

# Association radiothérapie-immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : état de l'art en 2019

*Combining immunotherapy and radiotherapy for non-small cell lung cancer: state of the art in 2019*

Hajar Kaiss  
Hind Sami  
Françoise Mornex

Centre hospitalier Lyon Sud  
165, chemin du Grand Revoyet  
69310 Pierre-Bénite  
France  
<kaishhajar00@gmail.com>  
<hindjaminsami@gmail.com>  
<francoise.mornex@chu-lyon.fr>

#### Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : FM : conseil pour Astra Zeneca et Merck. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : H. Kaiss

## RÉSUMÉ

Le développement de l'immunothérapie et son association à la radiothérapie pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement évolués ont entraîné un bouleversement majeur de leur algorithme thérapeutique. La mise en évidence du pouvoir immunostimulateur de la radiothérapie et l'augmentation de la réponse antitumorale à médiation immunitaire reposent sur un rationnel biologique bien documenté en préclinique, qui nécessite désormais la mise en place d'essais de phase III afin d'avoir plus de recul quant à l'efficacité et la sécurité de cette association.

● **Mots clés** : radiations ionisantes ; immunothérapie ; radiothérapie ; effet abscopal ; système immunitaire.

## ABSTRACT

*The development of immunotherapy and its combination with radiotherapy for locally advanced early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) has been of major therapeutic value. Immune checkpoint inhibitors act synergistically with radiotherapy to prime and establish the anticancer immune response. This biological paradigm, well documented in preclinical studies, still requires Phase III trials in order to provide a broader perspective on the efficacy and safety of this combination therapy.*

● **Key words**: radiation therapy; immunotherapy; radiotherapy; abscopal effect; immune system.

La combinaison d'un traitement anti-tumoral à une irradiation repose sur des principes d'additivité, de coopération spatiale mais surtout de potentialisation de l'action locale des rayonnements ionisants. Si, depuis quelques années, la thérapie immunitaire génère un très fort engouement, l'association de la radiothérapie à l'immunothérapie n'est pas en reste et l'addition des effets immunostimulateurs de ces deux thérapies pourrait être un

tournant dans le monde de l'oncologie. Des études précliniques suggèrent une augmentation d'efficacité de l'immunothérapie (avec peut-être intervention de l'effet abscopal) et peu d'effets secondaires, avec un recul limité. Cependant, plus de données cliniques et un suivi mature sont nécessaires.

Le but de cet article est de faire un tour d'horizon des innovations pouvant changer les pratiques en 2019, immédiatement et à court terme.

Pour citer cet article : Kaiss H, Sami H, Mornex F. Association radiothérapie-immunothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules : état de l'art en 2019. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 109-114. doi : 10.1684/ito.2019.0156

## Action de la radiothérapie

La radiothérapie a, parmi d'autres effets, la capacité d'induire une réponse immunitaire en augmentant l'antigénicité des cellules tumorales T, ce qui favorise la régulation positive des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I sur la surface cellulaire et l'expression des antigènes associés aux tumeurs [1].

Les phénomènes immunitaires liés à cette radiothérapie semblent aussi impliqués dans le phénomène clinique de réponse dite abscopale [2], qui se traduit par deux mécanismes. D'une part, les cellules cancéreuses survivantes après radiothérapie activent leurs voies de réparation de l'ADN par le relargage de néo-antigènes et de molécules pro-inflammatoires, par le biais de molécules de stress de type ligands de NKG2D qui activent des cellules tueuses naturelles (NK) [3], agissant ainsi comme une vaccination antitumorale *in situ* ; d'autre part, les cellules néoplasiques mortes présentent plusieurs profils moléculaires qui favorisent l'activation d'une réponse immunitaire spécifique *via* le mécanisme de mort immunogène.

La radiothérapie n'affecte pas que les cellules cancéreuses mais également les cellules stromales, comme les cellules endothéliales. Les effets du rayonnement sur l'endothélium vasculaire sont dose-dépendants. Des doses supérieures à 8 Gy entraînant une apoptose endothéliale peuvent contribuer aux réponses cliniques mais aussi limiter le recrutement lymphocytaire [4]. À l'inverse, l'activation endothéliale a été observée à de faibles doses de rayonnement (0,5-2 Gy) et permettrait l'infiltration tumorale par les cellules immunitaires [5].

## Effet de l'immunothérapie

L'immunothérapie est une nouvelle approche du traitement des cancers qui vise à promouvoir la réponse immunitaire anticancéreuse. En effet, le système immunitaire est constitué de plusieurs types cellulaires capables d'entrer en interaction avec des antigènes pathogènes du « non-soi », mais aussi avec des cellules « anormales » telles que les cellules cancéreuses.

L'activation lymphocytaire est régulée par des molécules de co-stimulation activatrices et inhibitrices, notamment PD-1/PD-L1 et CTLA-4, qui agissent au niveau de points de contrôle de l'immunité.

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sont des anticorps monoclonaux inhibant l'interaction des points de contrôle avec leur ligand (CTLA-4/B7 et PD-1/PD-L1). Ils comprennent des anticorps anti-CTLA-4 (ipilimumab, trémélimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (atézolizumab, avélumab, durvalumab), qui ont démontré un bénéfice de survie chez les patients atteints de CBNPC métastatique en deuxième, puis en première ligne [6, 7]. Certains ont cependant montré également une efficacité dans les stades localement avancés [8].

## Impact de l'association radiothérapie-immunothérapie

L'irradiation de cellules tumorales, en plus d'un effet tumoricide classique connu, est capable de provoquer une mort immunogénique, d'activer le système immunitaire et ainsi de produire une réponse systémique antitumorale.

De plus, un effet « à distance » de la radiothérapie a été mis en évidence il y a plusieurs années, et décrit comme effet abscopal en 1969 [9]. L'étymologie du mot vient du latin « *ab* » qui signifie « loin de » et « *scopos* » qui veut dire « cible ».

Ce phénomène représente tous les effets produits en dehors de la cible irradiée. La survenue d'une régression tumorale à distance du champ d'irradiation est rarement décrite, mais plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature, chez des patients qui n'avaient aucun traitement systémique [10]. Cependant, ce type d'effet abscopal reste anecdotique. C'est l'arrivée des immunothérapies et la combinaison immunothérapie/radiothérapie qui a relancé son intérêt [11], puisque cet effet est plus facilement observé lorsque les rayonnements sont associés à une immunothérapie. Ainsi, actuellement, un grand nombre de cas cliniques mettent en évidence un effet immunodépendant de la radiothérapie en dehors des champs d'irradiation. La recherche d'un effet abscopal en exploitant la synergie entre les rayonnements ionisants et les agents immunomodulateurs est une voie de plus en plus explorée, et cet effet pourrait s'ajouter à l'effet immunologique direct de la radiothérapie sur la cible tumorale initiale [12].

### « Sélection de la bonne cible pour la radiothérapie »

On sait peu de choses sur la sélection de la bonne cible pour la radiothérapie dans le contexte de la recherche d'un effet abscopal avec l'immunothérapie. Il a été proposé comme exemple les tissus ayant une composante immunologique intrinsèque (cellules dendritiques intra-tissulaires), tels que le poumon avec les macrophages alvéolaires comme cibles privilégiées. Par ailleurs, certains auteurs ont proposé un modèle mathématique pour prédire les lésions ayant le potentiel le plus élevé [13], basé sur les taux de lymphocytes T circulants et sur l'hypothèse que l'effet abscopal ne peut survenir que lorsque les cellules T activées au sein de la tumeur irradiée peuvent atteindre les sites distants en quantité suffisante. Cependant, en l'absence de données cliniques permettant de valider ce modèle virtuel, il convient d'être extrêmement prudent avant d'utiliser ce modèle dans la pratique, car il manque de nombreux autres paramètres importants déterminant les possibles réponses abscopales [14].

Ainsi, des études précliniques explorent actuellement la combinaison des radiations ionisantes avec l'immunothérapie, et ont permis de mettre en évidence un

effet coopérateur avec des anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 [15, 16], anti-PD-1 [17, 18] et anti-PD-L1 [19, 20].

## Essais cliniques

### Stade III

Durant ces dernières années, une multitude d'essais cliniques ont vu le jour qui évaluent la combinaison radiothérapie-immunothérapie dans le cadre du CBNPC localement avancé. Ces études cherchent à répondre à plusieurs questions : la séquence optimale, les modalités de traitement (séquentiel/consolidatif vs concurrent) et le choix de l'agent immunothérapeutique le plus approprié (anti-PD-1 vs anti-PD-L1), ainsi que la durée de l'administration d'immunothérapie (1 an contre > 1 an), le fractionnement (standard vs hypofractionné), et enfin le volume cible pour l'irradiation.

#### ● Essai PACIFIC

L'essai PACIFIC a été mené dans une situation clinique n'ayant pas enregistré de progrès ces dix dernières années. Le traitement standard des stades III, maladie localement avancée inopérable, repose sur une chimio-radiothérapie concomitante qui offre une survie sans progression d'environ huit mois et seulement 15 % des patients sont en vie à cinq ans. Les différentes tentatives de consolidation, d'escalade de dose, etc., n'ont pas apporté d'amélioration des résultats, d'où l'enthousiasme soulevé par l'étude PACIFIC.

Le durvalumab est un inhibiteur des points de contrôle. Il bloque PD-L1 en se liant à PD-1 et CD80 pour stopper le signal qui empêche la réaction immunitaire antitumorale.

L'essai PACIFIC a évalué l'intérêt d'une monothérapie de durvalumab 10 mg/kg toutes les deux semaines (par voie intraveineuse) pendant un an en consolidation auprès de 709 patients n'ayant pas progressé après chimioradiothérapie concomitante.

L'analyse intermédiaire à 14,5 mois de suivi médian montre une amélioration de la survie sans progression (co-critère principal), survie sans progression (à partir de la randomisation) significativement supérieure avec le durvalumab : 17,2 mois (IC 95 % : 13,1-23,9 mois) vs 5,6 mois (IC 95 % : 4,6-7,7 mois) avec le placebo (HR = 0,51 ; IC 95 % : 0,41-0,63). Le taux de survie sans progression à un an était de 55,9 % vs 35,3 % et à 18 mois de 44,2 % vs 27 %.

Ce bénéfice de survie sans progression est principalement lié à une augmentation du délai jusqu'à la récurrence métastatique : 28,3 mois vs 16,2 mois avec le placebo (HR = 0,53 ; IC 95 % : 0,41-0,68), avec diminution de l'incidence de nouvelles lésions sur tous les sites de métastases (ganglionnaires, cérébrales [20,4 % vs 32,1 %]) [21].

Des effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été observés chez 29,9 % des patients sous durvalumab vs 26,1 % sous

placebo (dont 4,4 % vs 5,8 % d'effets fatals), avec parmi les plus fréquents les pneumonies (4,4 % vs 3,8 %). Les effets secondaires d'ordre immunologique étaient rapportés pour 24,2 % vs 8,1 % de tous grades et seulement 3,4 % vs 2,6 % pour les grades 3-4. À noter que 15,4 % vs 9,8 % ont arrêté leur traitement pour toxicité.

Le même bénéfice était observé quelle que soit l'expression du biomarqueur PD-L1 (réduction du risque de progression ou de décès de 49 % en cas d'expression supérieure à 25 % des cellules et de 51 % en cas d'expression inférieure à 25 %).

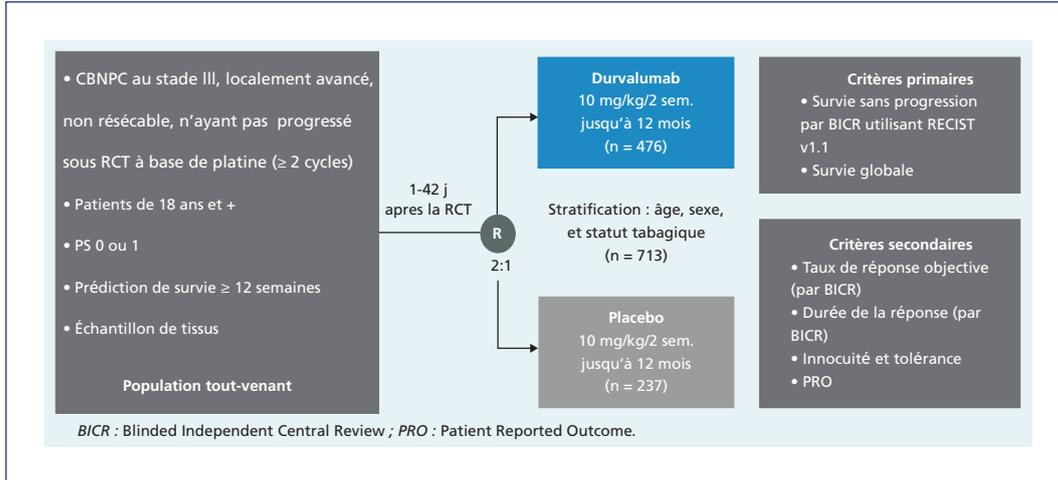
Plus important, les résultats les plus récents montrent que l'administration du durvalumab en traitement de maintenance s'associe à un bénéfice en survie globale pour l'ensemble de la population de patients inclus dans l'essai, avec 66 % des patients vivants à 24 mois dans le bras durvalumab contre 55 % dans le bras contrôle (HR = 0,68 ; IC 99,7 % : 0,469-0,997) [22].

L'étude PACIFIC représente une vraie avancée clinique. Il s'agit du premier essai de phase III fortement démonstratif, en analyse intermédiaire, depuis des décennies, dans les cancers du poumon de stade III. Cet essai, en quelques mois en France et ailleurs, a transformé le traitement standard des cancers bronchiques de stade III non résécables, en instaurant une consolidation par immunothérapie en l'absence de progression. L'expression de PD-L1, en Europe, doit être > 1 % pour permettre l'administration du durvalumab. Il faut souligner la bonne tolérance de l'anticorps en monothérapie avec très peu de toxicités de grade 3-4, dont peu de pneumonies (33,9 % vs 24,5 % de tous grades ; 3,4 % vs 2,6 % pour les grades 3-5 ; 1,1 % vs 1,5 % pour les grades 5).

Le succès de l'anti-PD-L1 tient au fait que la radiothérapie et l'immunothérapie sont d'excellents partenaires (*figure 1*).

#### ● Autres essais

Parallèlement à ces résultats, l'étude LUN 14-179 de phase II, menée par le *Hoosier Oncology Group*, consiste à administrer 200 mg de pembrolizumab en IV toutes les trois semaines pendant un an, quatre à huit semaines après le traitement de chimioradiothérapie avec carboplatine/paclitaxel, cisplatine/étoposide ou cisplatine/pémétréxed (59-66,6 Gy) (*figure 2*). Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue d'une maladie métastatique ou du décès et secondairement les survie sans progression, survie globale et toxicités. Cet essai a démontré un bénéfice notable du pembrolizumab comme traitement de consolidation après chimioradiothérapie avec une estimation de la survie globale à un et deux ans respectivement de 80,5 et 68,7 %. La médiane de survie était de 15,4 mois (IC 95 % : 10,4-NR). La survie sans progression sur 12, 18 et 24 mois était de 59,9, 49,5, et 45,4 % respectivement. La tolérance était correcte, avec 5,4 % de pneumopathies de grade 3-4 et un décès. Chez les



**Figure 1.** Essai PACIFIC.  
**Figure 1.** The PACIFIC trial.

porteurs de pneumonie, le délai médian était de 8,4 semaines (1,1 à 48,2) [21].

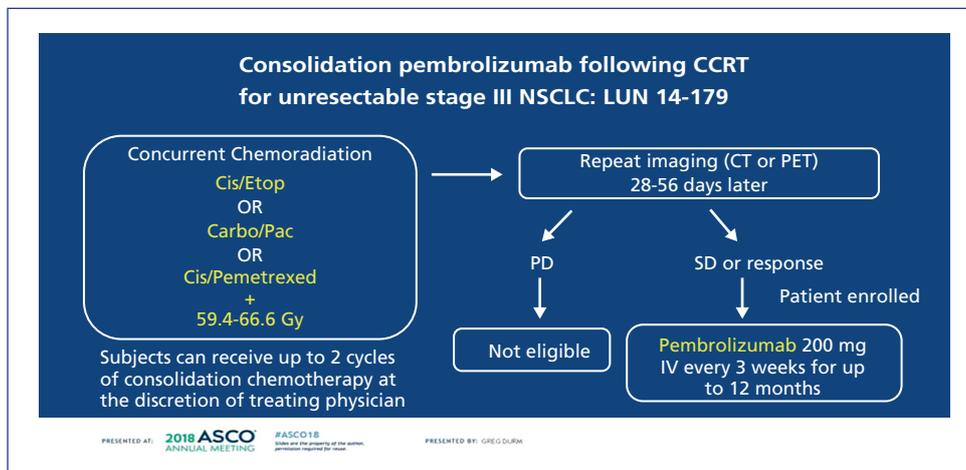
L'essai NICOLAS (NCT02434081) est une phase II, dont le critère principal est le taux de survenue d'une pneumopathie radique ou d'événements pulmonaires de grade 3 dans les six mois suivant la fin de la radiothérapie, et l'objectif secondaire est la survie sans progression à 12 mois.

Le protocole administré associait nivolumab (anticorps anti-PD-1), concomitant à la radiothérapie, à la dose unique de 360 mg toutes les trois semaines pour les quatre premières doses, puis à la dose de 480 mg toutes les quatre semaines jusqu'à un an. Ce protocole a fait preuve de résultats satisfaisants, montrant une bonne tolérance. L'anémie et la fatigue représentaient les effets secondaires les plus courants. Aucune pneumopathie d'au moins de grade 3 n'a été constatée dans les trois mois suivant la fin de la radiothérapie (figure 3).

Parmi d'autres études en cours, une étude de phase II de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), évaluant técémotide associé à un anticorps anti-VEGF, le bévacizumab, et chimiothérapie de consolidation après une chimioradiothérapie, est en cours (NCT00828009) [21].

### Utilisation de l'effet abscopal

Il a été montré qu'une irradiation faite sur un mode séquentiel permettait d'induire un effet abscopal, notamment dans l'association de l'ipililumab avec l'irradiation [23], alors que d'autres travaux favorisent le schéma concomitant, comme celui de Liang et al. dans l'association de la radiothérapie avec un anti-PD-L1 [24]. Actuellement, les études en cours testent plutôt le mode concomitant, avec une administration de la thérapie immunitaire allant la plupart du temps d'une semaine avant à une semaine après l'irradiation.



**Figure 2.** Essai du Hoosier Oncology Group LUN14-179.  
**Figure 2.** The trial of the Hoosier Oncology Group, LUN14-179.

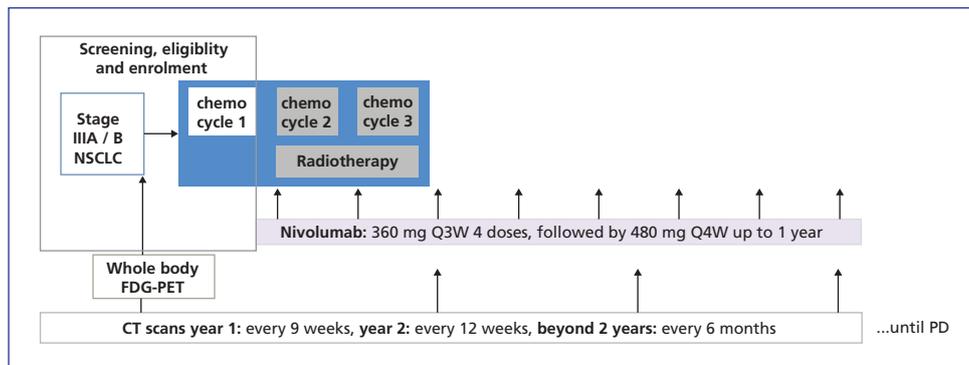


Figure 3. Essai NICOLAS.

Figure 3. The NICOLAS trial.

Les nombreux essais cliniques en cours apporteront des informations précieuses en termes de tolérance clinique de l'association radiothérapie et immunothérapie, et en termes de survie et de bénéfice pour le patient. La toxicité, médiée par une cascade inflammatoire [25, 26], pourrait être majorée en cas d'utilisation concomitante par l'activation du système immunitaire par l'immunothérapie et la radiothérapie, avec potentialisation, ce qui devra mener à une grande prudence de la part des cliniciens.

## Conclusion

La combinaison de la radiothérapie et de diverses immunothérapies semble être une approche très prometteuse dans la lutte contre le cancer, notamment le cancer bronchique, avec un changement de pratique déjà appliqué pour les stades III.

### Take home messages

- L'association radiothérapie-immunothérapie a bouleversé le monde de l'oncologie notamment le CBNPC.
- L'effet abscopal représente tous les effets produits en dehors de la cible irradiée, plus facilement observé lorsque les rayonnements sont associés à une immunothérapie.
- D'après les résultats de l'essai PACIFIC, la consolidation avec le durvalumab, un anticorps anti-PD-L1, après chimioradiothérapie offre des avantages de survie dans le CBNPC de stade III, avec profil d'innocuité acceptable.
- Les nombreux essais cliniques en cours apporteront des informations précieuses en termes de tolérance clinique de l'association radiothérapie et immunothérapie, et en termes de survie et de bénéfice pour le patient.

Les résultats des études en cours sont attendus avec intérêt. Certaines questions restent à clarifier, concernant notamment la dose totale, le fractionnement de l'irradiation et son timing, et les volumes à irradier.

Dans l'attente de résultats et d'un suivi plus matures, ces associations thérapeutiques doivent encore être argumentées et ne doivent être réalisées, pour la plupart, que dans le cadre d'essais cliniques.

### RÉFÉRENCES

1. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006 ; 203 (5) : 1259-71.
2. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012 ; 366 (10) : 925-31.
3. Lopez-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ, Galluzzi L. Control of metastasis by NK cells. *Cancer Cell* 2017 ; 32 (2) : 135-54.
4. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodiceci P, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001 ; 293 (5528) : 293-7.
5. Klug F, Prakash H, Huber PE, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS(+)/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer Cell* 2013 ; 24 (5) : 589-602.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 123-35.
7. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 255-65.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1919-29.
9. Nobler MP. The abscopal effect in malignant lymphoma and its relationship to lymphocyte circulation. *Radiology* 1969 ; 93 : 410-2.
10. Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett* 2015 ; 356 : 82-90.
11. Levy A, Chargari C, Marabelle A, Perfettini J-L, Magné N, Deutsch E. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *Eur J Cancer* 2016 ; 62 : 36-45.
12. Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, Formenti SC. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 655-66.
13. Poleszczuk JT, Luddy KA, Prokopiou S, et al. Abscopal benefits of localized radiotherapy depend on activated T-cell trafficking and distribution between metastatic lesions. *Cancer Res* 2016 ; 76 : 1009-18.
14. Demaria S, Formenti SC. Can abscopal effects of local radiotherapy be predicted by modeling T cell trafficking? *J Immunother Cancer* 2016 ; 4 : 29.

15. Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. Immunemediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 728-34.
16. Yoshimoto Y, Suzuki Y, Mimura K, et al. Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model. *PLoS One* 2014 ; 9 : e92572.
17. Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp LL, et al. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 3163-74.
18. Park SS, Dong H, Liu X, Harrington SM, et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect. *Cancer Immunol Res* 2015 ; 3 : 610-9.
19. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 5458-68.
20. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 687-95.
21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 1919-29.
22. Antonia SJ et al. PACIFIC : les données de survie globale confirment le bénéfice du durvalumab en traitement de consolidation après chimio-radiothérapie concomitante. *eJournal WCLC* 2018 abstr. PL02.01.
23. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maitly A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015 ; 520 : 373-7.
24. Liang H, Deng L, Chmura S, et al. Radiation- induced equilibrium is a balance between tumor cell proliferation and T cell-mediated killing. *J Immunol* 2013 ; 190 : 5874-81.
25. Johnson CB, Jaggi R. The promise of the abscopal effect and the future of trials combining immunotherapy and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 95 : 1254-6.
26. Siva S, MacManus M, Kron T, et al. A pattern of early radiation-induced inflammatory cytokine expression is associated with lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2014 ; 9 (10) : e109560.