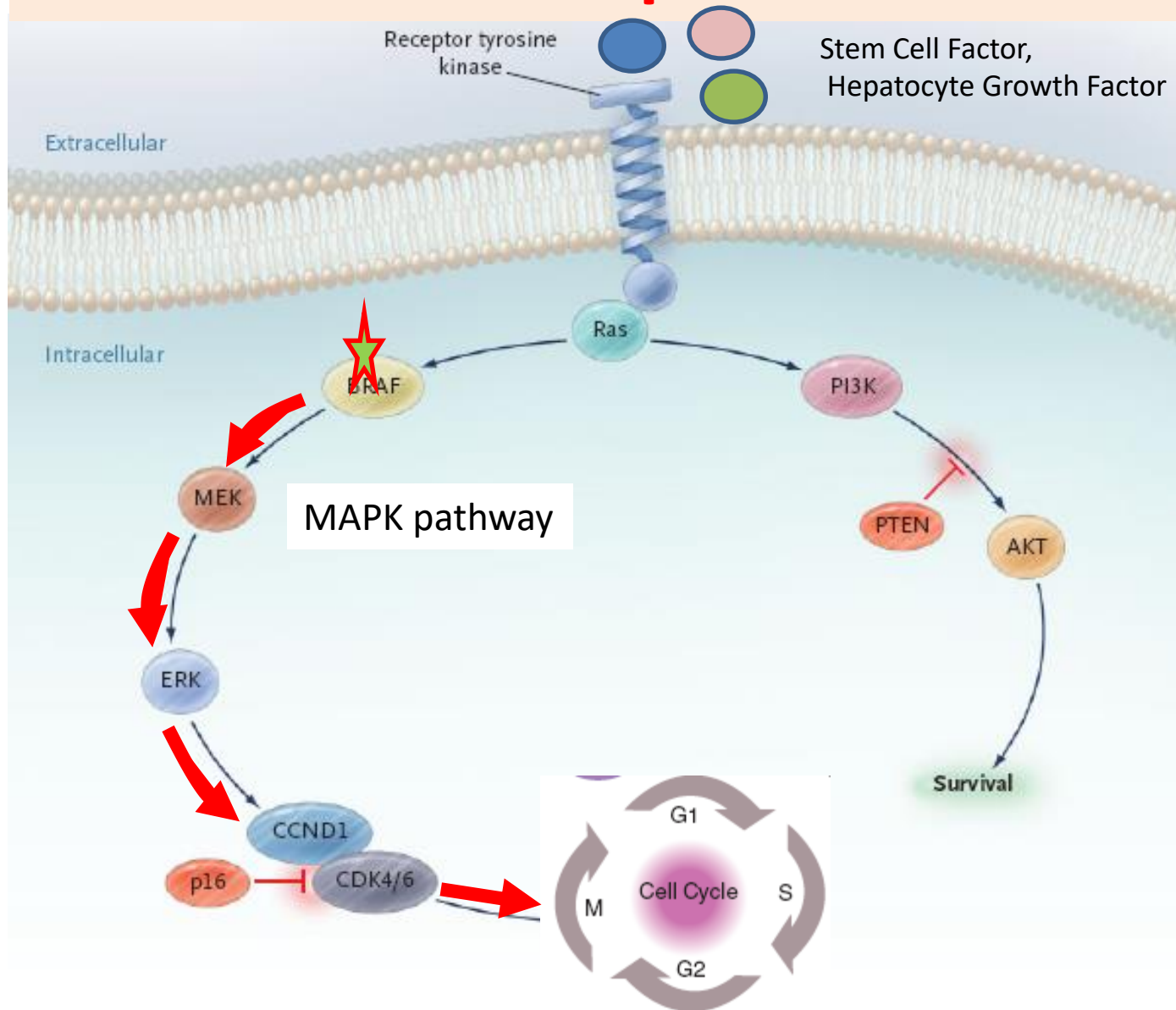
Tyrosine and serine/threonine kinase inhibitors (TKI)



Metastatic melanoma in 2010



BRAF V600E : une première cible



Mutated BRAF is present in many cancers:

- >50% melanomas
- ~10% colorectal
- ~8% all solid tumors

BRAF inhibition et résistance

Week15

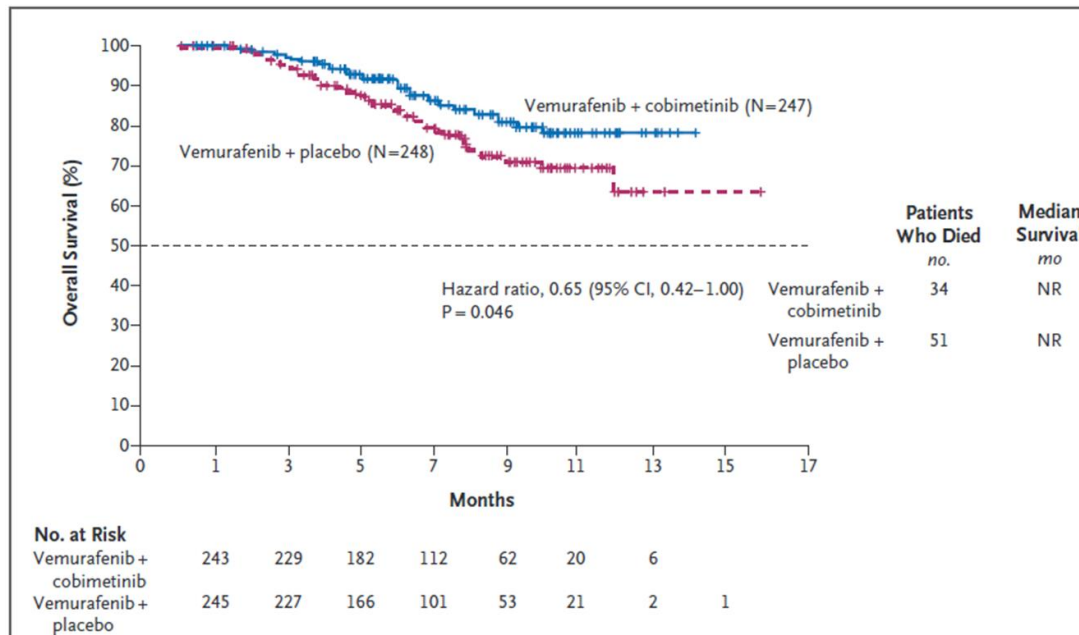
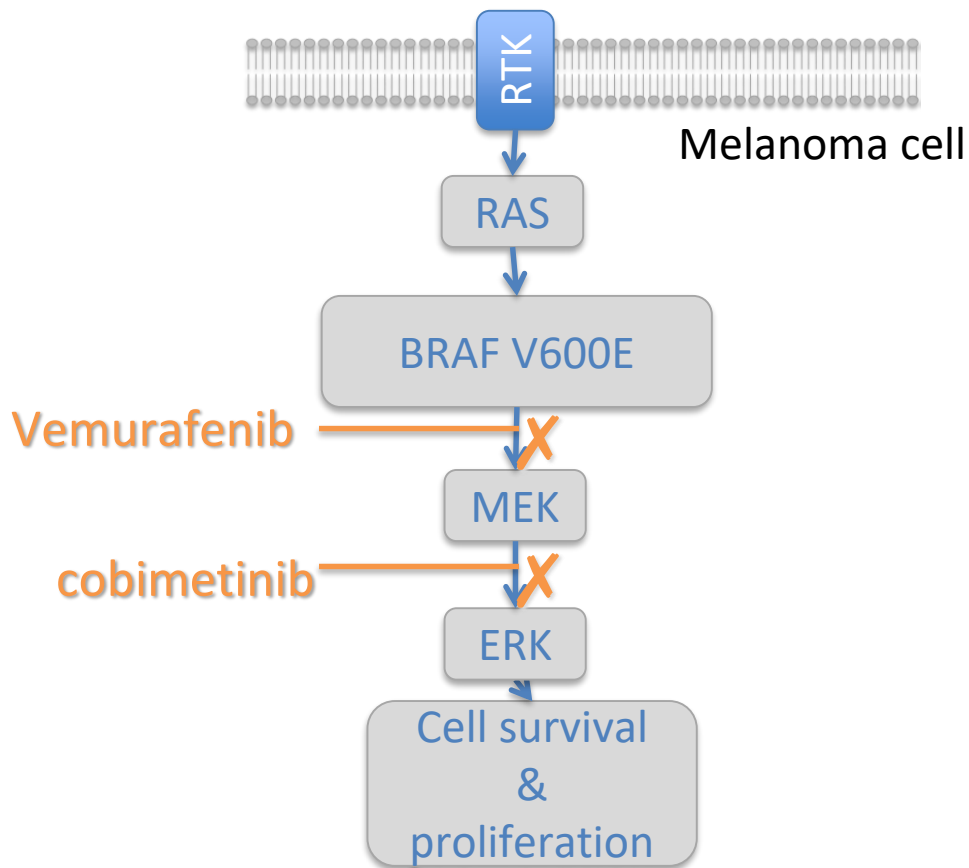


JCO 2011 , N Wagle

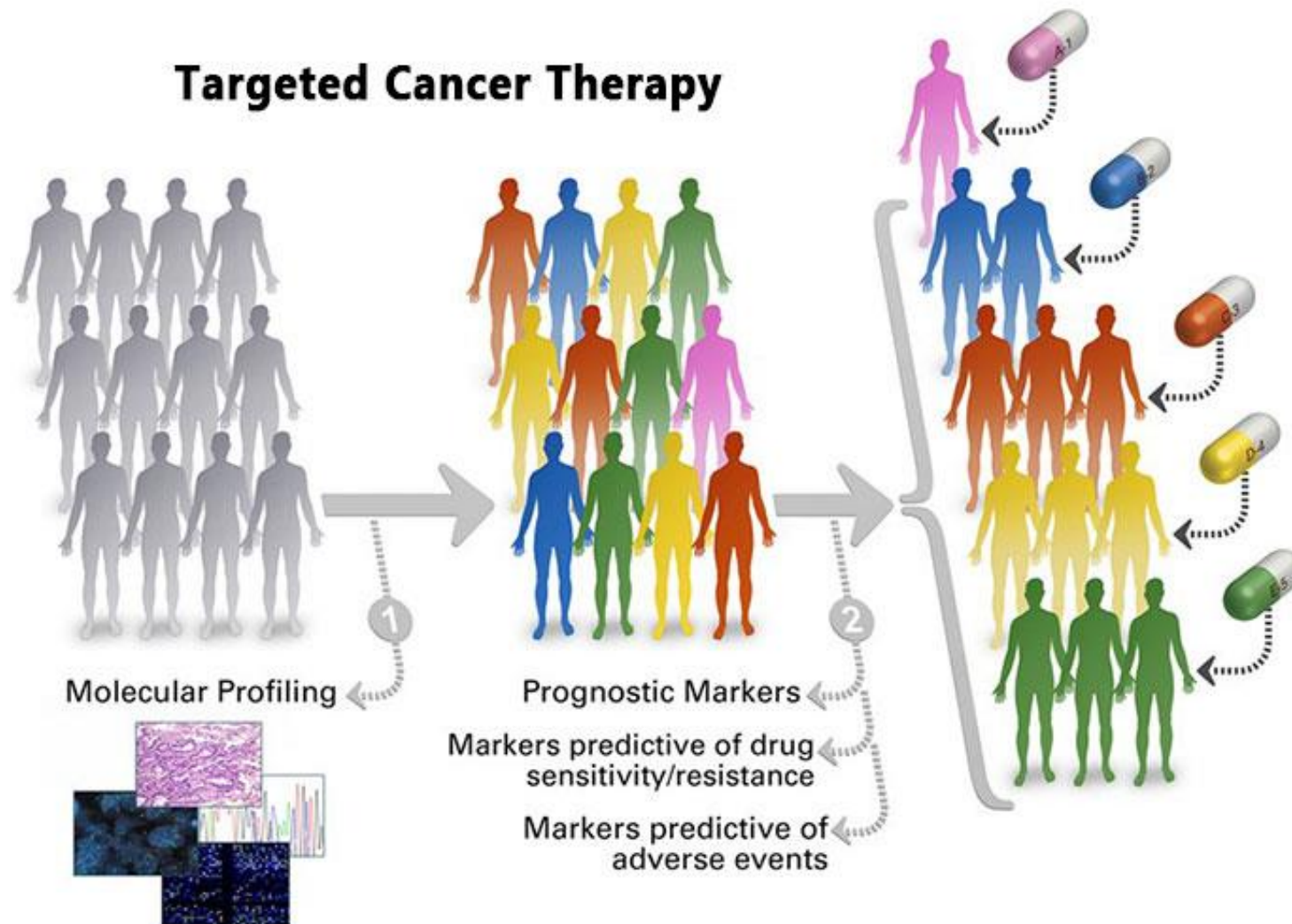
ORIGINAL ARTICLE

Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma

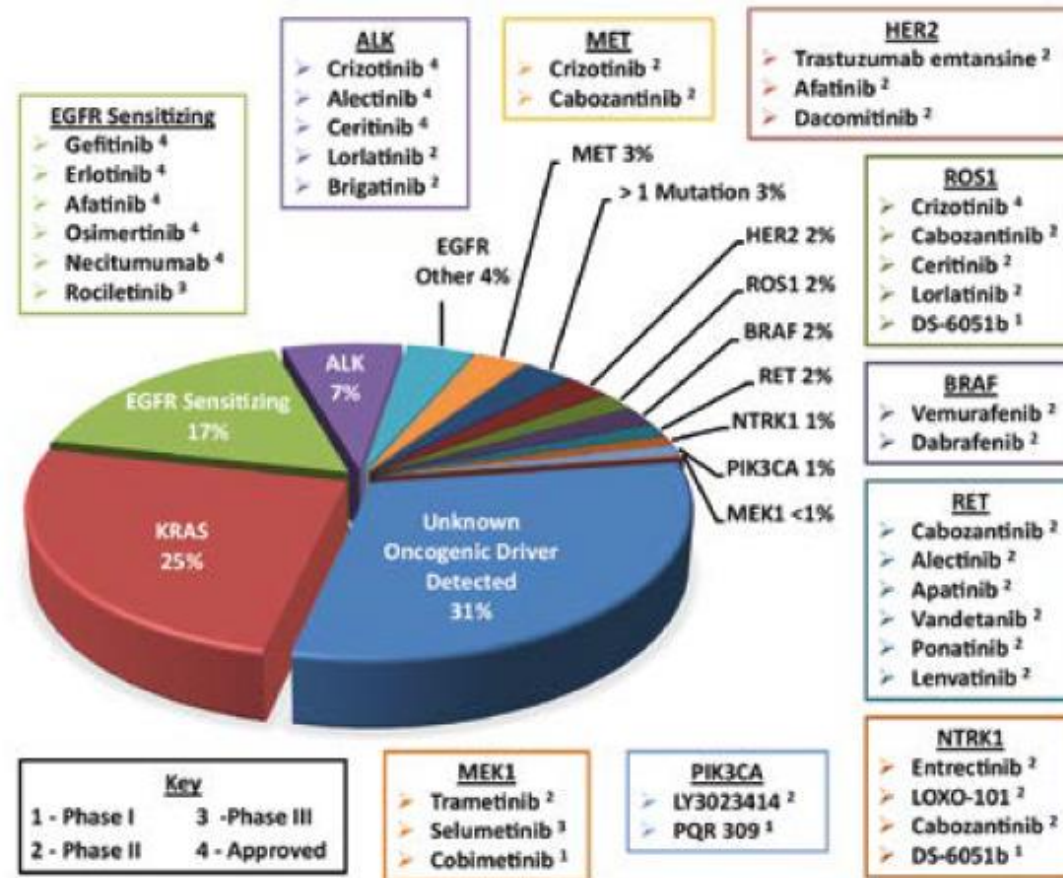
James Larkin, M.D., Ph.D., Paolo A. Ascierto, M.D., Brigitte Dréno, M.D., Ph.D.,



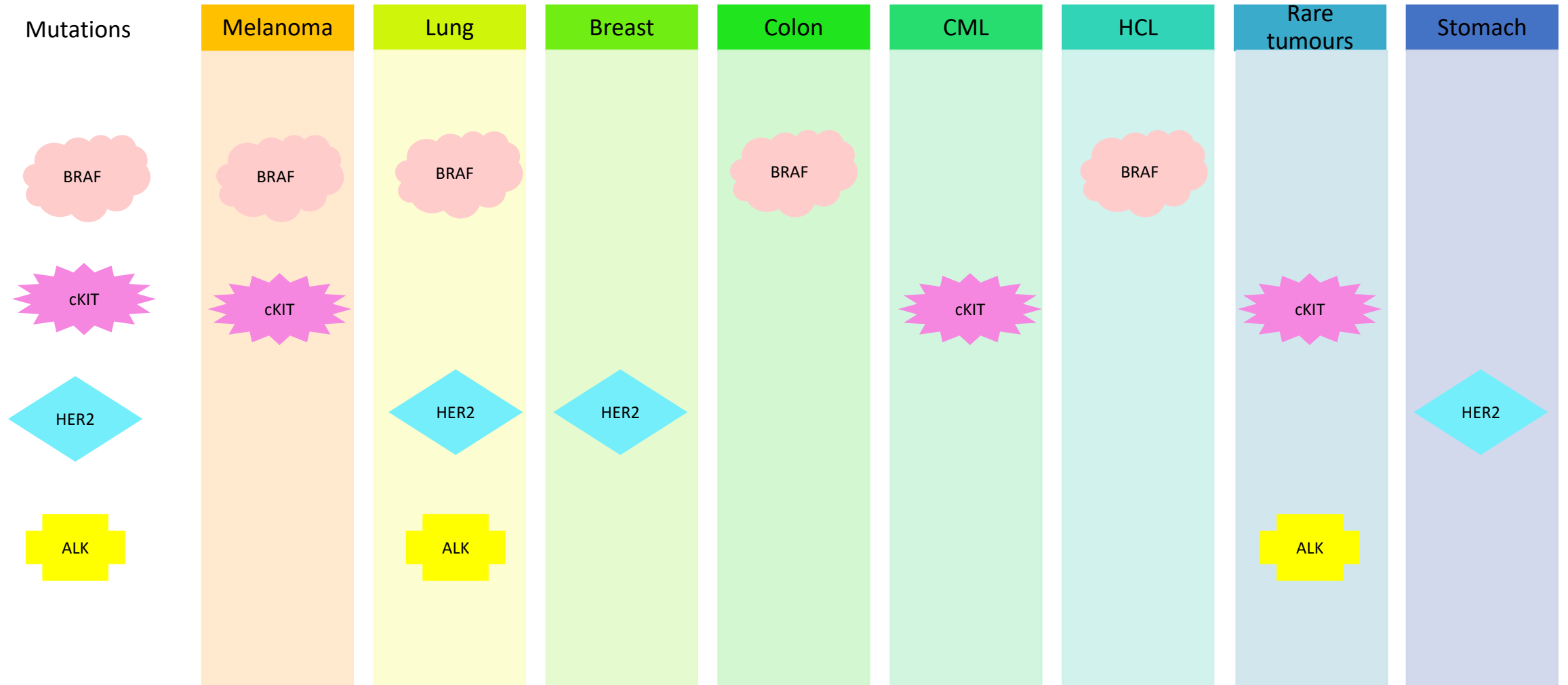
Traitements ciblés : l'ex du cancer du poumon



Cancer du poumon (adenocarcinoma) - TKIs



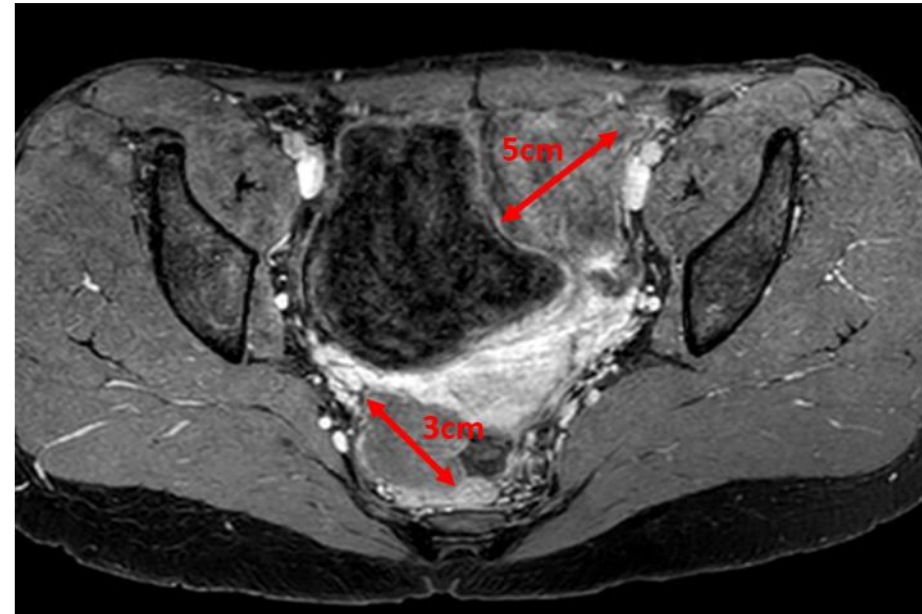
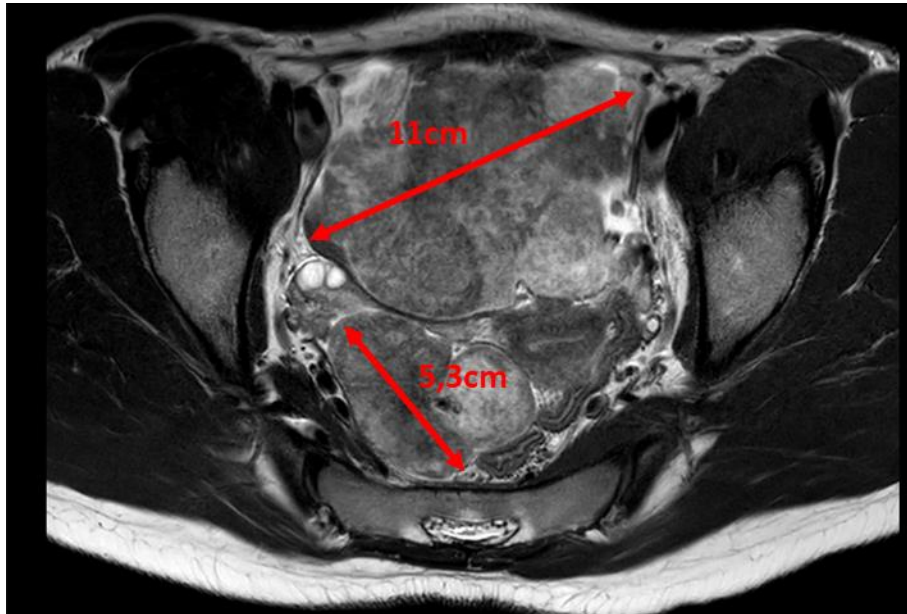
Traitement : de l'organe au génome



Tumeur myofibroblastique inflammatoire

Translocation ALK

Jeune femme de 22 ans avec polyurie depuis 3 mois



Inhibiteur de translocation ALK – Crizotinib – 3 mois

Immunothérapie des cancers (1891-2020)

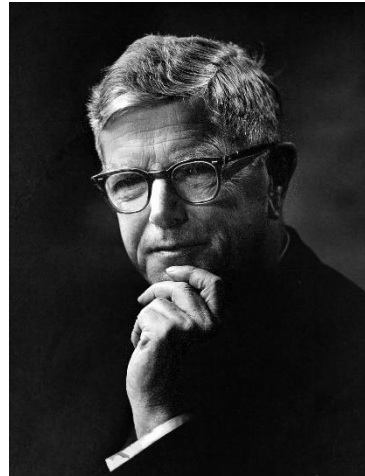
illusion → rêve → réalité



WB Coley

Bacterial toxin
To treat sarcoma

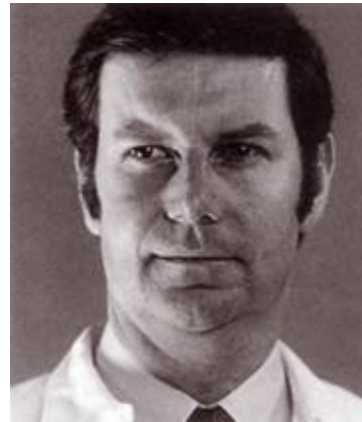
Ann of surgery 1891



FM Burnet

The concept of
immunosurveillance

Prog Exp Tumor Res 1970
Nobel Price 1960



JC Cerottini

T cells can
Kill tumor cells

Immunology 1968
J Exp Med 1981

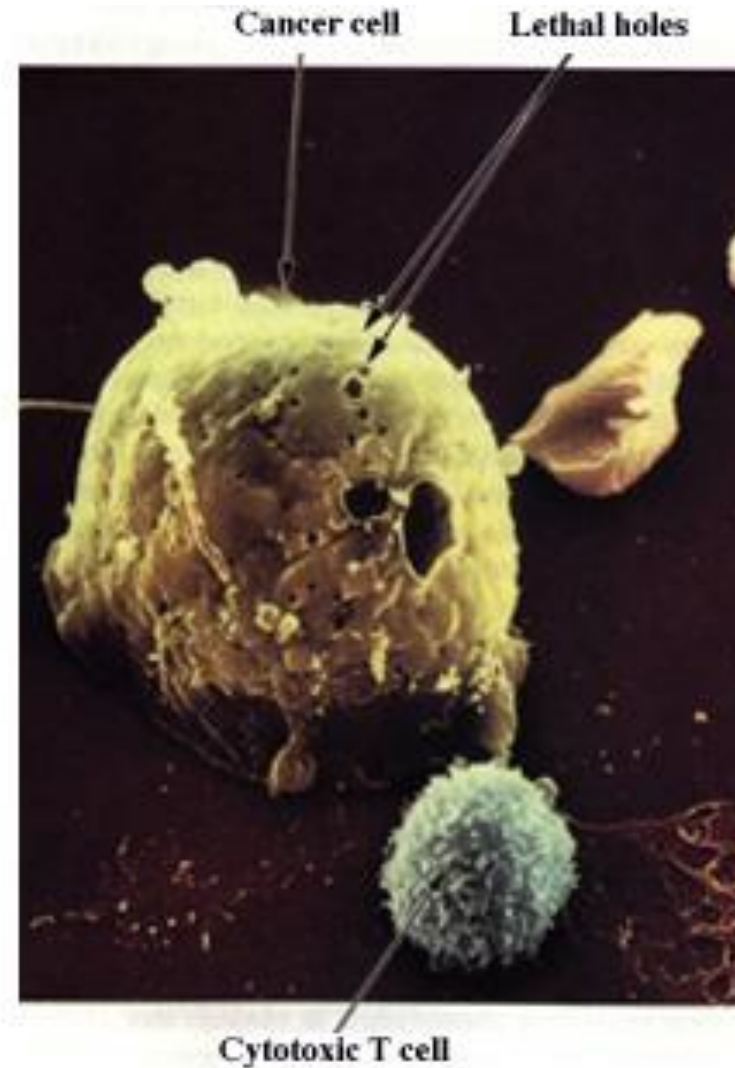
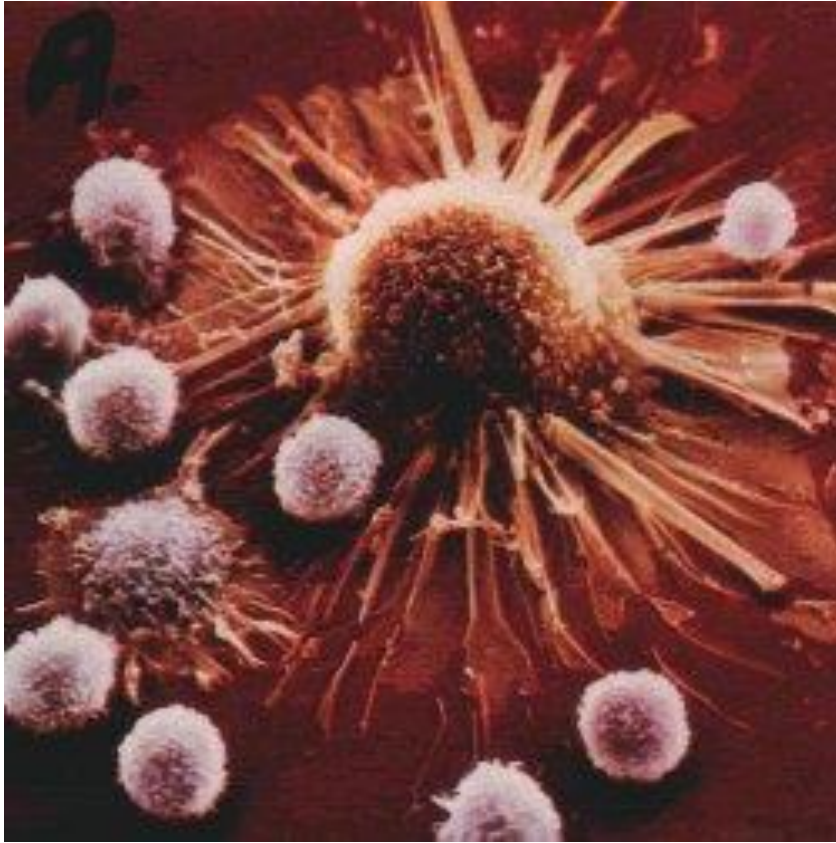


Tasuku Honjo /James Allison

Checkpoint molecules

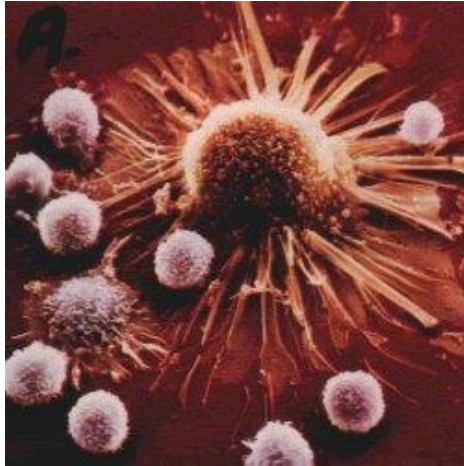
Nobel Price 2018

Lymphocytes T : les « tueurs » du système immunitaire

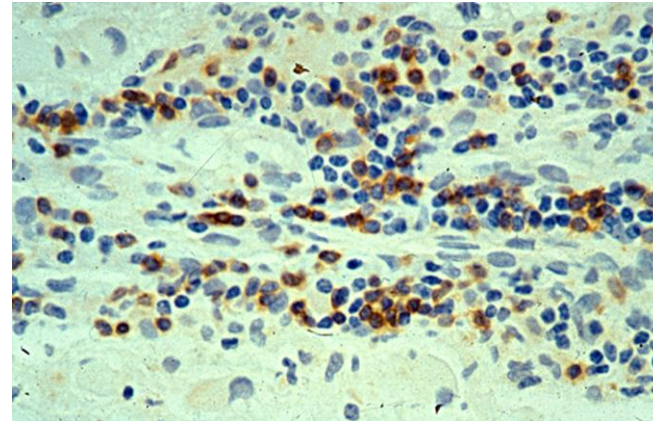


T cells

killing



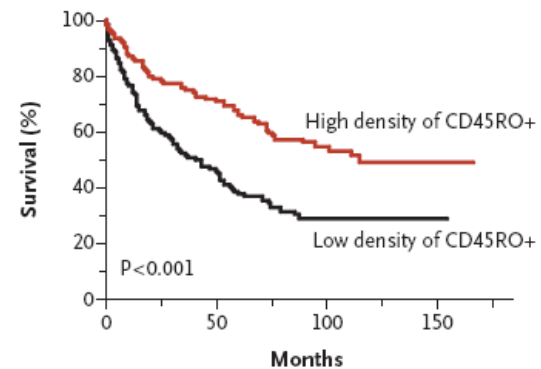
invasion



Spontaneous regression



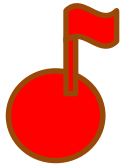
Better prognosis



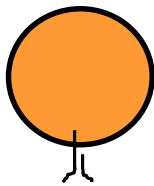
Une patrouille de surveillance



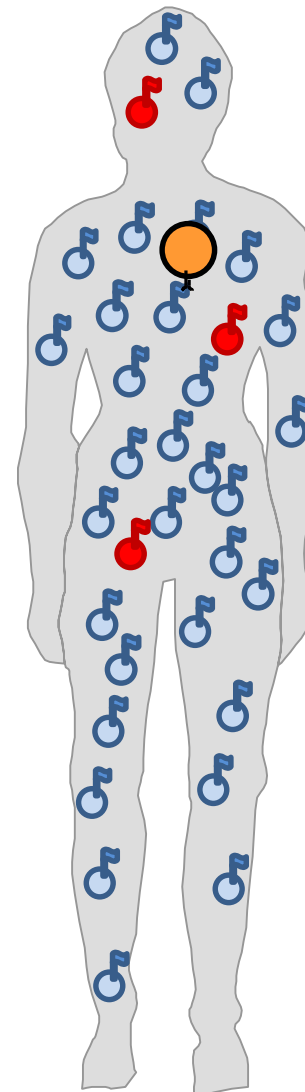
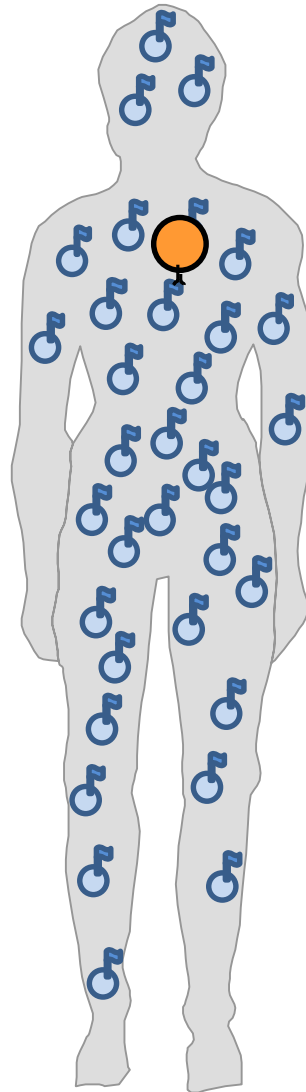
Cellule normale



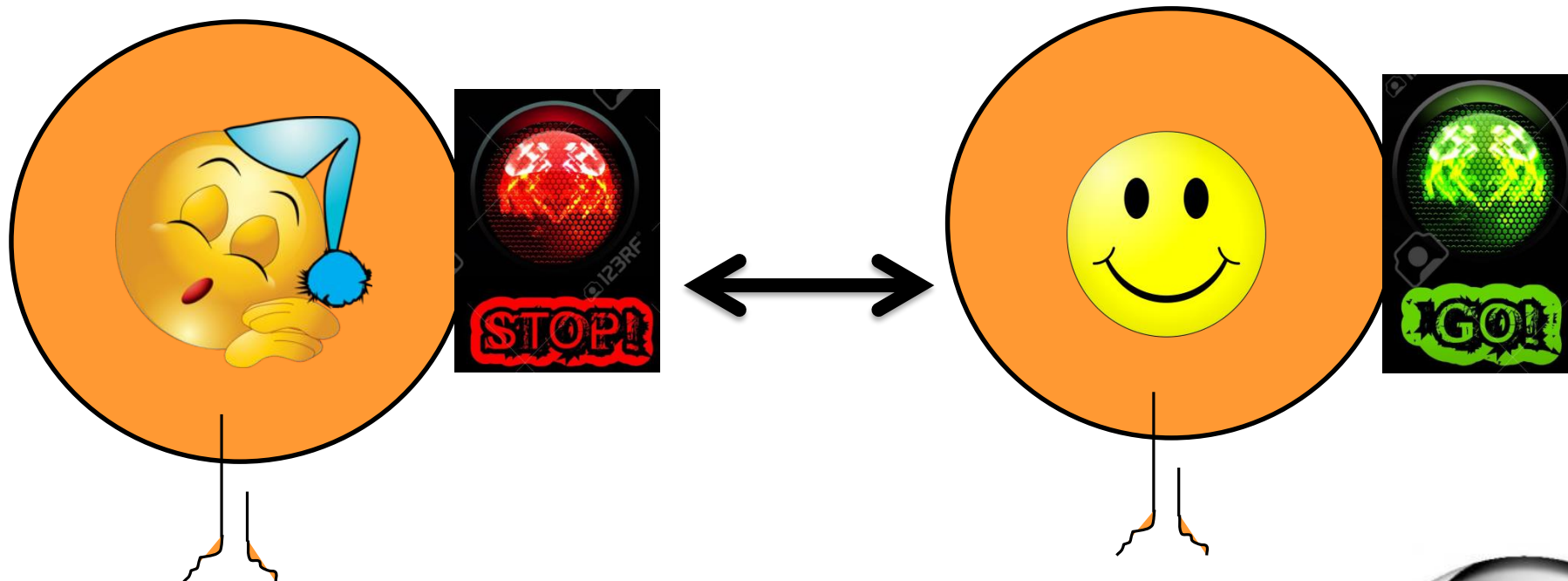
Cellule cancéreuse



lymphocyte



Yin et Yang du système immunitaire

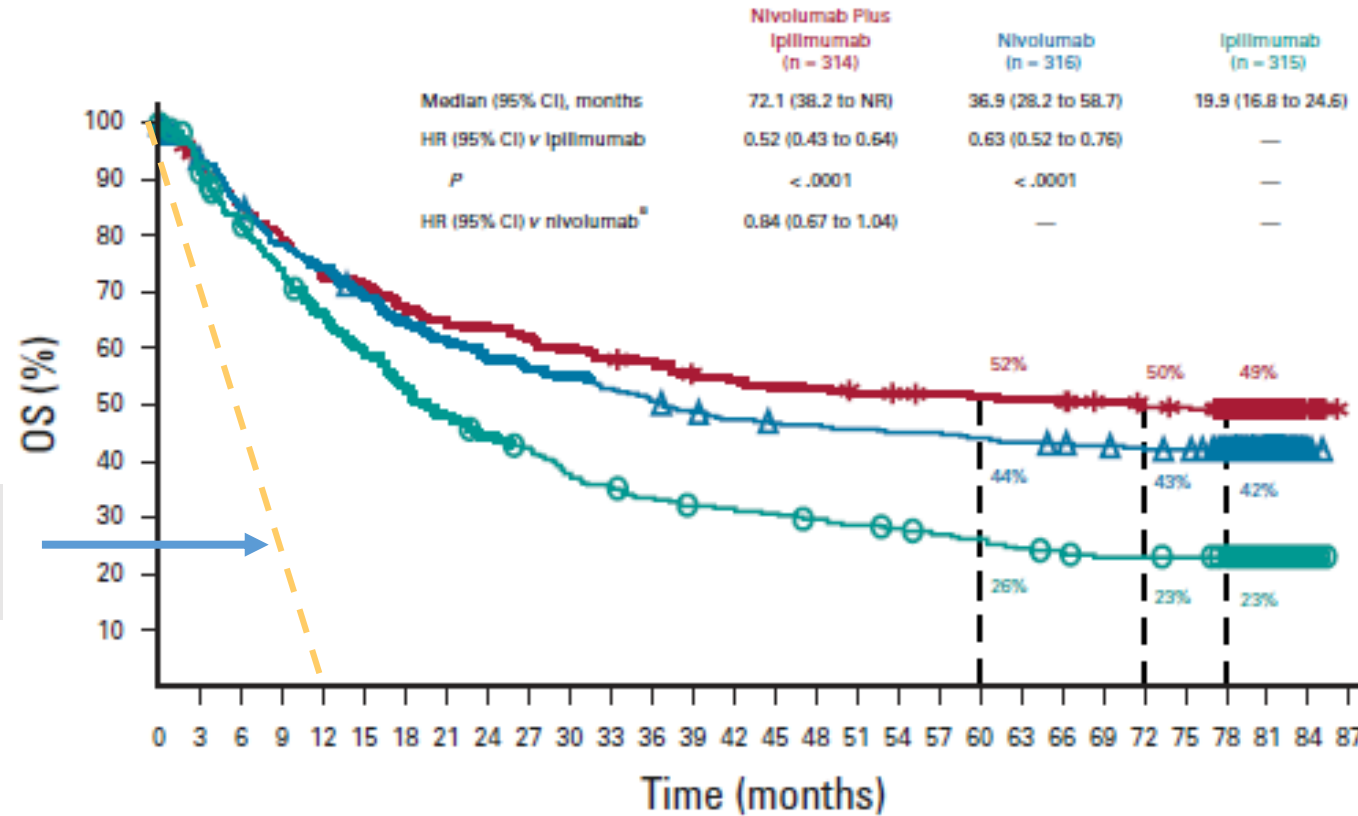


Metastatic melanoma

Long term outcomes with checkpoint inhibitors

Phase III Checkmate 067

B



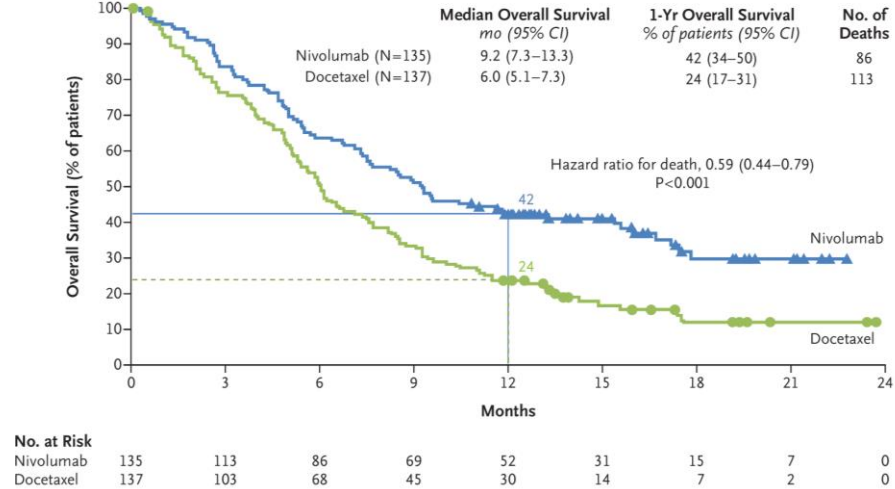
Survie en 2010

No. at risk:

Nivolumab plus ipilimumab	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	138	66	10	0
Nivolumab	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	117	59	3	0
Ipilimumab	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	61	32	7	0

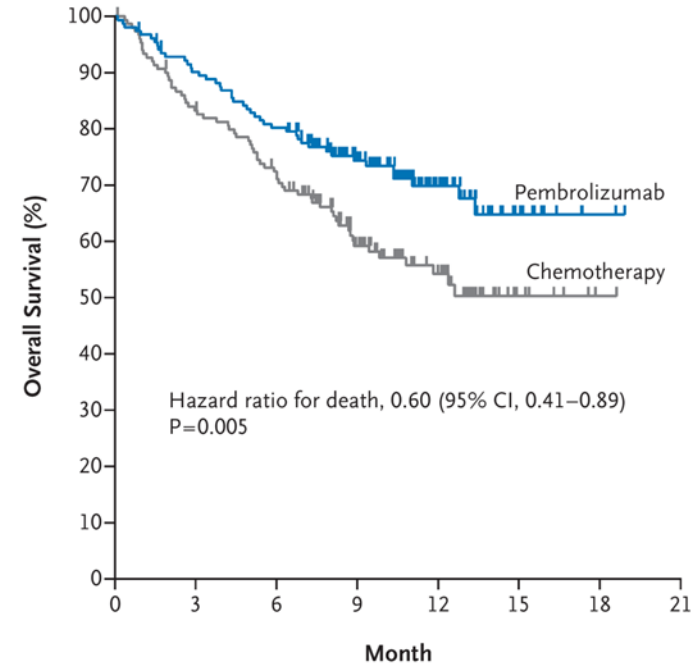
Cancer du poumon non petites cellules, métastatique

2nd line



Brahmer, NEJM 2015

1st line PDL1 > 50 %



Reck, NEJM 2016

En pratique en 2023

Approved:

Metastatic Melanoma 1st line)

Melanoma adjuvant

NSCLC (alone or with CT)

Head and Neck

Bladder

Kidney

Hodgkin (relapse)

Colon MSI high

Gastric cancer

Merkel

Skin cancers

HCC

TNBC

Mesothelioma

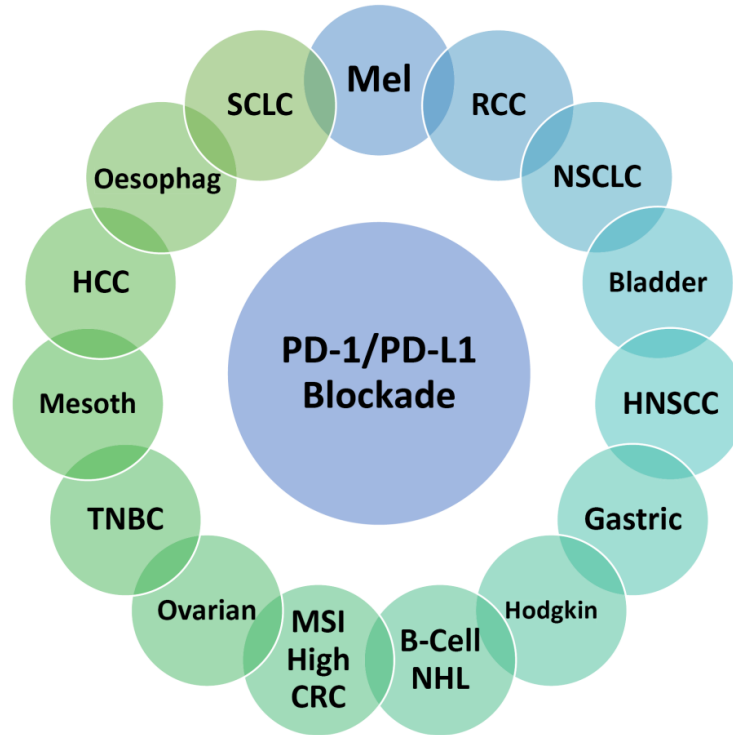
Breast TN

Limited activity

Breast other

Pancreas, Prostate, Sarcome,

Glioblastoma

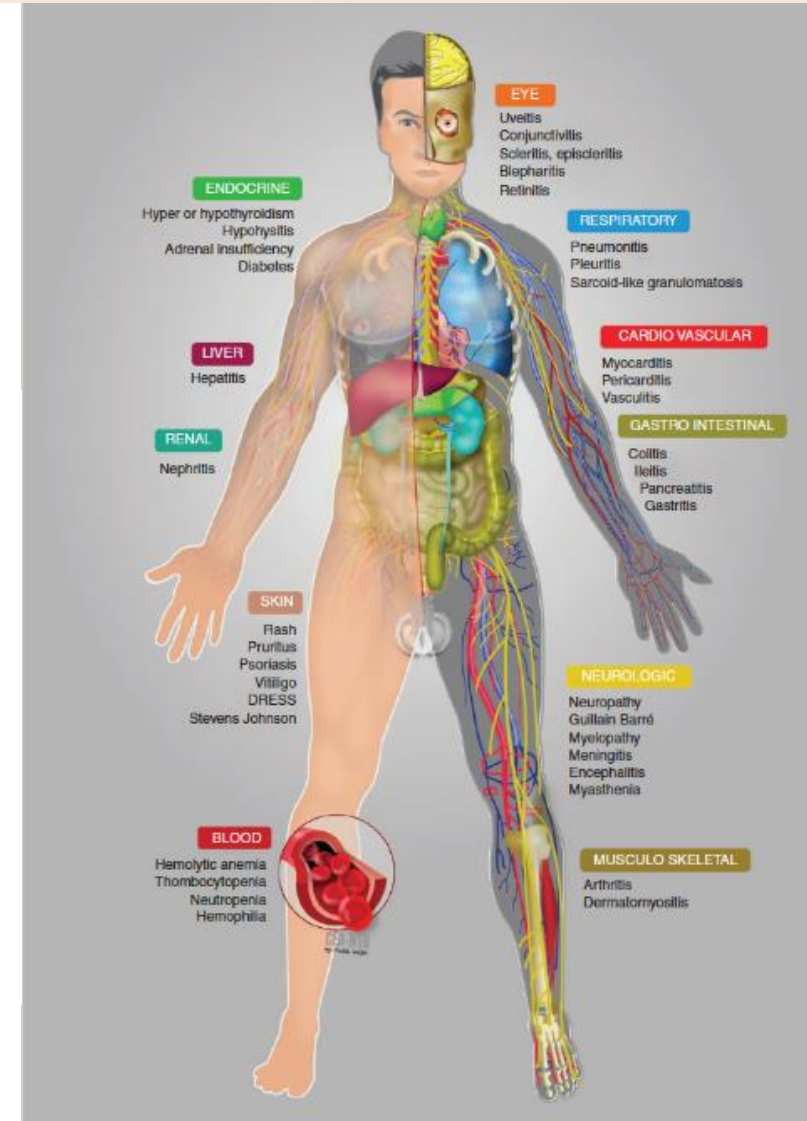
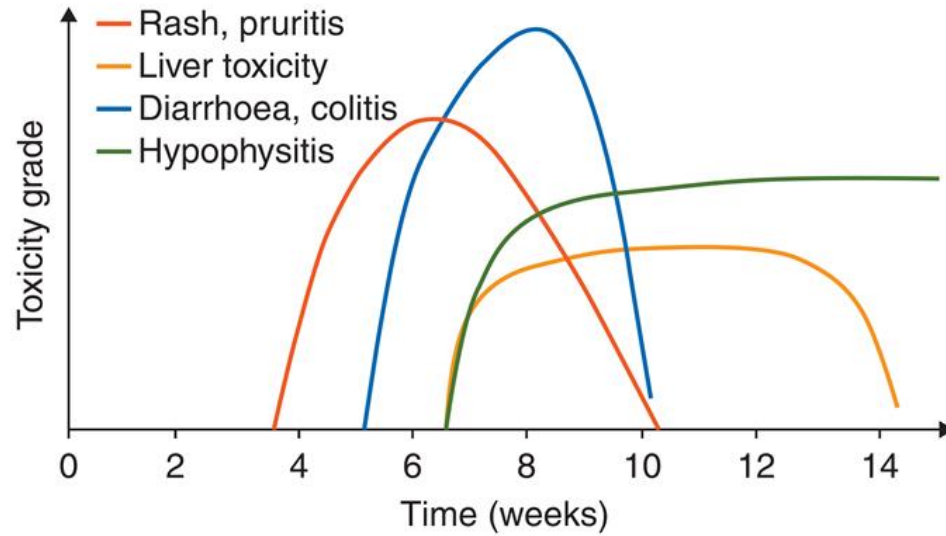


Many compounds

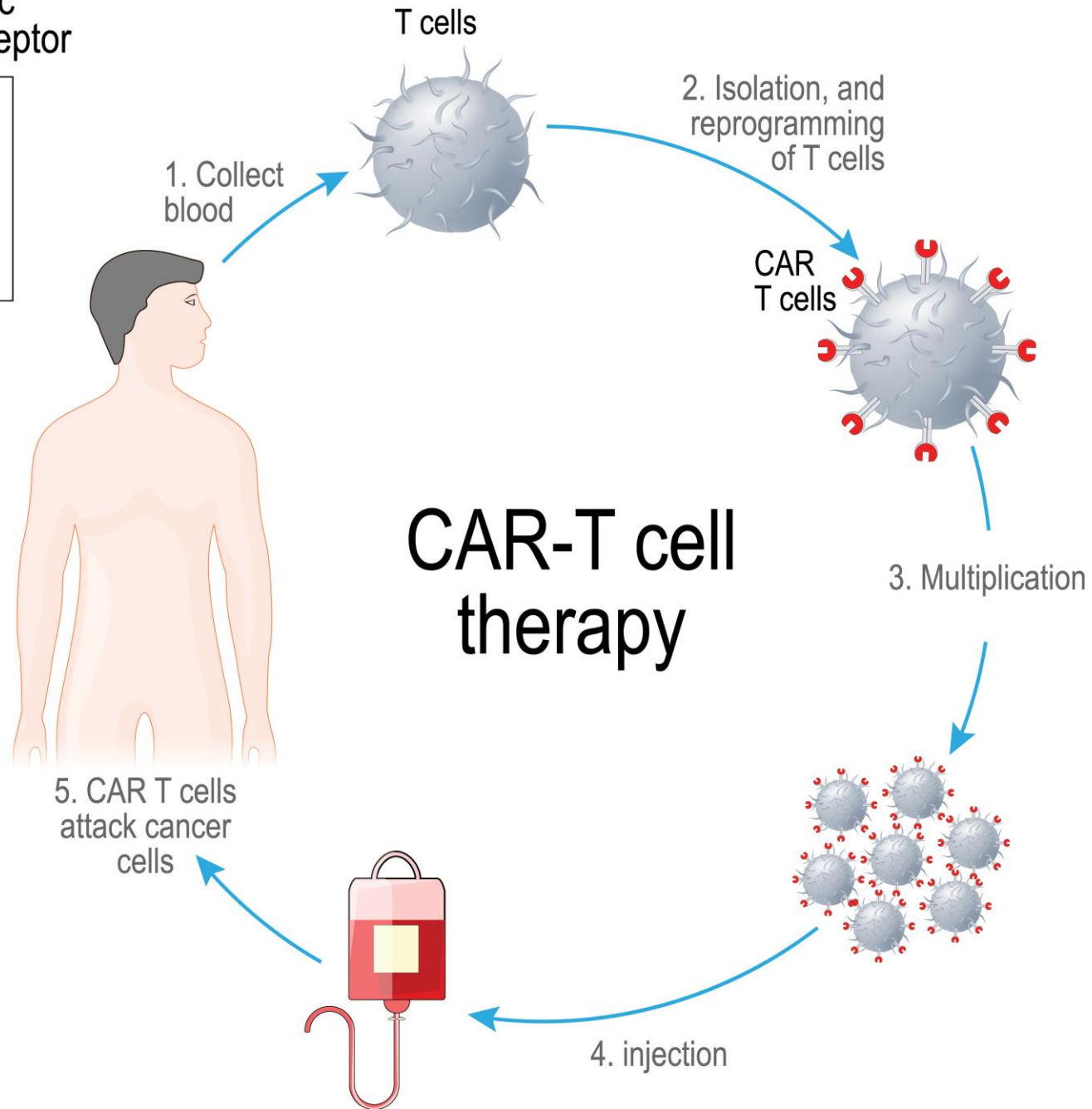
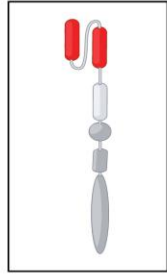
- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Durvalumab
- Atezolizumab
- Avelumab
- Ipilimumab
- Cemiplimab
-

Except Melanoma, Merkel & Hodgkin' lymphoma
< 25% responses to ICI

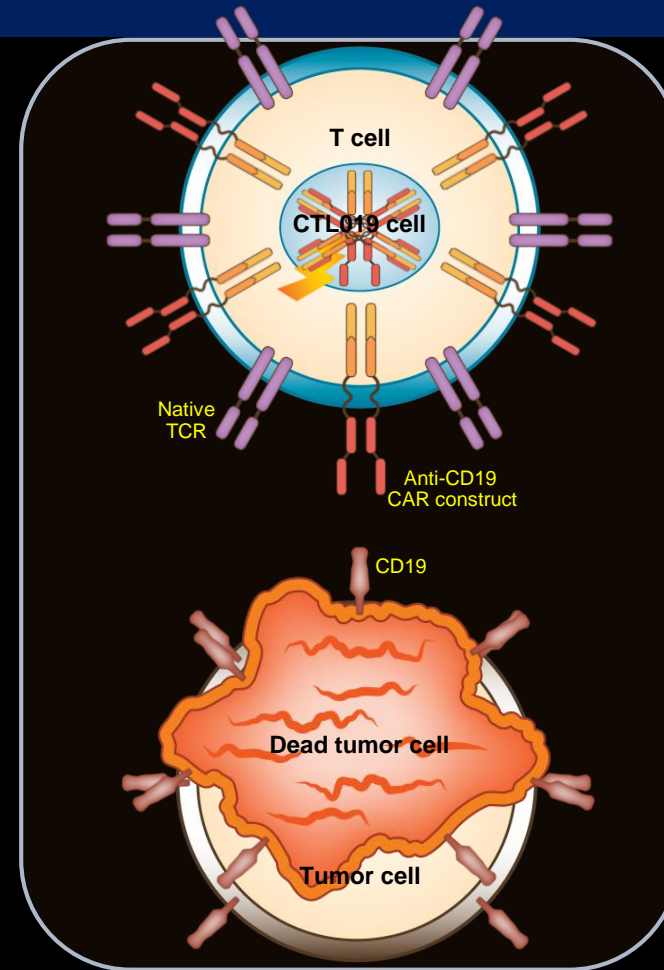
Toxicité : Variable, non-prédictible et potentiellement sévère



Chimeric antigen receptor



The Chimeric Antigen Receptor (CAR) – Synthetic Immunoreceptor



Courtesy of David L. Porter

Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

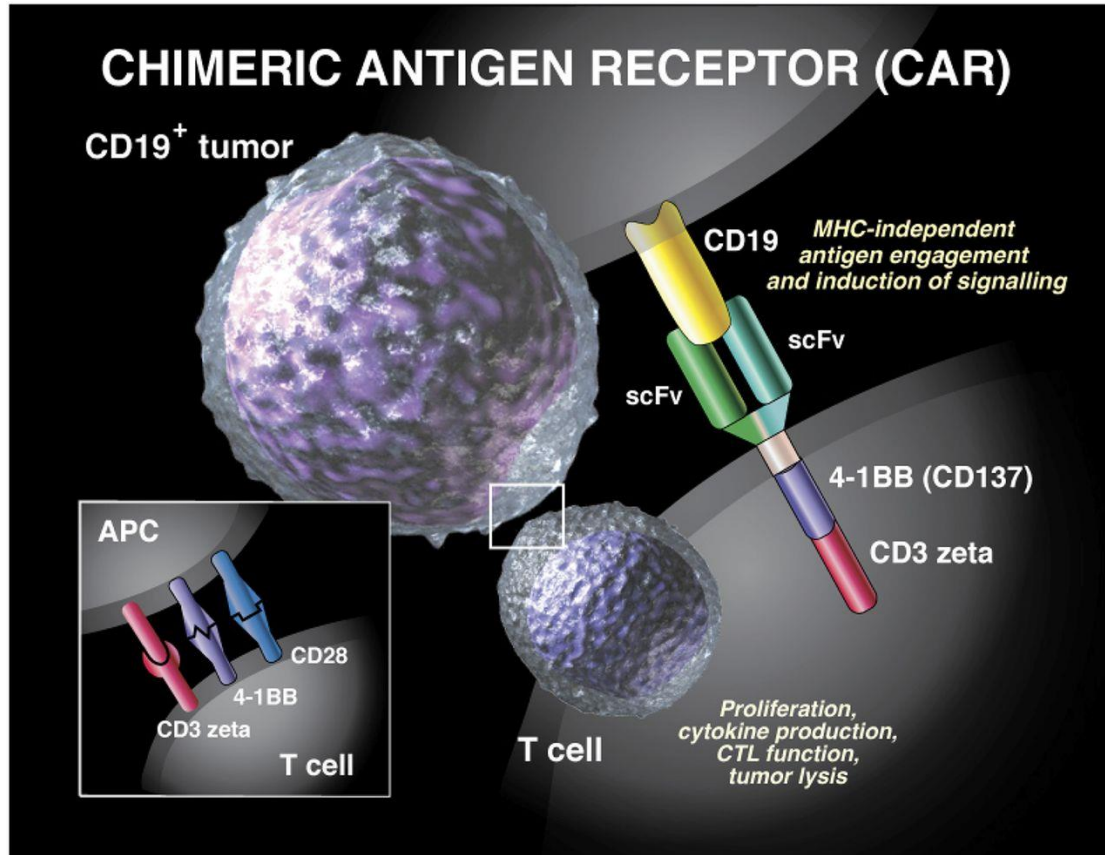
Shannon L. Maude, M.D., Ph.D., Noelle Frey, M.D., Pamela A. Shaw, Ph.D.,
Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David M. Barrett, M.D., Ph.D.,
Nancy J. Bunin, M.D., Anne Chew, Ph.D., Vanessa E. Gonzalez, M.B.A.,
Zhaohui Zheng, M.S., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahnke, Ph.D.,
Jan J. Melenhorst, Ph.D., Susan R. Rheingold, M.D., Angela Shen, M.D.,
David T. Teachey, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Carl H. June, M.D.,
David L. Porter, M.D., and Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D.

N = 30

Refractory or relapsing ALL

CR in 27 / 30 !!

Overall survival 6 months 78 %



CAR T cells approuvés par Swissmedic en Suisse

INDICATIONS

CIBLE

RELAPSING/REFRACTORY ALL

(CD19)

RELAPSING / REFRACTORY DLBCL

(CD19)

RELAPSING MANTLE CELL LYMPHOMA

(CD19)

RELAPSING MULTIPLE MYELOMA

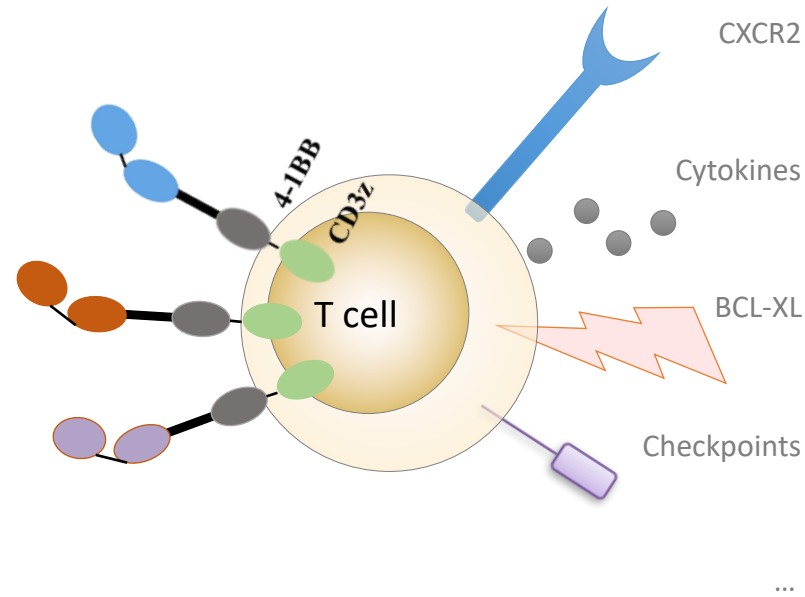
(BCMA)

→ CARs de nouvelles générations



Plusieurs cibles

Multiples fonctions biologiques
Introduites génétiquement



Trafficking
(Kershaw, *Hum. Gen. Ther.* 2002)

Proliferation
(Lo, *Mol. Immunol.* 2008)

Survival
(Eaton, *Gen. Ther.* 2002)

Blocking inhibitory signals
(Prosser, *Mol. Immunol.* 2012)

... **and much more!**

→ Espoir pour les tumeurs solides

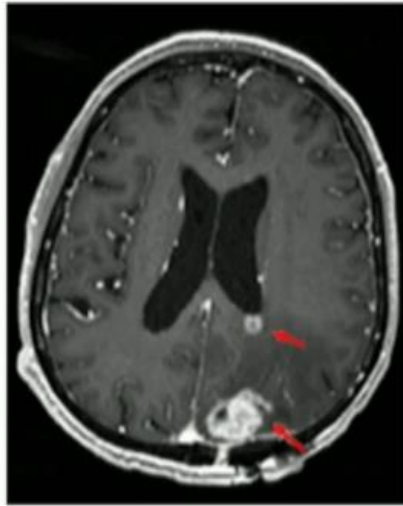
24 hours post-CART

1 month post-CART

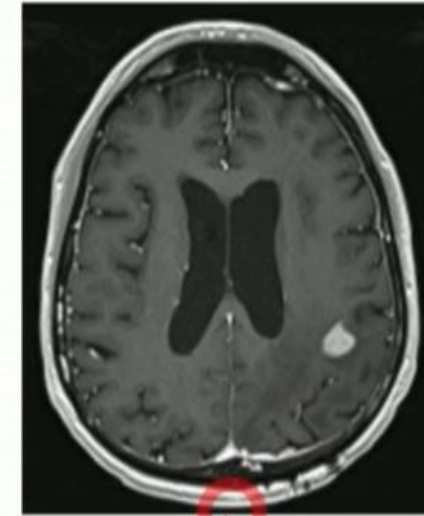
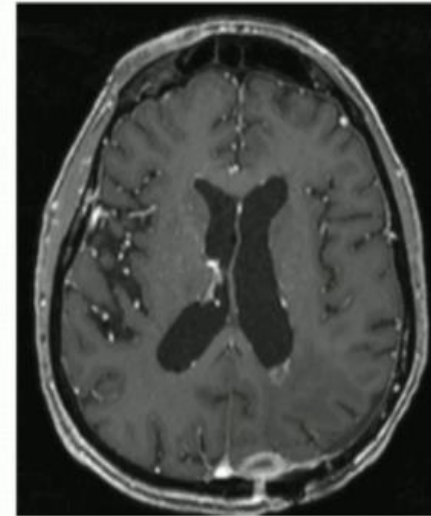
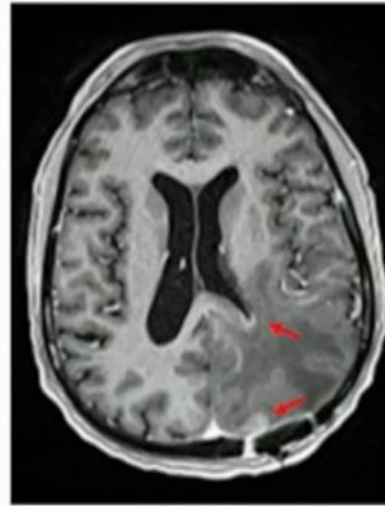
3 months post-CART

T1 post-contrast

Before infusion

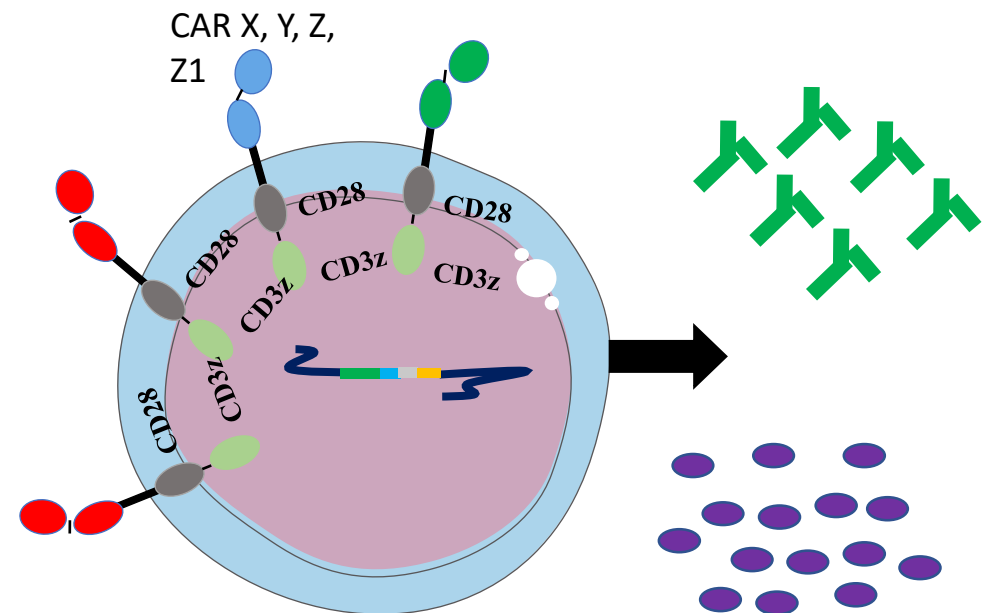


After infusion



***Disease progression –
patient elected for re-irradiation***

Traitements multivalents à la carte



Défis et enjeux pour la prochaine décennie

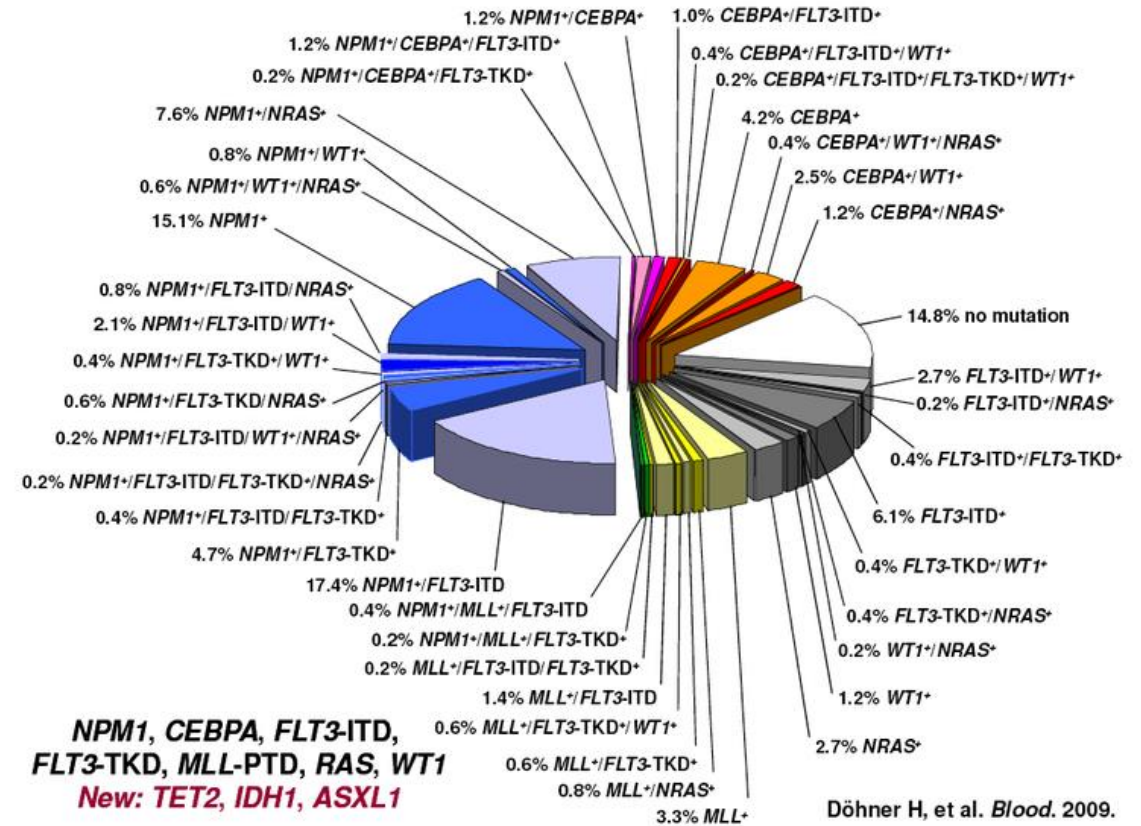
1. Complexité diagnostique et thérapeutique → Oncologie de précision



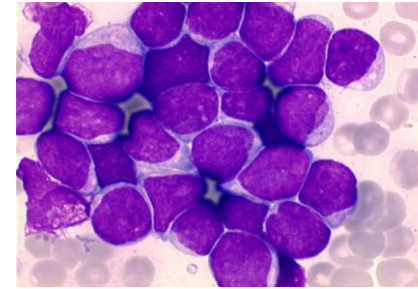
2000



2023



Oncologie de précision



Code-barres pour dg



Code-barres pour traitement



Efficacy	++++
Toxicity	--
COST	- ?

Défis et enjeux pour la prochaine décennie

1. Complexité diagnostique et thérapeutique
→ Oncologie de précision
2. Coût, production, disponibilité
→ Quel rôle pour les professionnels de santé?



Défis et enjeux pour la prochaine décennie

1. Complexité diagnostique et thérapeutique
→ Oncologie de précision
2. Coût, production, disponibilité
3. Meilleure prévention ?



Facteurs de risque connus

Non-modifiables:

- Age, sexe, prédispositions génétiques

Modifiables: 30-50% des cancers

- **Métabolique:** obésité
- **Comportemental:** tabac, alcool, régime alimentaire, manque d'activité physique, exposition solaire
- **Environnemental:** exposition à des substances exogènes nocives (amiante, radon, pollution), infections par des agents carcinogènes (HBV, HCV, HP, HPV)



Arrêtez de fumer



Attention au
sédentarisme



Évitez de consommer
trop d'alcool



Mangez sainement



Faites des exercices



CONSEILS POUR PRÉVENIR LE CANCER

Copyright Creapharma 2021



Soignez les
infections



Attention à la
pollution



Protégez-vous du
soleil



Évitez le surpoids



Limitez la
consommation de sel



ALAN
GHITIS
ASSOCIATION
AGAINST
MELANOMA
CANCER



MEMORIAL ALAN GHITIS

Slalom Géant- Samedi 9 mars 2024- Cry d'Er

Inscriptions:

Enfant CHF 25. Adulte CHF 35. reversé a l'Association Alan Ghitis

Bureau ESS Crans-Montana / tel +41(0)27 481 14 80 / info@esscrans-montana.ch

Défis et enjeux pour la prochaine décennie

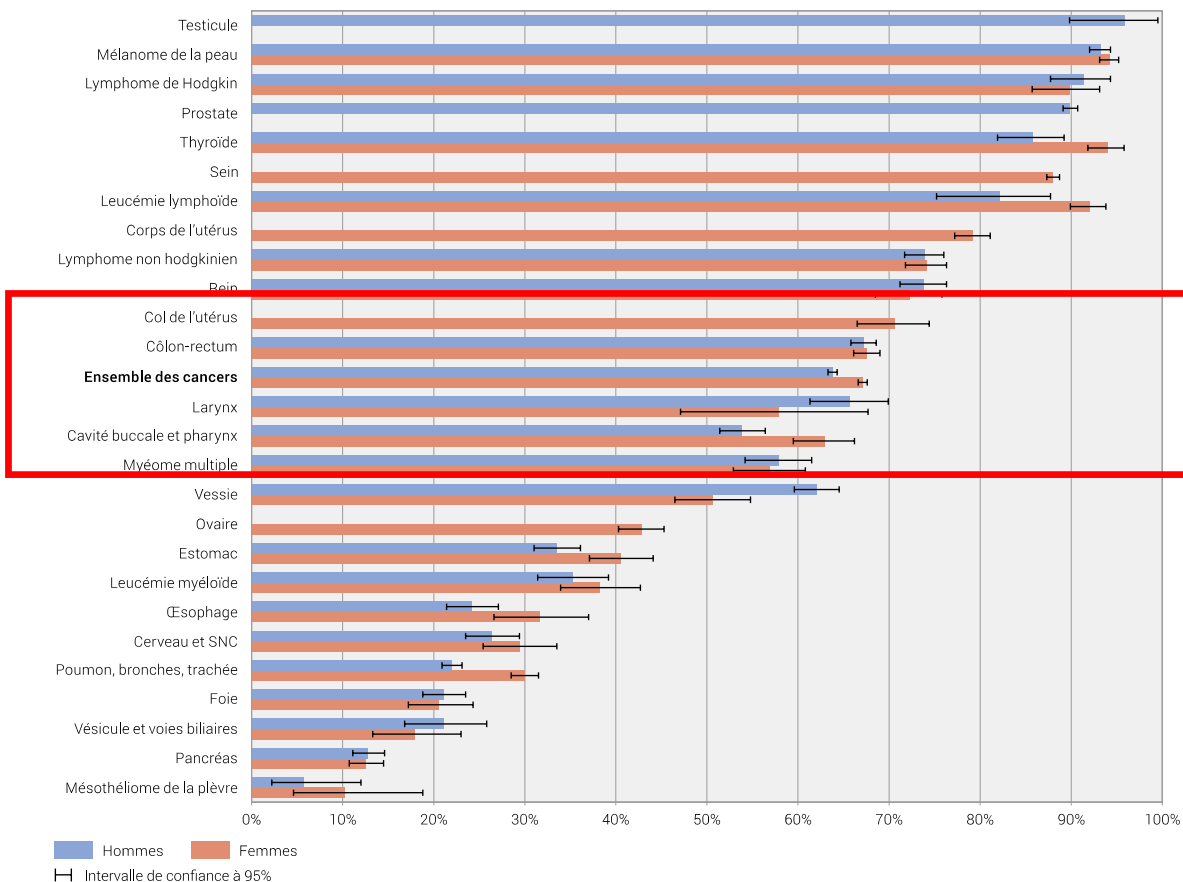
1. Complexité diagnostique et thérapeutique
→ Oncologie de précision
2. Coût, production, disponibilité
3. Meilleure prévention ?
4. Chronicisation du cancer :
→ rôle sociétal de l'oncologue?



Espérance de vie prolongée

Survie relative à 5 ans, selon la localisation cancéreuse, de 2013 à 2017

G3.9



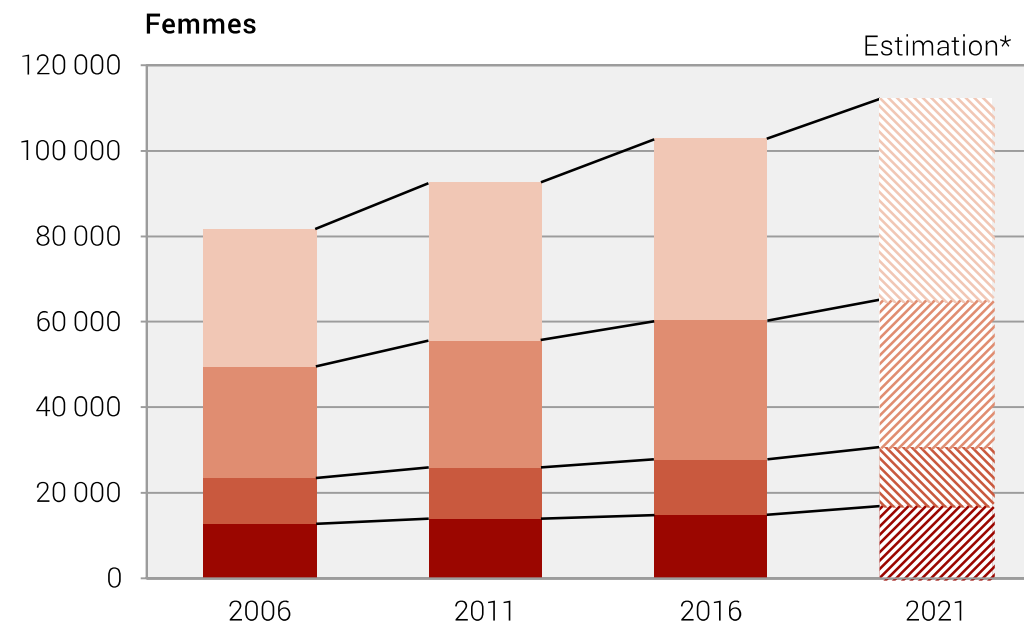
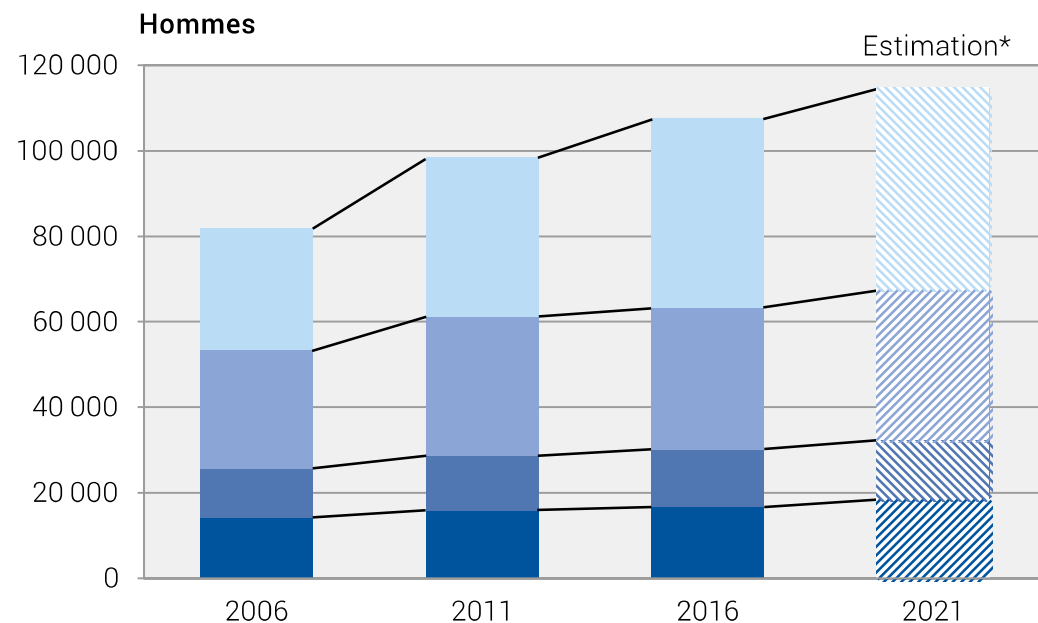
Adultes vivants 5 ans après les dg :
65%

¹OFS. Le cancer en Suisse. NICER, Rapport 2021

Amélioration de la durée de vie → hausse de la prévalence

Ensemble des cancers: nombre de malades (prévalence)

G3.11



Années depuis le diagnostic

0-1 1-2 2-5 5-10

Années depuis le diagnostic

0-1 1-2 2-5 5-10

* Projection à partir des données de 2007 à 2016

Source: ON

**Augmentation progressive du nombre de personnes vivant
avec ou après un cancer (0-10 ans)**

© OFS 2021

Un chiffre

> **300.000** personnes vivent en Suisse
avec ou après un cancer

Mais comment ?

Vivre avec ou après un cancer



Maladie et traitements entraînent des conséquences:

- Physiques
- Psychiques
- Sociales / professionnelles

Perte d'estime de soi



Comment accepter et s'adapter ?

Conséquences

- Personnelle
- Couple
- Famille
- Enfants
- Finances

Vivre avec un cancer ou après un cancer



© Nate Beeler

Obstacles administratifs

lenteur
ton
manque de flexibilité

Mauvaise compréhension
de la diversité des situations

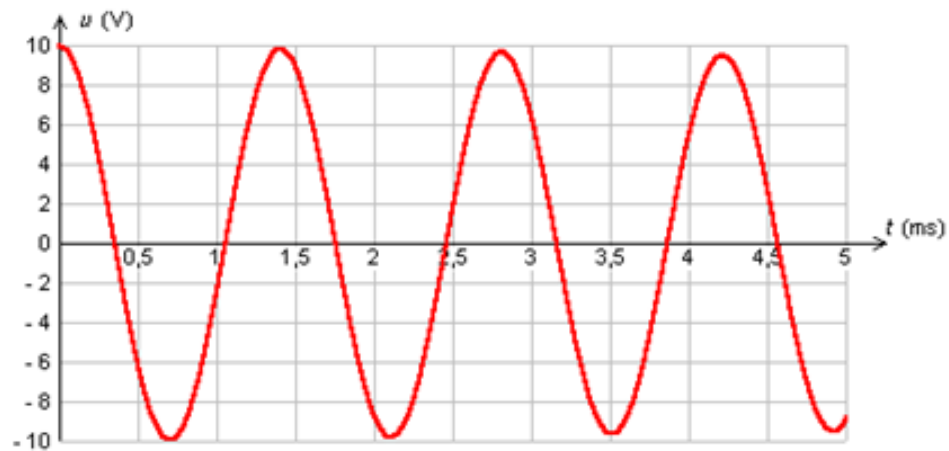
Perte de gains
Prêts bancaires

Remboursement de la médecine intégrative
psycho
Activité physique
Pleine conscience
Nutritionniste

Notre société aujourd'hui



Un patient avec un cancer



Retour au travail

Quid de la flexibilité ?

de l'emploi

de l'AI ?

Etude VICAN-5¹

la vie 5 ans après un diagnostic de cancer

4175 personnes avec un diagnostic de cancer
interrogées après un suivi de 2 puis 5 ans

63,5 %

Souffrent de séquelles dues au cancer ou/et aux traitements
Image du corps, douleurs, fatigue, troubles moteurs, difficultés sexuelles

Etude VICAN-5¹

la vie 5 ans après un diagnostic de cancer

Qualité de vie physique dégradée

48.8 % des hommes

52,6 % des femmes

Etude VICAN-5¹

la vie 5 ans après un diagnostic de cancer

Fatigue

48,7 %

Douleurs
(Chroniques 9/10)

73 %

Altèrent activités quotidiennes, réinsertion professionnelle

Etude VICAN-5¹

la vie 5 ans après un diagnostic de cancer

Dégradation qualité de vie mentale

32,5 %

46 % troubles anxieux

16 % troubles dépressifs

Etude VICAN-5¹

la vie 5 ans après un diagnostic de cancer

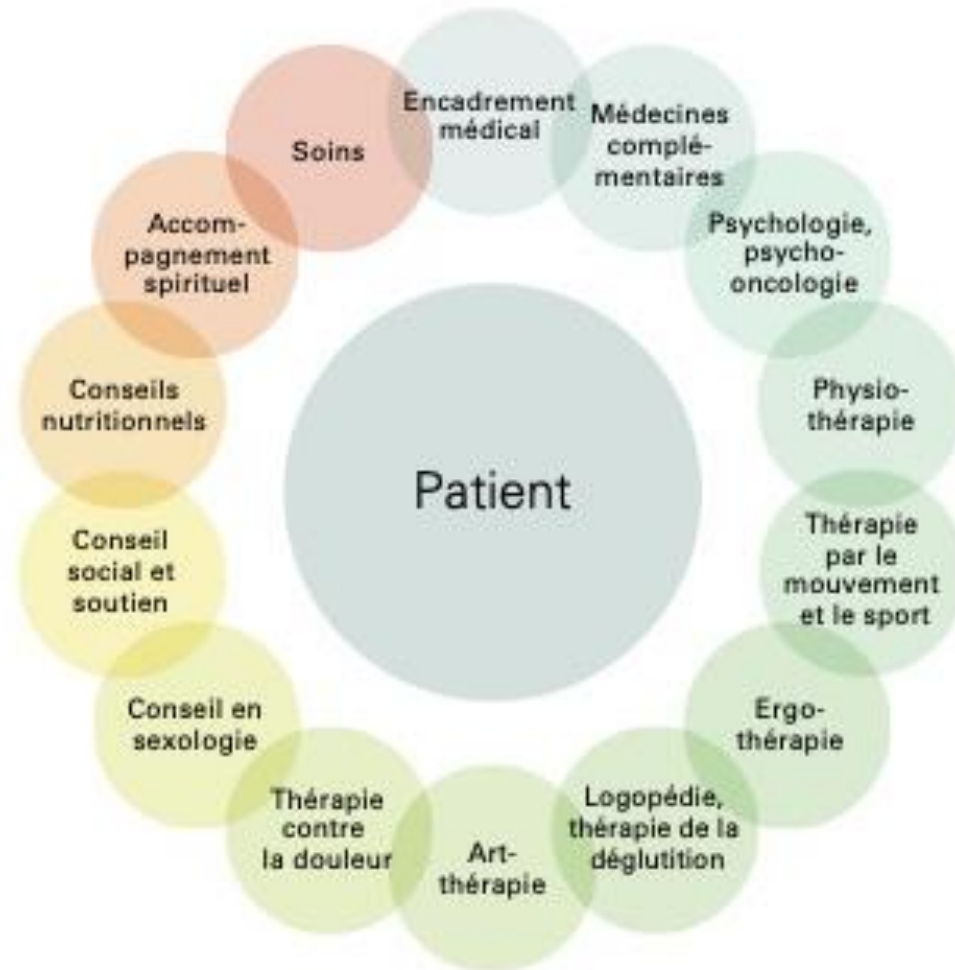
Baisse du revenu

26.3 %

Perte d'emploi
(surtout entre année 3 et 5)

20 %

Besoin de soutien pour se reconstruire → Médecine intégrative



Défis et enjeux pour la prochaine décennie

1. Complexité diagnostique et thérapeutique
→ Oncologie de précision
2. Coût, production, disponibilité
3. Meilleure prévention ?
4. Chronicisation du cancer :
→ rôle sociétal de l'oncologue?
5. Instabilité génétique



Instabilité génétique : le syndrome du caméléon

