

## Le point sur le traitement des cancers par l'association LAK / interleukine 2

En décembre 1985, dans un article publié par le *New England Journal of Medicine* [1], Steve Rosenberg et ses collègues du *National Cancer Institute* (NCI) à Bethesda proposaient une nouvelle approche de l'immunothérapie des cancers métastasés. Cette approche était fondée sur l'utilisation d'un facteur de croissance des lymphocytes cytotoxiques, l'interleukine 2 produite par les lymphocytes T4, pour activer in vitro la fonction tueuse de globules blancs de malades porteurs de tumeurs. Le principe du traitement était le suivant : un malade ayant un cancer métastaté recevait des injections d'interleukine 2 pendant plusieurs jours pour augmenter le nombre de ses lymphocytes cytotoxiques (*lymphokines activated killers*, LAK), puis les globules blancs étaient prélevés par cytophères répétées et cultivés in vitro avec l'interleukine 2. Au terme de ces cultures, les globules blancs modifiés in vitro étaient réinjectés au malade. Ce dernier recevait en outre l'interleukine 2 pendant plusieurs jours pour faire proliférer les lymphocytes cytotoxiques ainsi induits. Le groupe de Steve Rosenberg rapportait ainsi quelques réponses significatives chez des malades porteurs de métastases hépatiques et pulmonaires, de mélanomes ou de cancers du rein.

La publication de ces premiers travaux a suscité un grand intérêt et a provoqué le démarrage d'essais thérapeutiques fondés sur cette approche dans plusieurs cen-

tres américains, japonais et européens. Le *National Cancer Institute* coordonne un essai multicentrique chez des malades ayant des mélanomes et des cancers colorectaux et rénaux. Entre 1985 et le printemps 1987, des résultats épars utilisant cette technique ont été rapportés et une polémique importante s'est instaurée. Il est apparu, en effet, qu'à côté des effets thérapeutiques bénéfiques induits par la combinaison interleukine 2 et LAK, il existait des effets secondaires considérables avec, en particulier, un phénomène de fuite vasculaire aboutissant à une prise de poids d'une dizaine de kilos et à des œdèmes dans l'ensemble du corps, les œdèmes pulmonaires étant les plus graves en ce sens qu'ils mettaient en jeu la vie des malades.

En avril 1987, deux articles portant sur des séries de traitement beaucoup plus importantes ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*. L'un a été publié par le groupe de Steve Rosenberg et concernait le traitement de 157 malades ayant des cancers polymétastés [2]. L'autre article, publié par West et ses collaborateurs, du *Biological Therapy Institute and Biotherapeutics Inc.* de Memphis, faisait état du traitement de 40 malades avec l'interleukine 2 et les LAK [3]. Ces articles permettent de faire le point sur différentes questions concernant cette nouvelle immunothérapie : (a) l'association interleukine 2/LAK est-elle indispensable pour qu'il y ait une efficacité théra-

peutique, ou bien l'interleukine 2 seule peut-elle avoir cette efficacité ? (b) les effets thérapeutiques sont-ils réellement significatifs ? (c) les effets secondaires sont-ils aussi considérables que ceux que laissait supposer la première étude de Steve Rosenberg ? Si cela est le cas, y a-t-il des moyens de diminuer les effets secondaires en modifiant les injections d'interleukine 2 ou de LAK ?

Dans l'essai de Steve Rosenberg, il a été possible d'analyser les réponses de 106 malades, tous atteints de cancers polymétastés, qui avaient reçu une combinaison de LAK et d'interleukine 2. Huit d'entre eux ont eu des rémissions complètes, 15 ont eu des réponses partielles au traitement et 10 des réponses mineures. La durée moyenne de la réponse a été de 10 mois parmi ceux qui ont montré des rémissions complètes et de six mois parmi ceux qui ont eu des réponses partielles. Le malade ayant la plus longue rémission complète était toujours en rémission 22 mois après le début du traitement. Ainsi, l'efficacité thérapeutique de la combinaison LAK/interleukine 2 se trouve confirmée. L'analyse des résultats montre que cette efficacité est encore plus forte si l'on sélectionne les localisations tumorales. Ainsi, sur 36 malades ayant un cancer rénal, 12 ont montré une réponse au traitement, c'est-à-dire un tiers. Un quart des patients atteints de mélanomes répondaient au traitement, 12 % des cancers colorectaux et deux Hodgkin sur

deux étaient sensibles au traitement. En revanche, aucun sarcome, aucun cancer du poumon ou autres ne semblait montrer la moindre sensibilité au traitement. Il semble ainsi qu'en choisissant bien les groupes de malades traités, il soit possible d'améliorer l'efficacité thérapeutique. Parallèlement au traitement par la combinaison LAK/interleukine 2, 46 malades ont été traités par l'interleukine 2 seule à fortes doses. Parmi ces malades, un seul a montré une rémission complète de plus de 4 mois, 5 avaient des réponses partielles et 1 une réponse mineure, suggérant ainsi que l'interleukine 2 seule n'était pas suffisante pour obtenir des résultats thérapeutiques satisfaisants. L'article de Steve Rosenberg analyse aussi en détail les effets secondaires observés chez les malades traités par la combinaison interleukine 2/LAK. Il confirme que ces effets secondaires sont considérables : outre l'hypotension, le syndrome pseudo-grippal, l'élévation de la bilirubine et de la créatinine, il est apparu, dans tous les cas, une fuite vasculaire extrêmement importante et une prise de poids de plus de 10 kg avec souvent un œdème pulmonaire aboutissant (dans quatre cas) à la mort des malades. Sur les 34 cas de détresse respiratoire, 16 ont dû être intubés. Il apparaît que ces effets secondaires sont directement liés à la dose d'interleukine 2 injectée, l'arrêt du traitement aboutissant à une régression rapide des effets secondaires. Il est évident que si la toxicité du traitement n'est pas améliorée, elle représentera un handicap majeur pour le développement de cette nouvelle approche thérapeutique puisque les bénéfices attendus semblent être contrebalancés par la gravité des effets secondaires. C'est au contrôle des effets secondaires, tout en conservant l'efficacité thérapeutique, que s'est intéressée l'équipe de West *et al.* à Memphis [3]. Cette équipe a traité 48 malades ayant des cancers polymétastasés

par une combinaison de LAK et d'interleukine 2. Alors que l'équipe du NCI injecte l'interleukine 2 toutes les 8 heures, West *et al.* ont adopté un protocole dans lequel des doses croissantes d'interleukine 2 sont perfusées pendant 24 heures, au cours de périodes de cinq jours, suivies par cinq jours de repos sans interleukine 2. Les résultats thérapeutiques se sont révélés similaires : parmi les 40 malades qui ont pu être évalués, 13, c'est-à-dire 32,5 %, ont eu des réponses partielles avec 50 % de réponses parmi les malades atteints de cancers rénaux ou de mélanomes. En ce qui concerne les effets secondaires, il est apparu en revanche qu'ils étaient significativement diminués par la perfusion continue d'interleukine 2. Ils étaient du même type : fièvre, fatigue, anémie, syndrome pseudo-grippal, augmentation de la bilirubine et de la créatinine, gain de poids et œdème. Une seule mort a été à déplorer. L'ensemble des effets secondaires était apparu moins important que dans l'essai de Steve Rosenberg et ils ont tous été réversibles à l'arrêt de l'interleukine 2. L'analyse de l'état des malades avant traitement dans les deux articles de Rosenberg et de West montre en outre une caractéristique essentielle : ce n'est pas tant le degré d'avancement du cancer qui semble contrôler la capacité de répondre au traitement que l'état général du malade au moment du début du traitement. Des malades en piètre état général, même avec un petit cancer, ne répondent pas au traitement ; des malades avec des cancers avancés, très métastasés, mais en bon état général leur permettant de bien supporter le traitement et donc d'avoir les doses suffisantes d'interleukine 2 peuvent répondre de façon satisfaisante au traitement. L'ensemble de ces données permet d'apporter les conclusions suivantes sur la nouvelle approche thérapeutique initiée par Steve Rosenberg en 1985 : (a) une effi-

cacité sur les métastases hépatiques et pulmonaires de mélanome et de cancer du rein est d'ores et déjà démontrée ; (b) les effets secondaires sont extrêmement importants ; ils sont liés à l'interleukine 2 elle-même. De nouvelles approches pour tenter de diminuer les effets secondaires en modifiant l'administration de l'interleukine 2 doivent être tentées mais, en tout état de cause, les malades doivent être traités dans des unités de soins intensifs ; (c) l'interleukine 2 seule n'est pas suffisante pour obtenir des effets thérapeutiques, mais est responsable d'effets secondaires. Les LAK seules donnent peu d'effets secondaires mais ne semblent pas avoir d'effets thérapeutiques importants. Des projets de ce type sont en cours de développement à l'échelle mondiale aujourd'hui. Un point pourra être fait plus tard dans l'année sur des séries encore plus importantes de malades. Il est cependant tentant de considérer, comme le fait J.R. Durant, paraphrasant Churchill dans son éditorial du *New England Journal of Medicine* d'avril 87 [4], que nous en sommes, pour l'immunothérapie des cancers, non pas au début de la fin, mais à la fin du début.

**Wolf-Herman Fridman**

## RÉFÉRENCES

1. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, *et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1485-92.
2. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, *et al.* A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 889-97.
3. West WH, Tauer KW, Yannelli JR, *et al.* Constant-infusion recombinant interleukin-2 in adoptive immunotherapy of advanced cancer. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 898-905.
4. Durant JR. Immunotherapy of cancer : the end of the beginning ? *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 939-41.