

Bases et état actuel des connaissances

Combinaison de la radiothérapie et de l'immunothérapie

Dr méd. Elena Riggenbach^{a*}, Dr méd. Ekin Ermiş^{a*}, Dr méd. Olgun Elicin^a, PD Dr méd. Urban Novak^b, Prof. Dr méd. Daniel M. Aebersold^a, Dr méd. Amina Scherz^b

Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern

^a Universitätsklinik für Radio-Onkologie; ^b Universitätsklinik für Medizinische Onkologie

* Les deux auteures ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

La radiothérapie, comprise dans son ensemble comme une option de traitement local, a mis en lumière une augmentation inattendue de l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Seront présentés le potentiel de la combinaison de la radiothérapie et de l'immunothérapie, ainsi que les résultats d'études à venir.

Introduction

Les immunothérapies (IT) oncologiques, par exemple à l'aide des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (ICI), sont devenues une partie intégrante du traitement de nombreuses tumeurs avancées ou métastatiques à la suite des autorisations accordées ces dernières années. La radiothérapie (RT) est maintenant utilisée par plus de la moitié des patients atteints de cancer [1]. Dans les tumeurs avancées, cela est de plus en plus dû à son utilisation dans les maladies oligométastatiques en plus de celle répandue dans les soins palliatifs. Avec l'expansion constante des indications d'IT et de RT, le nombre de patients chez qui la question de la combinaison de ces deux modalités de traitement peut se poser est également en augmentation. Les conclusions selon lesquelles la RT peut accroître l'efficacité des médicaments modernes contre le cancer ont été un «hot topic» lors des congrès de 2020 et concernent également les médecins de premier recours, car ils restent des conseillers de confiance pour de nombreux patients atteints de cancer.

Dans les pages qui suivent, nous mettrons en évidence, dans une première partie, le contexte de la combinaison de la RT et de l'IT en mettant l'accent sur les mécanismes de l'effet synergique et, dans une seconde partie, nous résumerons l'état actuel des connaissances sur l'application combinée dans la pratique clinique.

Bases

L'immunothérapie oncologique en bref

En oncologie, le terme «immunothérapie» couvre toutes les stratégies thérapeutiques utilisées pour combattre le cancer en modulant le système immuni-

taire [2]. Il s'agit d'immunisations actives, par exemple avec des cellules tumorales inactivées ou des virus oncolytiques qui contribuent à la libération d'antigènes, d'immunisations passives avec des cellules T autologues (par exemple avec des lymphocytes infiltrant les tumeurs ou des cellules T à «récepteur antigénique chimérique» [CAR]) ou d'anticorps monoclonaux (par exemple rituximab ou trastuzumab) et d'immunomodulation à l'aide d'ICI.

Dans le contexte de cet article, nous nous concentrons sur les ICI car ils ont été plus largement étudiés en combinaison avec la RT.

Le système immunitaire possède des voies de signalisation à la fois co-stimulantes et inhibitrices qui influencent l'intensité de la réponse immunitaire et empêchent normalement l'auto-immunité. Les voies de signalisation ayant des effets inhibiteurs sont appelées régulateurs immunitaires co-inhibiteurs (points de contrôle immunitaires) et provoquent une régulation négative de l'activité des cellules T et de la fonction effectrice (tab. 1).

Les cellules tumorales utilisent ces points de contrôle immunitaire pour échapper à la reconnaissance du système immunitaire (évasion immunitaire). Dans le traitement du cancer, le blocage pharmacologique de la liaison récepteur-ligand par des anticorps dits de «points de contrôle immunitaires» est utilisé pour bloquer les régulateurs immunitaires inhibiteurs (le «frein» est pour ainsi dire relâché) et ainsi combattre les cellules cancéreuses.

Sept ICI sont actuellement approuvés en Suisse (tab. 2). Malgré l'efficacité remarquable des ICI, près de 50% des patients ne répondent pas à ce traitement [3]. Une expression élevée du «programmed cell death-ligand 1» (PD-L1) sur les cellules tumorales peut aider à identi-



Elena Riggenbach



Ekin Ermiş

fier un groupe de patients plus susceptible de bénéficier de l'ICI [4]. Cependant, le marqueur prédictif parfait fait défaut (les tumeurs PD-L1-négatives répondent aussi parfois à la thérapie et vice versa). Les approches thérapeutiques susceptibles d'améliorer le taux de réponse aux ICI ou les thérapies combinées avec les ICI présentent donc un grand intérêt clinique et économique.

Le cycle immunitaire tumoral

Les étapes par lesquelles notre système immunitaire passe pour déclencher une réponse immunitaire contre la tumeur peuvent être résumées à l'aide du cycle immunitaire de la tumeur (fig. 1) [5, 6].

Ce concept est utile pour comprendre les immunothérapies utilisées en clinique et met en évidence les interfaces possibles entre la RT et l'IT. Il implique des processus des systèmes immunitaires non spécifiques et spécifiques; la cellule tumorale mourante libère des antigènes qui sont absorbés par les cellules présentatrices d'antigènes, transportés vers un ganglion lymphatique et présentés à une cellule T. La rencontre de l'antigène tumoral avec une cellule T naïve est appelée amorçage de la cellule T. Principalement, dans cette phase d'activation précoce de l'amorçage, le point de contrôle immunitaire «cytotoxique T-lymphocyte-associated antigen 4» (CTLA-4) peut désactiver la cellule T ou plusieurs cellules T effectrices peuvent être activées par l'anticorps. Dans l'étape suivante, la cellule T activée migre vers la tumeur et l'infiltrer. Dans la phase dite effectrice, la cellule tumorale est reconnue par la cellule T effectrice et détruite. Ici aussi, la cellule T peut être désactivée par ses points de contrôle immunitaire, ce qui entraîne la suppression de la réponse immuni-

Tableau 1: Glossaire de la radiothérapie/immunothérapie en oncologie.

Terme	Définition
Points de contrôle immunitaire	Récepteurs inhibiteurs à la surface des cellules T qui atténuent leur réponse immunitaire. Les deux protéines de surface les plus importantes sur le plan thérapeutique sont CTLA-4 et PD-1.
Inhibiteurs de points de contrôle	Anticorps qui diminuent la tolérance du système immunitaire aux cellules malignes en empêchant la désactivation des cellules T.
Effet abscopal	Régression tumorale des lésions non irradiées due à une réponse immunitaire systémique induite par le traitement local d'une autre lésion.
SBRT	La radiothérapie stéréotaxique extracrânienne («stereotactic body radiation therapy») est une technique d'irradiation qui permet, grâce à une grande précision, d'appliquer une dose de rayonnement nécessaire en une ou plusieurs séances seulement.

CTLA-4: «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4»; PD-1: «programmed cell death protein 1»; SBRT: «stereotactic body radiation therapy».

Tableau 2: Inhibiteurs de points de contrôle disponibles et leur combinaison étudiée avec la radiothérapie.

Structure cible	Anticorps (nom commercial)	Approbation en Suisse (01/2021)	Combinaison avec la RT (sélection de données prospectives)
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy®)	<ul style="list-style-type: none"> Mélanome Carcinome des cellules rénales 	<ul style="list-style-type: none"> Tumeurs solides métastatiques: phase I [32], phase II [33]. NSCLC avancé: phase II [34]. Cancer de la prostate métastatique: phase III [35]. Mélanome métastatique: phase I [24].
	Trémélimumab	–	
PD-1	Nivolumab (Opdivo®)	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC Mélanome Carcinome des cellules rénales Lymphome hodgkinien classique HN-SCC CRC* Carcinome urothélial Adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction Gastro-oesophagienne 	HN-SCC avancé: phase I [36]
	Pembrolizumab (Keytruda®)	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC Mélanome Lymphome hodgkinien classique Carcinome urothélial 	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC avancé: phase II [37]. Tumeurs solides métastatiques: phase I [38]. HN-SCC avancé: phase II [39].
	Cémiplimab (Libtayo®)	Carcinome épidermoïde de la peau, avancé	Tumeurs solides avancées: phase I [40].
PD-L1	Atézolizumab (Tecentriq®)	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC SCLC Carcinome mammaire, triple négatif Carcinome urothélial 	NSCLC avancé: phase II [34].
	Avélumab (Bavencio®)	Carcinome à cellules de Merkel	HN-SCC localement avancé: phase II [41].
	Aurvalumab (Imfinzi™)	NSCLC	<ul style="list-style-type: none"> NSCLC avancé : phase III [26]. Tumeurs solides métastatiques: phase I/II [42].

CRC: carcinome colorectal (*seulement pour les personnes présentant une «réparation défectueuse de l'inadéquation de l'ADN» ou une grande instabilité microsatellite); CTLA-4 «cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4»; HN-SCC: carcinome épidermoïde de la tête et du cou; NSCLC: cancer pulmonaire non à petites cellules; PD-1: «programmed cell death protein 1»; PD-L1: «programmed cell death-ligand 1»; RT: radiothérapie; SCLC: cancer pulmonaire à petites cellules.

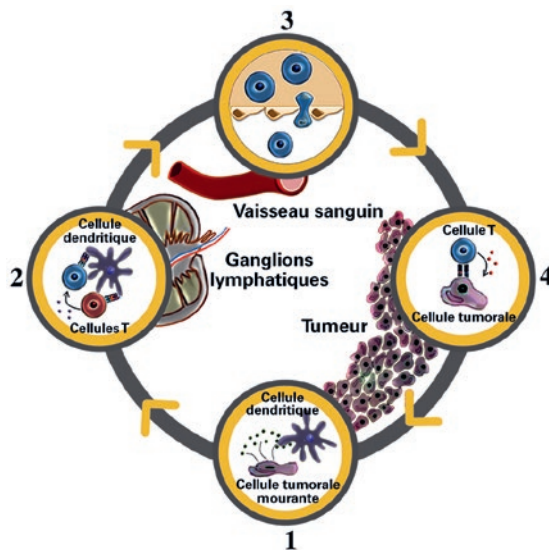


Figure 1: Le cycle immunitaire tumoral. Libération des antigènes des cellules tumorales déclenchée par la mort des cellules tumorales et absorption de ces antigènes par les cellules dendritiques (1). La présentation d'antigènes tumoraux dans le ganglion lymphatique active des cellules T spécifiques, appelées amorces des cellules T (2). Les cellules T migrent vers la tumeur (3), reconnaissent et détruisent les cellules tumorales (4). Avec nos remerciements à Z. Sahin pour la préparation du graphique.

taire ou la destruction des cellules tumorales. Les anticorps PD-(L)-1 agissent dans cette phase effectrice.

Effets systémiques de la radiothérapie: du local à l'abscopal

L'objectif principal de la radio-oncologie est de maximiser la marge thérapeutique en délivrant une forte dose de rayonnement au tissu tumoral tout en épargnant autant que possible les tissus environnants. Cependant, il a été démontré que certains effets induits par la RT sur des cellules tumorales non irradiées peuvent avoir un impact positif sur le résultat clinique. La régression de la tumeur sur des lésions non irradiées (c'est-à-dire «loin» du champ d'irradiation) à la suite de tels effets est appelée un effet abscopal (du latin «ab scopus» = loin de la cible).

Depuis la première description en 1953 [7], l'effet abscopal a été observé dans différentes entités tumorales. Le mécanisme n'a pas été entièrement élucidé, mais en résumé, l'explication la plus probable est qu'il soit causé par une activation immunitaire systémique due à la mort des cellules tumorales dans le volume cible irradié [8]. Les cellules tumorales localement mortes et leurs antigènes libérés génèrent une réponse immunitaire, également connue sous le nom de vaccination in situ. Les cellules effectrices immunitaires activées peuvent alors attaquer les cellules tumorales éloignées de la lésion traitée [9]. Bien que bien documenté, l'effet

abscopal est resté un phénomène limité à des rapports de cas individuels. Avec l'avènement de l'IT, la propriété immunostimulatrice de la RT est revenue sur le devant de la scène [10]. Une nette augmentation des réponses abscopales a été observée en combinaison avec les ICI; celles-ci peuvent être observées dans le cas de mélanomes malins dans une proportion allant jusqu'à un tiers, ce qui peut être cliniquement pertinent [11].

Synergie de la radio-immunothérapie

En se basant sur le cycle immunitaire tumoral décrit précédemment, on peut classer les nombreux mécanismes possibles de modulation immunitaire par la RT. Dans les premiers temps, la RT augmente la présentation et la diversité des antigènes spécifiques aux tumeurs. La mort cellulaire immunogène déclenchée par les radiations libère des antigènes tumoraux, de l'ADN de cellules tumorales, des cytokines et d'autres «signaux de danger» [6, 8, 12]. Les dommages génétiques causés par les radiations augmentent la charge de mutation et entraînent la génération et la libération de néoantigènes. Une meilleure reconnaissance de l'antigène stimule les cellules dendritiques, entraînant une activation accrue des cellules T cytotoxiques dans le cadre de l'amorçage [8]. Le microenvironnement immunologique altéré par l'irradiation – dans la cellule tumorale et autour de celle-ci – favorise également les étapes de la phase effectrice concernant la destruction des cellules tumorales [13]. Les modifications de l'endothélium des vaisseaux sanguins de la tumeur facilitent l'adhésion des cellules immunitaires effectrices circulantes et favorisent leur migration dans la tumeur. Un nombre plus élevé de cellules infiltrantes est en corrélation positive avec le résultat clinique dans de nombreuses tumeurs [14–16]. L'expression accrue du complexe majeur d'histocompatibilité I (CMH I) à la surface des cellules tumorales irradiées augmente la destruction des cellules ciblant la tumeur par les cellules T effectrices [16].

Outre les processus immunostimulateurs, la RT peut également inhiber le système immunitaire, comme on le sait de l'irradiation des maladies inflammatoires, où l'on applique principalement de très petites doses uniques. Cependant, même ces mécanismes peuvent être utilisés comme argument pour une combinaison avec l'IT, puisque, par exemple, la régulation radiogénique à la hausse de la voie de signalisation PD-1/PD-L1 (pour freiner la réponse immunitaire) fournit une cible pour les ICI et peut augmenter leur efficacité [17]. Les modèles murins précliniques indiquent que la combinaison de la RT avec des anticorps de points de contrôle immunitaires entraîne une activation et une amplification accrues de la réponse des cellules T cyto-

toxiques et réduit de manière synergique les cellules suppressives qui infiltrent les tumeurs [17, 18].

Enfin, les effets immunomodulateurs de la RT augmentent les chances que l'IT permette l'élimination immunologique des tumeurs. Les études menées jusqu'à présent sur la synergie entre la RT et l'IT se concentrent sur l'effet renforcé de l'IT par la RT [19]. La question de savoir si une augmentation de l'effet radiothérapeutique peut également être obtenue par l'IT dans le sens d'une radiosensibilisation semble plausible en raison de mécanismes similaires [19], mais n'a pas encore été étudiée.

Application clinique

Plus de 150 études étudient actuellement la combinaison de la radiothérapie/chimiothérapie standardisée et de l'IT [20]. Mais on manque actuellement de données cliniques solides permettant de comparer différentes séquences de traitement (combinaison séquentielle ou concomitante de RT/ICI) ou différents schémas de RT en termes de potentialisation de l'effet. Toutefois, les premières études prospectives ou de bonnes preuves indirectes mettent en évidence le potentiel synergique possible de l'utilisation combinée de la RT et de l'ICI (tab. 2).

Mélanome malin

Dans le cas du mélanome malin, l'IT a largement fait ses preuves et est devenue la norme de soins dans les situations de traitement adjuvant et palliatif. Selon une étude rétrospective, les patients traités avec un inhibiteur de PD-1 et une RT palliative ont obtenu des taux de réponse nettement meilleurs (65 contre 33,3%)

avec une toxicité comparable [21]. La combinaison de l'ipilimumab et de la RT a permis d'obtenir une prolongation de la survie globale en plus de taux de réponse significativement plus élevés que ceux obtenus avec l'ipilimumab seul [22]. La combinaison a été évaluée prospectivement comme sûre dans les données de la phase I à ce jour [23, 24].

Cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC)

La consolidation de l'IT avec l'anticorps PD-L1 durvalumab séquentiellement à la radiothérapie/chimiothérapie dans l'essai randomisé et contrôlé par placebo PACIFIC a constitué une percée dans le traitement du NSCLC localement avancé. Cette étude de phase III a évalué l'intérêt de consolider l'IT avec le durvalumab dans le NSCLC de stade III non résécable en cas de réponse au traitement ou de situation tumorale stable après une radiothérapie/chimiothérapie combinée. Cela a considérablement prolongé la survie médiane sans progression (de 5,6 à 17,2 mois) et la survie globale (de 55,6 à 66,3% à deux ans) [25, 26]. Les résultats étaient encore meilleurs lorsque le traitement par durvalumab commençait dans les deux semaines suivant la dernière radiothérapie. Conformément à ces données, le durvalumab est autorisé en Suisse depuis juin 2018 pour les patients atteints d'un NSCLC localement avancé sans progression après une radiochimiothérapie définitive.

Une analyse de sous-groupe de l'étude KEYNOTE-001 [27] corrobore ces résultats. Cette dernière a étudié l'effet de l'association de la RT et du pembrolizumab; les patients ayant reçu une radiothérapie antérieure ont vécu en moyenne deux fois plus longtemps sans progression de la maladie, et la RT antérieure a également

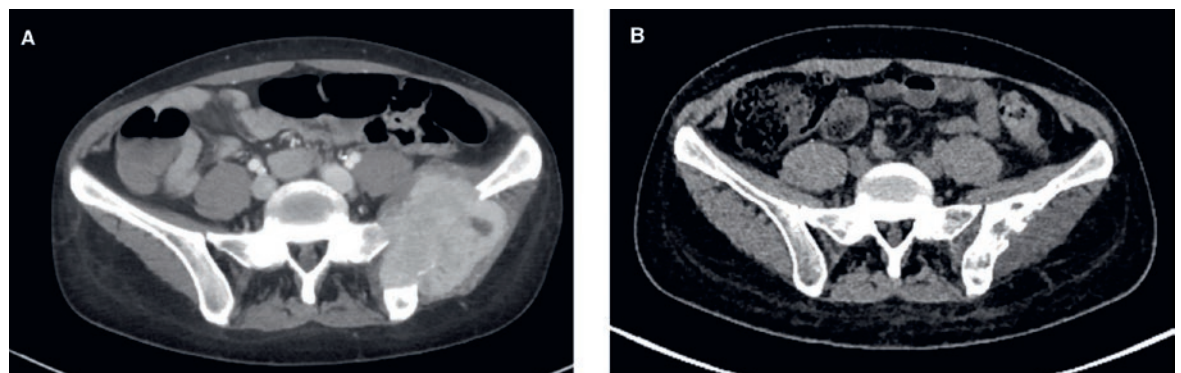


Figure 2: Patiente de 41 ans présentant un adénocarcinome primaire oligométastatique de type NSCLC avec une réponse clinique et morphologique impressionnante après radiothérapie/immunothérapie. Tomographie informatisée initiale du bassin montrant une métastase osseuse étendue dans l'os iliaque gauche avec envahissement musculaire (A). La biopsie de la lésion a montré une expression immunohistochimique de PD-L1 de 30% sur les cellules tumorales. Après radiothérapie des métastases (10 x 3 Gy) et début de la chimiothérapie en association avec l'anticorps de point de contrôle immunitaire pembrolizumab dans la semaine suivante, une rémission morphologique complète de la manifestation de la tumeur osseuse et extra-osseuse avec réossification partielle est observée après deux mois (B). NSCL: cancer pulmonaire non à petites cellules; PD-L1: «programmed cell death-ligand 1».

été associée à un avantage significatif en termes de survie globale. Nous avons récemment constaté une réponse impressionnante après la thérapie combinée dans notre clinique (fig. 2). À la suite du succès de la combinaison séquentielle, l'utilisation simultanée de l'ICI et de la RT est maintenant également à l'étude.

Sécurité de la combinaison

La gravité des événements indésirables en oncologie est généralement évaluée à l'aide des critères de la terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE), les toxicités graves nécessitant une hospitalisation étant classées au grade 3. Le taux d'effets indésirables des inhibiteurs CTLA-4 est plus élevé que celui des inhibiteurs PD-1/PD-L1 et plus élevé lorsque les deux substances sont combinées [28].

L'incidence des toxicités \geq au grade 3 dans la combinaison RT/ICI dans le cancer pulmonaire après radiothérapie stéréotaxique (SBRT, tab. 1) est rapportée par six études prospectives comme étant de 10 à 17% pour les anti-PD-1/PD-L1 et de 29 à 38% pour les anti-CTLA-1 [29]. Ce chiffre est légèrement plus élevé que ce à quoi on pourrait s'attendre avec le seul traitement ICI. Des études portant sur la chimiothérapie en complément de la combinaison RT/ICI ont montré des taux de toxicité significativement plus élevés et n'ont pas été prises

en compte ici [30]. Cependant, dans l'étude susmentionnée avec l'administration du durvalumab ICI après une radio-chimiothérapie combinée pour le traitement d'un NSCLC, l'incidence des toxicités graves (grades 3 et 4) n'était également que légèrement supérieure à celle du placebo (30 contre 26%).

Selon les données cliniques, l'utilisation combinée est considérée comme relativement sûre en l'état actuel des connaissances [21, 27–29, 31]. Toutefois, le type et la gravité du spectre des effets secondaires peuvent être légèrement modifiés par la combinaison. La combinaison simultanée doit être envisagée avec prudence dans le cas de radiothérapies ayant des effets secondaires similaires qui sont également observées avec l'ICI, par exemple la colite dans le cas d'une radiothérapie pelvienne, ou dans le cas de doses et de volumes de radiothérapie qui sont sujets à des effets secondaires. Il convient également d'être particulièrement prudent en cas de combinaison d'une séance unique de radiothérapie stéréotaxique et un traitement par ICI de métastases cérébrales. En raison de données rétrospectives incohérentes concernant les hémorragies et les radionécroses, un intervalle de plusieurs jours avant la première administration d'un ICI est recommandé avant une radiothérapie stéréotaxique dans la région du cerveau [28].

La majorité des études sur la thérapie combinée RT/ICI sont limitées par l'absence de randomisation entre ICI et ICI plus RT et par une période de suivi trop courte. Les combinaisons thérapeutiques devraient donc continuer à être de préférence normalisées dans le cadre d'essais cliniques. Avec des données plus solides sur l'effet synergique et la toxicité, il sera finalement possible de conseiller de manière optimale les patients quant au fait de savoir si l'effet thérapeutique accru de la combinaison de la RT et de l'IT compense le spectre potentiellement plus élevé des effets secondaires.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2021.08625>.

Correspondance:
Dr méd. Elena Riggenbach
Universitätsklinik für
Radio-Onkologie
Inselspital
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
[elena.riggenbach\[at\]insel.ch](mailto:elena.riggenbach[at]insel.ch)

L'essentiel pour la pratique

- La stimulation immunitaire systémique par la radiothérapie (RT) seule n'est généralement pas suffisante pour obtenir un effet cliniquement significatif. Cependant, en combinaison avec l'immunothérapie (IT), la réponse abscopale est plus fréquemment observée dans les lésions tumorales distantes.
- Une RT supplémentaire peut améliorer le taux de réponse de l'IT. De plus en plus d'éléments indiquent que la radiothérapie en complément de l'IT prolonge la durée sans progression pour différentes entités tumorales.
- La combinaison des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (ICI) avec des régimes de radiothérapie palliative ou stéréotaxique semble être relativement sûre. Toutefois, si l'on s'attend à ce que la RT provoque des effets secondaires similaires à ceux de l'ICI, il convient de se montrer prudent avec la combinaison et des explications appropriées au patient et aux collègues qui lui prodiguent un traitement complémentaire sont obligatoires.