Titre : Impact clinique des combinaisons d’immuno-radiothérapie en 2019

Sous-titre : immuno-radiothérapie en 2019

Auteurs :

Dr. Guillaume Klausner, département d’oncologie-radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire La Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Université Paris Sorbonne, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Dr. Idriss Troussier, département d’oncologie-radiothérapie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1211 Genève 14, Suisse.

Auteur correspondant :

Dr. Guillaume Klausner, département d’oncologie-radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire La Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Université Paris Sorbonne, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

E-mail : guillaume.klausner@gmail.com

Conflits d’intérêt : aucun

Chapô court

Les essais prospectifs testant la combinaison immuno-radiothérapie ont un impact direct croissant sur la pratique clinique, ayant même conduits à de nouveaux standards thérapeutiques.

Le profil de sécurité l’association est rassurant et correspond à celui de l’immunothérapie.

Résumé

La radiothérapie permet d’induire des modifications complexes du microenvironnement tumoral, immunitaire et vasculaire. D’un côté, la radiothérapie peut conduire à une stimulation de l’immunité anti-tumorale locale, mais également à distance médiée par le recrutement et l’activation des lymphocytes T CD8. D’un autre côté, la radiothérapie a un effet immunosuppressif lié, notamment, à l’induction de l’expression de PD-L1 sur les membranes cellulaires. L’immune checkpoint PD-1/PD-L1, liaison de l’antigène PD-L1 à une protéine réceptrice PD-1, inhibe l’immunité anti-tumorale en diminuant la prolifération et la survie des lymphocytes T. Or, les cellules tumorales ainsi que les cellules inflammatoire péri-tumorales peuvent exprimer PD-L1, exerçant ainsi un effet local immunosuppresseur.

Ces dernières années ont été marquées par l’essor d’une nouvelle classe d’immunothérapie : les inhibiteurs de checkpoint. Ces anticorps monoclonaux viennent lever et bloquer l’interaction entre les antigènes PD-L1 exprimés par les cellules tumorales et les récepteurs PD-1 présents sur les lymphocytes T. L’approche innovante combinant les checkpoint inhibiteurs à la radiothérapie a pour rationnel radiobiologique que ces immunothérapies pourraient lever l’effet immunosuppresseur de la radiothérapie. Les premiers essais cliniques prospectifs sont désormais publiés, avec un impact direct croissant sur la pratique clinique.

 L’objectif de cette revue de la littérature est une mise au point sur les associations d’immuno-radiothérapie en 2019 ayant une implication directe dans la pratique clinique.

Mots-clés : association radio-immunothérapie, radiotherapie, inhibiteurs de checkpoint, traitement combiné

Abstract

Radiation therapy can induce complex alterations in the immune and vascular microenvironment of the tumor. On the one hand, radiotherapy may result in a stimulation of local anti-tumor immunity, as well as at distance mediated by the recruitment and the activation of CD8 lymphocytes. On the other hand, radiotherapy has an immunosuppressive action related to the induction of PD-L1 expression on cell membranes. The PD-1/PD-L1 immune checkpoint, binding of the PD-L1 antigen to the PD-1 receptor protein, inhibits anti-tumor immunity by decreasing T cell proliferation and survival. However, tumor cells as well as peritumor inflammatory cells are able to express PD-L1, which has a local immunosuppressive effect.

In recent years, a new class of immunotherapy has been developed: the checkpoint inhibitors. These monoclonal antibodies block the interaction between the PD-L1 antigen expressed by tumor cells and the PD-1 receptor present on T cells. The innovative approach combining checkpoint inhibitors with radiotherapy is based on the radiobiological rationale that these immunotherapies may overcome the immunosuppressive effect of radiotherapy. The first prospective clinical trials are now published, with an increasing impact on clinical routine.

 The objective of this review is to focus on radio-immunotherapy associations in 2019 that have a direct relevance in clinical practice.

Keywords: radioimmunotherapy association; radiotherapy; immune checkpoint inhibitors; combined modality therapy

Introduction

 Historiquement, l’étude des mécanismes d’action de la radiothérapie sur les cellules tumorales se concentrait sur l’effet cytotoxique, à savoir les lésions induites au niveau de la double hélice d’ADN, ainsi que sur les voies de mort cellulaire. Plus récemment, la radiothérapie est apparue comme un agent prometteur capable d’induire des modifications complexes du microenvironnement tumoral, tant immunitaire que vasculaire, avec in fine une stimulation de l’immunité anti-tumorale (1). Les données in vitro ont démontré, au niveau local, l’implication de la radiothérapie dans l’initiation de réponses immunitaires adaptatives médiées par les lymphocytes T, la sécrétion de cytokines, l’activation et la migration des cellules dendritiques, et le relargage d’antigènes tumoraux captés par les cellules présentatrices d’antigènes (1). Par ailleurs, les études précliniques ont mis en évidence que les effets systémiques de la radiothérapie étaient médiés par le recrutement et l’activation des lymphocytes T CD8 (2). Paradoxalement, la radiothérapie a démontré un effet immunosuppressif lié, entre autre, au recrutement de cellules myéloïdes suppressives, de cellules T immuno-inhibitrices, et à l’induction de l’expression de PD-L1 sur les membrane de ces cellules (1). L’immune checkpoint PD-1/PD-L1, liaison de l’antigène PD-L1 à une protéine réceptrice PD-1, inhibe l’immunité anti-tumorale en diminuant la prolifération et la survie des lymphocytes T. Or, les cellules tumorales ainsi que les cellules inflammatoire péri-tumorales peuvent exprimer PD-L1, exerçant ainsi un effet local immunosuppresseur.

Parallèlement, ces dernières années ont été marquées par l’essor d’une nouvelle classe d’immunothérapie : les inhibiteurs de checkpoint. Ces anticorps monoclonaux viennent lever et bloquer l’interaction entre les antigènes PD-L1 exprimés par les cellules tumorales et les récepteurs PD-1 présents sur les lymphocytes T. Certains d’entre eux ont obtenu depuis quelques années une autorisation de mise sur le marché (AMM), et sont désormais des traitements standards au stade métastatique ou en adjuvant. L’approche innovante combinant les checkpoint inhibiteurs à la radiothérapie est une part croissante de la littérature scientifique, notamment les données in vitro ou précliniques. Le rationnel scientifique étant que ces immunothérapies pourraient lever l’effet immunosuppresseur de la radiothérapie. Toutefois, depuis quelques années, les premiers essais cliniques prospectifs sont publiés, avec un impact direct croissant sur la pratique clinique.

 L’objectif de cette revue de la littérature est une mise au point sur les associations d’immuno-radiothérapie en 2019 ayant une implication directe dans la pratique clinique.

1. Cancers du poumon

L’association d’une radiothérapie suivie d’un checkpoint inhibiteur a apporté un progrès cliniquement majeur dans le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé traité à intention curative. Un tiers environ des patients sont diagnostiqués d’un cancer bronchique non à petites cellules à un stade III. La chimio-radiothérapie utilisant un doublet à base de sel de platine, traitement standard des tumeurs non résécables, n’avait pas connu de progrès significatif depuis plus de 8 ans. Ainsi, le pronostic de ces patients demeurait réservé, associé à une survie sans progression de l’ordre de 8 mois et une survie globale approximativement égale à 15% à 5 ans. L’essai de phase III PACIFIC, publié par Antonia *et al*. en novembre 2017 et actualisé en décembre 2018, a randomisé des patients atteints de cancer bronchique non à petite cellule localement avancé, de stade III. Le traitement consistait entre une chimio-radiothérapie concomitante (doublet à base de sel de platine associée à une radiothérapie délivrant 54 Gy à 66 Gy) suivi selon le bras de randomisation entre le durvalumab (anti-PD-L1, 10 mg/kg intra-veineux toutes les 2 semaines), ou un placebo pendant 1 an. L’étude était positive avec une amélioration de 10,7% de la survie globale à 2 ans (66,3% contre 55,6%, p = 0,005). Les patients recevant le durvalumab avaient une survie sans progression médiane triplée (17,2 mois contre 5,6 mois), soit un hazard ratio (HR) de survie sans progression ou décès de 0,53, IC95% [0,41-0,68]. En termes de toxicité, il n’y avait pas de différence significative sur les événements indésirables sévères ou graves (entre 26% et 30% de grade ≥ 3). A noter que la pneumopathie était la complication sévère ou grave la plus fréquente, et concernait 4% des patients avec ou sans durvalumab. Enfin, débuter le durvalumab rapidement, soit dans les 14 jours suivant la fin de la RT était de meilleur pronostic (3). Sur la base de ces résultats, le durvalumab a obtenu son AMM en septembre 2018 pour les patients atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules, stade III, non opérable, à l’état général conservé, dont la maladie n’a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de sel de platine.

1. Mélanomes

Historiquement, l’essor des checkpoint inhibiteurs a commencé par le traitement des mélanomes métastatiques dont le pronostic était sombre. Parallèlement, des thérapies moléculaires dites ciblées, bloquant spécifiquement une voie métabolique mutée, ont considérablement amélioré la prise en charge de ces tumeurs. Toutefois, l’évolution cérébrale du mélanome reste associée à un pronostic défavorable. Bien que des réponses intracrâniennes significatives ont été reportées avec un traitement par checkpoints inhibiteurs ou par thérapies ciblées, le contrôle des métastases cérébrales, réputées radiorésistantes au fractionnement classique de la radiothérapie (1,8 - 2,2 Gy/fraction), restait inférieur à celui des métastases extracrâniennes. Une approche multimodale innovante, combinant ces traitements systémiques avec la radiothérapie délivrée en conditions stéréotaxiques, semble intéressante afin de maximiser le contrôle local des métastases cérébrales de mélanome. Une étude multicentrique française, présentée à l’ESMO 2018, a analysé à l’aide d’un score de propension les données de métastases cérébrales de mélanomes de stade III ou IV non résécables chez 262 patients inclus prospectivement depuis 2013. 93 patients étaient traités de manière concomitante par radiothérapie (dont 68% en conditions stéréotaxiques) et un traitement systémique, contre 169 patients traités sans radiothérapie. A un an, la survie globale médiane des patients traités par une approche combinée était 16,8 mois, IC95% [11,8-27,9) contre 6,9 mois, IC95% [5,4-9,4] chez les patients non irradiés. Pour la première fois en vie réelle, la radiothérapie en combinaison avec des thérapies systémiques avait un impact significatif sur la survie globale (HR = 0,62, IC95% [0,44-0,79]) sans pour autant majorer les toxicités de grade ≥ 3 (20% dans les 2 groupes) (4). Malheureusement, l’effet des différents traitements systémiques et du timing n’ont pas été reportés.

 Focalisé sur l’impact de la radiothérapie concomitante chez les patients débutant un traitement par pembrolizumab (anti-PD-1) pour un mélanome avancé, les résultats de la cohorte française multicentrique HORIZON ont été présentés à l’ASCO 2018. Sur les 663 patients inclus, 122 patients recevaient une radiothérapie concomitante, dont 37 patients pour des métastases cérébrales. La durée médiane entre l’introduction du pembrolizumab et la radiothérapie était de 1,1 mois en cas de métastase cérébrale contre 3,7 mois en leur absence (p = 0,009). La radiothérapie concomitante était un facteur pronostic favorable de la survie globale (HR = 0,74, IC95% [0,57-0,96]), en particulier en cas de métastases cérébrales (HR = 0,34, IC95% [0,20-0,56]) (5).

1. Cancers de la tête et du cou

L’immunothérapie était particulièrement attendue dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou afin de maximiser le contrôle locorégional, et surtout de réduire le risque de rechute métastatique à distance qui peut concerner jusqu’à 30% des patients initialement non métastatique. En effet, ces tumeurs sont considérées comme fortement immunogènes, puisqu’une expression de PD-L1 est retrouvée dans 60% des cas, ainsi qu’un niveau élevé de lymphocytes T infiltrant la tumeur. Les premiers essais, incluant les stades métastatiques, ont permis au nivolumab et au pembrolizumab d’obtenir leur AMM en 2ème ligne, respectivement en 2017 et en 2018. Alors que le pembrolizumab associé ou non à la chimiothérapie a montré des premiers résultats en survie globale meilleurs en comparaison au protocole EXTREM en 1ère ligne métastatique lors de l’ESMO 2018 (6), l’association d’un checkpoint inhibiteur à la radiothérapie à des stades plus précoce a déjà été reportée prospectivement. A l’ASCO 2018, ont été présentés les premiers résultats en termes de tolérance de l’étude PEMBROBRAD (GORTEC 2015-01). Cet essai multicentrique de phase II a randomisé 133 patients atteints d’un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou et non éligibles au cisplatine, entre un bras radiothérapie (70 Gy) – cetuximab (hebdomadaire) concomitant contre un bras pembrolizumab (toute les 3 semaines) concomitant. Au total, 94% des patients recevant le cetuximab déclarait au moins un effet indésirable aigue de grade ≥ 3 contre 78% avec le pembrolizumab. Le profil de tolérance du pembrolizumab s’avérait plus favorable en termes d’épithélite (p < 0,0001), de rash cutané (p < 0,0008) et de mucite (p = 0,0017), avec en revanche davantage de thyroïdite (p = 0,039). En conclusion, un protocole de radiothérapie exclusive à 70 Gy concomitant à de l’immunothérapie était faisable, sans toxicité aiguë sévère supplémentaire (7). Les résultats sur la survie sans progression (critère de jugement principal) sont désormais attendus.

1. Métastases cérébrales

Les métastases cérébrales concernent jusqu’à 30% des patients avec un cancer et sont associées à un pronostic défavorable. Avec la découverte de la microglie et de cellules immunitaires dans le parenchyme cérébral, la question des immunothérapies dans le contrôle de la maladie intracrânienne a donc été posée. Les checkpoint inhibiteurs, approuvés dans un premier temps au stade métastatique, ont montré des signes d’activité au niveau cérébral, et leur combinaison avec la radiothérapie délivrée en conditions stéréotaxiques a été rétrospectivement étudiée. Lehrer *et al.* ont publié une méta-analyse sur données individuelles de 534 patients, soit 1 570 métastases cérébrales, afin d’évaluer l’efficacité et la sécurité de l’association immuno-radiothérapie dans la prise en charge des métastases cérébrales. Les immunothérapies reportées étaient majoritairement l’ipilimumab (anti-CLA4) puis des anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab), et étaient administrées de manière concomitante ou séquentielle avec la radiothérapie. A un an, la stratégie immuno-radiothérapie concomitante améliorait la survie globale (64,6% vs 51,6%, p < 0.001), avec une tendance également pour un bénéfice en termes de contrôle cérébral régional (38,1% vs 12,3%, p = 0.049) et de contrôle local (89,2% vs 67,8%, p = 0.09) en comparaison à un approche immuno-radiothérapie séquentielle. En termes de toxicité, le taux de radionécrose à un an était d’environ 5% quelle que soit la combinaison utilisée, avec toutefois de nombreuses données manquantes (8). Cette méta-analyse, ainsi que les résultats d’autres séries monocentriques, sont des arguments, en termes d’efficacité et de toxicité, en faveur d’une association immuno-radiothérapie concomitante. Cette approche requiert néanmoins une validation formelle par des essais prospectifs randomisés (actuellement en cours).

1. Effet abscopal : enfin des preuves ?

Des *case reports* historiques ont fait état de réponses systémiques médiées par un mécanisme immunitaire concernant des lésions tumorales localisées hors des champs de radiothérapie. Ce phénomène est appelé « effet abscopal ». Le rationnel radio-biologique est une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD8 activés et relargués par la tumeur irradiée au sein d’un système immuno-compétent. Des modèles précliniques ont suggéré que la radiothérapie hypofractionnée (24 Gy délivrée en 3 fractions de 8 Gy) pouvait initier une réponse anti-tumorale médiée par les lymphocytes T à la fois au niveau de la tumeur irradiée, mais également à distance. Cette réponse se traduisait par une infiltration tumorale par les cellules immunitaires plus importante en comparaison à un traitement mono-fractionnée (20 Gy délivrée en 1 fraction) (9). Toujours est-il, qu’à ce jour, l’effet abscopal demeure sporadique et non démontré par un essai prospectif randomisé. Mc Bride *et al.* ont présenté à l’ASCO 2018 les résultats préliminaires d’une phase II randomisé chez des patients atteints d’un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique (au moins 2 métastases). Les patients recevaient du nivolumab en monothérapie (administré toutes les 2 semaines) ± associé selon le bras de randomisation à une radiothérapie stéréotaxique délivrant 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy sur une seule métastase entre la 1ère et la 2ème injection de nivolumab. L’objectif principal était le taux de réponse objective selon les critères RECIST des métastases non irradiées. Les résultats se révélaient décevant avec un taux de réponse égal à 25,9% dans le groupe irradié contre 30,8% dans le groupe non irradié (10). Cet essai prospectif, incluant un nombre limité de patient, n’apportait pas de preuve solide en faveur d’un potentiel effet abscopal.

Conclusion

La radiothérapie associée à un traitement par immunothérapie concomitante semble une voie innovante et prometteuse : les premiers essais prospectifs sont progressivement publiés avec des résultats globalement encourageant, ayant même conduits récemment à des nouveaux standards thérapeutiques. Les cancers du poumon, de la tête et du cou et les mélanomes sont les tumeurs primitives avec les preuves d’efficacité les plus fortes, et des stratégies de prise en charge les plus avancées. En outre, la littérature est globalement consistante sur le profil de sécurité rassurant de l’approche immuno-radiothérapie, sans toxicité supplémentaire, en particulier de grade ≥ 3.

Cependant, des incertitudes persistent, en particulier sur le timing de l’association et sur le fractionnement de la radiothérapie. Bien que les données précliniques semblent privilégier la radiothérapie hypofractionnée (< 20 Gy/fraction) dans l’optique de stimuler l’immunité acquise et adaptative pour obtenir un meilleur contrôle local et à distance, cette hypothèse reste à confirmer prospectivement dans des essais randomisés. Par ailleurs, les études s’intéressant au timing de l’association entre la radiothérapie et l’immunothérapie manquent. Les réponses immunitaires, selon que l’immunothérapie soit administrée avant, après ou en concomitance avec la radiothérapie, pourraient différer. De la même manière, les données concernant les cibles à irradier sont limitées, alors que le foie ou le poumon semble bien plus immunogènes que l’os par exemple.

Enfin, les profils d’efficacité et de sécurité d’un traitement par checkpoint inhibiteur en monothérapie ayant été établis, les investigations se portent progressivement vers un double blocage immunitaire. Les études précliniques ont démontré que les mécanismes d’action des anti-CLA4 et des anti-PD-L1 n’étaient pas redondant, mais au contraire synergiques. Des essais cliniques prospectifs de phase I/II sont ouverts afin d’évaluer la sécurité et l’efficacité concernant l’association de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques à une combinaison d’un anti-PD-L1 et d’un anti-CLA4 concomitante chez des patients métastatiques.

Références

1. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu Y-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? Nat Rev Clin Oncol. 17 janv 2017;14(6):365‑79.

2. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. Blood. 16 juill 2009;114(3):589‑95.

3. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 13 déc 2018;379(24):2342‑50.

4. Allayous C, Oriano B, Dalle S, Mortier L, Leccia M-T, Guillot B, et al. 1249PDConcomitant radiotherapy in melanoma brain metastases using the propensity score matching within the French cohort, MelBase. Ann Oncol [Internet]. 1 oct 2018;29(suppl\_8). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl\_8/mdy289.005/5140650

5. Saiag P, Mortier L, Dutriaux C, Benmahammed L, Morsli O, Tadmouri A, et al. Impact of simultaneous radiotherapy in melanoma patients treated with pembrolizumab in the French early access program. J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15\_suppl):9555‑9555.

6. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G, et al. LBA8\_PRKEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Ann Oncol [Internet]. 1 oct 2018;29(suppl\_8). Disponible sur: https://academic.oup.com/annonc/article/doi/10.1093/annonc/mdy424.045/5141840

7. Sun XS, Sire C, Tao Y, Martin L, Alfonsi M, Prevost JB, et al. A phase II randomized trial of pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): First results of the GORTEC 2015-01 “PembroRad” trial. J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15\_suppl):6018‑6018.

8. Lehrer EJ, Peterson J, Brown PD, Sheehan JP, Quiñones-Hinojosa A, Zaorsky NG, et al. Treatment of brain metastases with stereotactic radiosurgery and immune checkpoint inhibitors: An international meta-analysis of individual patient data. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 18 sept 2018;

9. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but Not Single-Dose Radiotherapy Induces an Immune-Mediated Abscopal Effect when Combined with Anti-CTLA-4 Antibody. Clin Cancer Res. 1 sept 2009;15(17):5379‑88.

10. McBride SM, Sherman EJ, Tsai CJ, Baxi SS, Aghalar J, Eng J, et al. A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15\_suppl):6009‑6009.